

Základy klinické onkologie

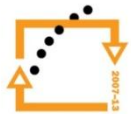
03 – Protinádorová chemoterapie (bez cílené léčby)

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



Historické poznámky

1. století

Pedanius **Dioscorides** (cca 40-90) „*De Materia Medica* „
extrakt z COLCHICUM AUTUMNALE L. – ocún jesenní
jeho užitím „ nádor dále neprodukuje hnis“

1938

A. P. Dustin: alkaloid **kolchicin**

*rostliny rodu Catharantus, dříve **Vinca***
Catharanthus roseus (barvínek růžový) – mikrotubulární jedy
*klinicky užívány cytostatika **vin kristin, vinblastin***



Historické poznámky

- 1786 Thomas Fowler
„Fowlerův roztok“ KH_2AsO_4
1 % roztok předepisován k léčbě řady nemocí
- 1865 Heinrich Lissauer: Fowlerův roztok užit k léčbě leukémie (CML)
byl užíván až do 30. let 20. století
- (současnost: As_2O_3 (TRISENOX) v léčbě akutní promyelocytární leukémie (APL), užíván k léčbě relapsů)

1. a 2. světová válka : **bojové plyny**

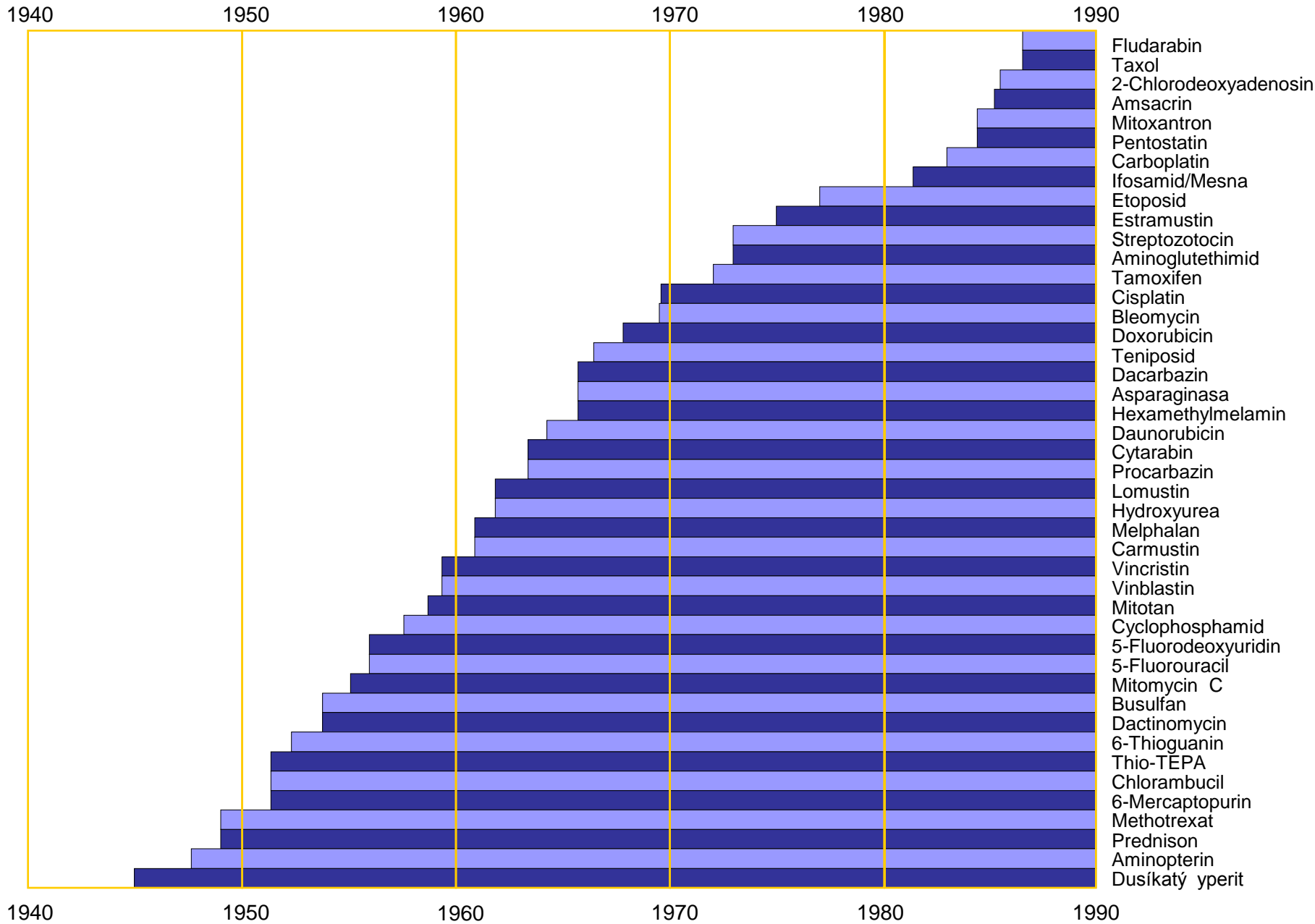
Yperit (hořčičný plyn) : *Bis(2-chlorethyl)sulfid* (= sulfidický yperit)

1. použití Němci v první světové válce v roce 1917 - u belgického města Ypres,
potlačení fyziologické krvetvorby (=hematopoézy) jeho účinkem známo již od roku 1919

Dusíkaté yperity: HN1: Bis(2-chlorethyl)ethylamin (= nitrogen mustard) HN2: Bis(2-chlorethyl)methylamin (= mustin, Mustargen) HN3: Tris(2-chlorethyl)amin

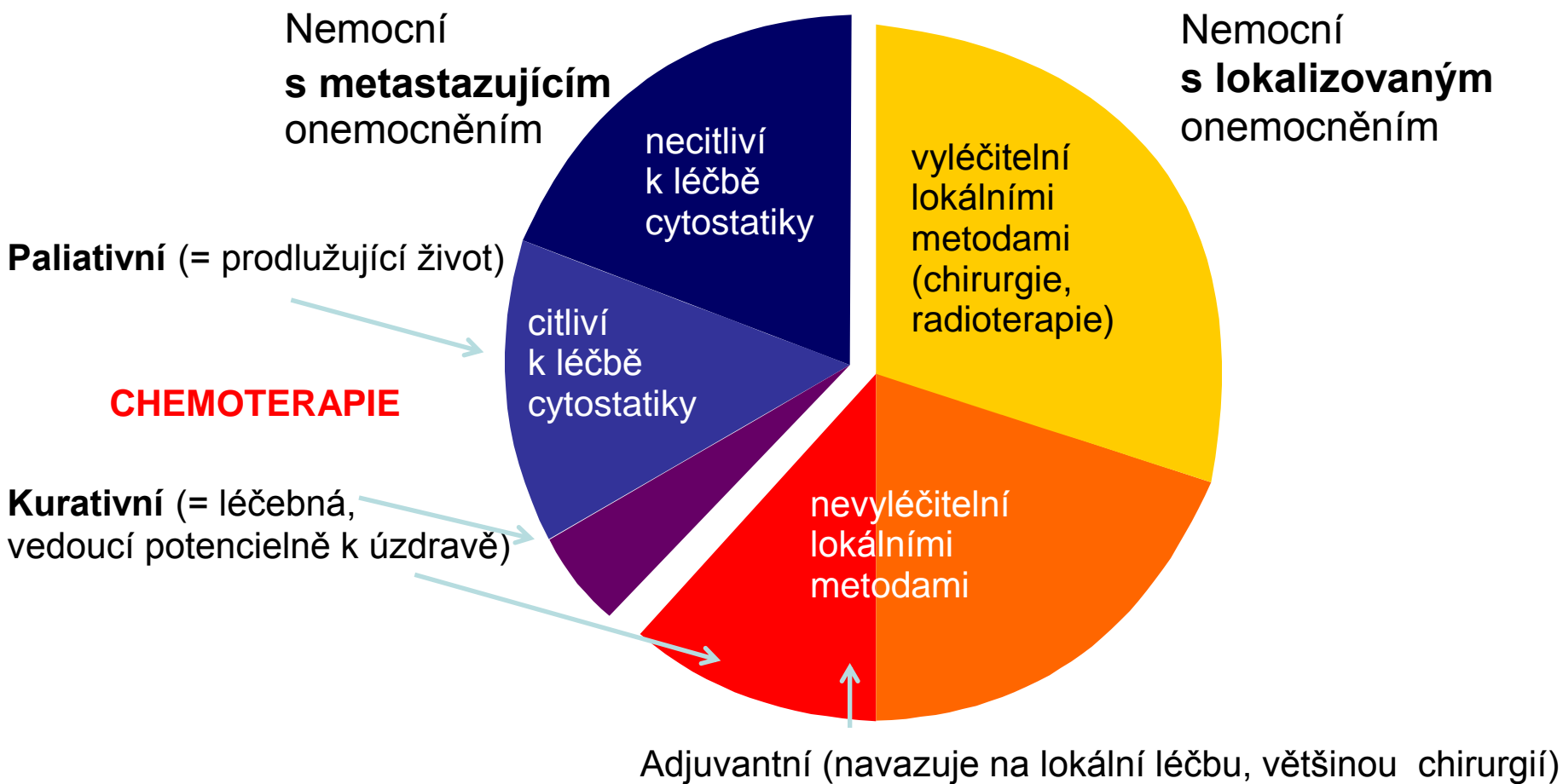
-> **mechanismus: nespecifická alkylační činidla DNA**

Rok zavedení do klinické praxe



(převzato z: Klener P. , PŮL STOLETÍ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE A JEJÍ DALŠÍ PERSPEKTIVY)

PODÍL SAMOSTATNĚ PODÁVANÉ CHEMOTERAPIE NA LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ



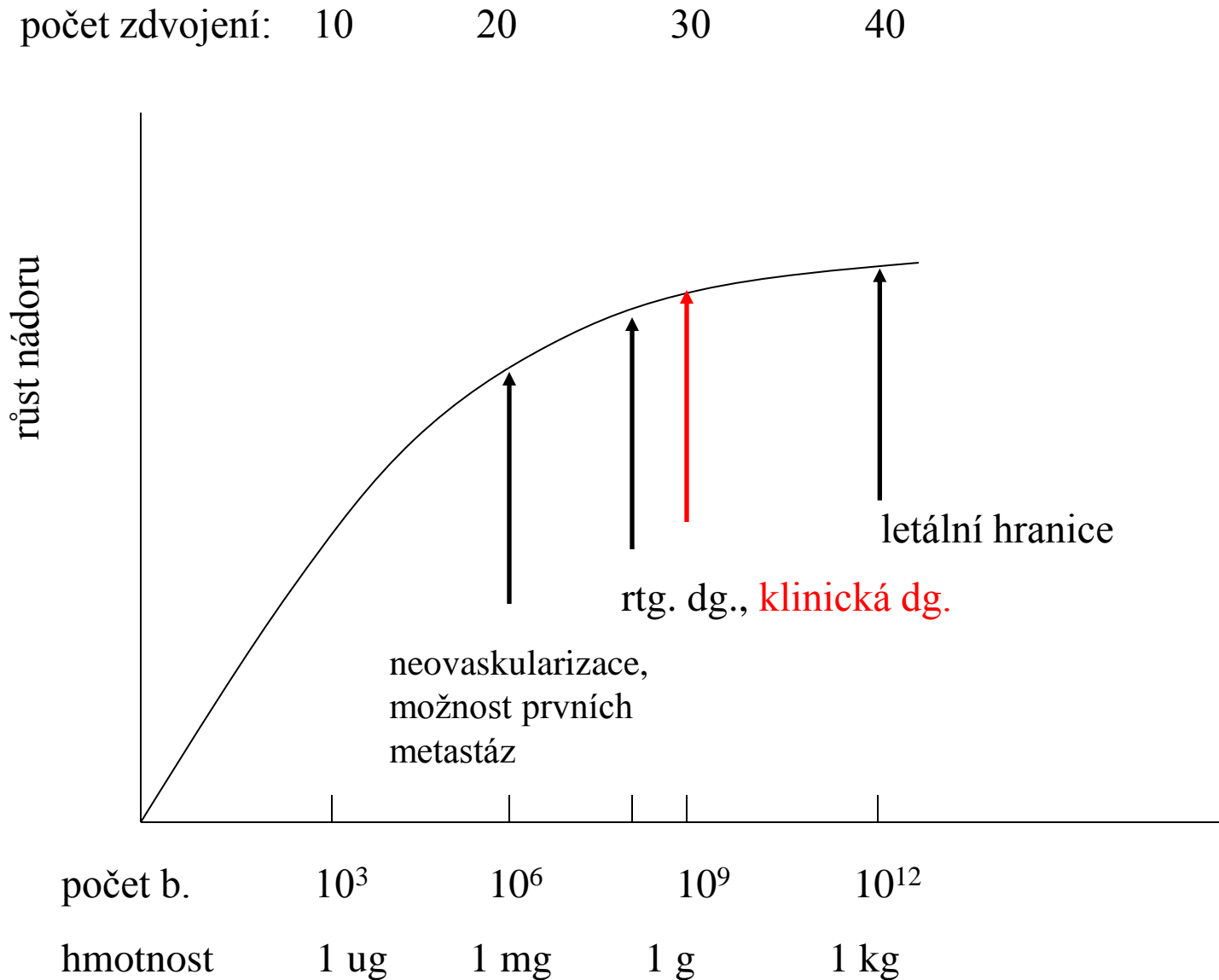
Konvenční cytostatika / chemoterapeutika

Cílená biologická léčba (targeted therapy)

Východiska pro konvenční cytostatickou léčbu:

- Proliferující nádorové buňky jsou obvykle více citlivé k obecným proapoptotickým stimulům než buňky zdravých tkání (mitotické jedy, genotoxické látky, antimetabolity) .
- Zásahy jsou však málo specifické a ve vysoké míře postihují i zdravé tkáně, především ty s vysokou proliferační aktivitou (sliznice gastrointestinálního traktu - mukozitida, hematopoéza - cytopenie)
- Buněčný cyklus normálních proliferujících buněk bývá kratší ve srovnání s nádorovými → rychlejší regenerace zdravých tkání
- Opakování chemoterapie v pravidelných cyklech, po regeneraci normální tkáně (normální hodnoty v krevním obraze, zhojené sliznice, cykly povětšinou á 21 či 28 dní = **maximum tolerated dose (MTD)** –režimy.

Růst nádoru



Principy protinádorové chemoterapie

- kombinace s jiným druhem terapie (chirurgie, ozařování)
 - Neoadjuvantní – podání chemoterapie před radikálním operačním výkonem
 - Adjuvantní chemoterapie – po lokální léčbě , k likvidaci zbytkové populace buněk nádoru
- kombinace cytostatik s různým mechanismem účinku a toxicitou
 - dávku limitující toxicita odlišného druhu

Přehled nejčastějších nežádoucích účinků

Akutní

- hematologická toxicita – pancytopenie = anémie, leukopenie, trombocytopenie , z toho plynoucí infekční a krvácivé komplikace
- alopecie – ztráta buněk vlasových folikulů (alopecie)
- mukositida , tyflitida = gastrointestinální toxicita na sliznicích
- nauzea, zvracení, nechutenství
- akutní nefrotoxicita, hepatotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxicita

Pozdní

- nefrotoxicita, hepatotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxicita
- Poruchy plodnosti
- mutageneze, karcinogeneze, teratogeneze = sekundární malignity





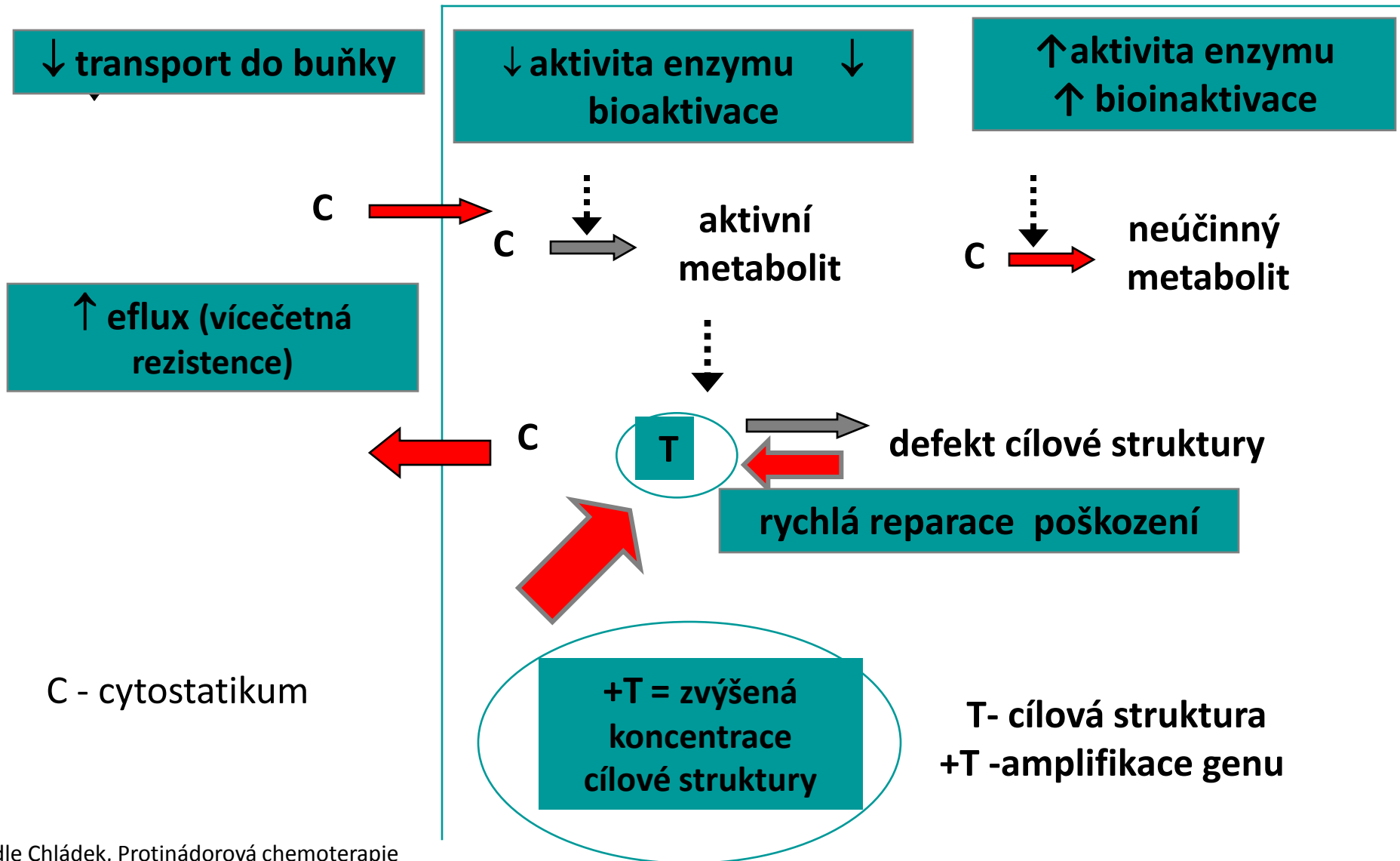
Citlivost nádorových buněk k chemoterapii je ovlivněna:

- místem zásahu cytostatika v cyklu buněčného dělení
- fází buněčného cyklu, ve které se většina nádorových buněk nachází
- růstovou frakcí nádoru = poměr proliferujících a neproliferujících (klidové buňky G_0 + buňky bez schopnosti růstu) buněk nádoru
- přirozenou rezistencí nádorových buněk vůči chemoterapii
- schopností vyvinout rezistenci při opakované expozici (získaná rezistence)

Rezistence nádorových buněk

- primární chemorezistence vs chemosenzitivita
- sekundární rezistence - získaná při opakované expozici

Mechanismy získané rezistence



RŮZNÁ CITLIVOST ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ K CHEMOTERAPII

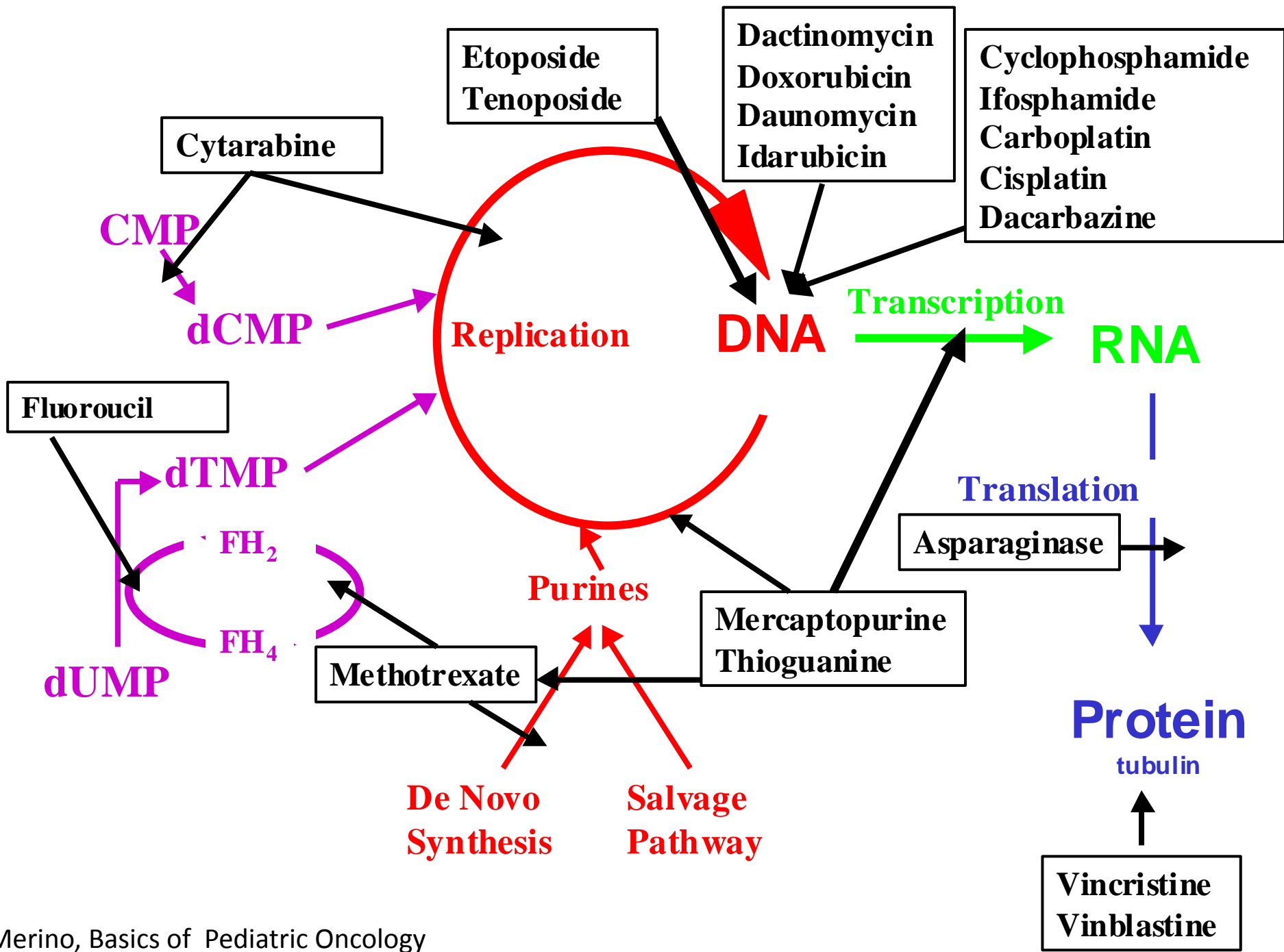
I. skupina	II. skupina	III. skupina	IV. skupina
lymfoblastická leukémie	akutní myeloidní leukémie	karcinomy orofaciální oblasti	Adenokarcinom ledviny
Burkittův nádor	NHL s nízkým stupněm malignity	karcinomy trávicího ústrojí	Grawitzův nádor
Hodgkinova choroba	mnohočetný myelom	low grade gliální nádory CNS	karcinom jícnu
NHL s vysokým stupněm malignity	neuroblastom	maligní melanom	bronchogenní karcinom (nemalobuněčný)
Wilmsův nádor	bronchogenní karcinom (malobuněčný)	karcinoid	karcinom pankreatu
testikulární nádory	karcinom prsu	Low grade sarkomy měkkých tkání	hepatocelulární karcinom
choriokarcinom (postgestační)	karcinom endometria	karcinom močového Měchýře	karcinom žlučníku
embryonální rhabdomyosarkom	karcinom kůry nadledvin	karcinom prostaty	karcinom štítné žlázy
retinoblastom	inzulinom		
	osteosarkom		

Mechanismy cytostatického účinku

- inhibice enzymů nutných pro syntézu nukleových kyselin
- inkorporace falešných nukleotidů do nukleových kyselin
- přímé poškození struktury již hotových nukleových kyselin
- blokáda topoizomeráz I a II
- poškození funkce mikrotubulárního systému
- kombinované účinky

Selektivita účinku podle místa zásahu do buněčného cyklu

- fázově specifický účinek (většina cytostatik) - pomalejší úbytek proliferujících buněk
- fázově nespecifický účinek: cy. účinkuje kdykoli během buněčného cyklu (G_1 -M, např. většina alkylancií)- rychlejší úbytek proliferujících buněk
- cytostatika účinkující i na buňky ve fázi proliferačního klidu (G_1 -M+ G_0): deriváty nitrózomočoviny, busulfan (výrazné NÚ)



1) Antimetabolity

- inhibují syntézu nebo metabolickou přeměnu purinových a pyrimidinových bazí
 - působí jako falešné nukleotidy
 - inhibují tvorbu DNA, RNA, popř. proteinů a tím dělení buněk
 - účinkují především v S-fázi buněčného dělení
-
- antagonisté (analoga) kyseliny listové (folátů) = antifoláty
 - antagonisté (analoga) purinů
 - antagonisté (analoga) pyrimidinů

Antagonisté kyseliny listové (anti-foláty)

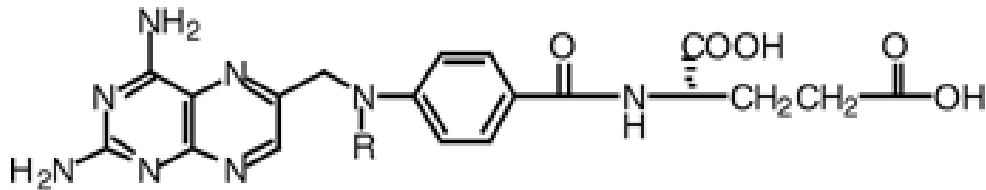
- **Metotrexát**

- inhibicí dihydrofolátreduktázy blokuje tvorbu redukovaných folátů potřebných pro syntézu purinů a pyrimidinů (snížená sy. DNA, RNA)
- inhibicí thymidylátsyntetázy blokuje tvorbu thymidylátu (snížená sy. DNA)
- snížená sy proteinů (tetrahydrofolát je potřebný pro sy serinu a methioninu)

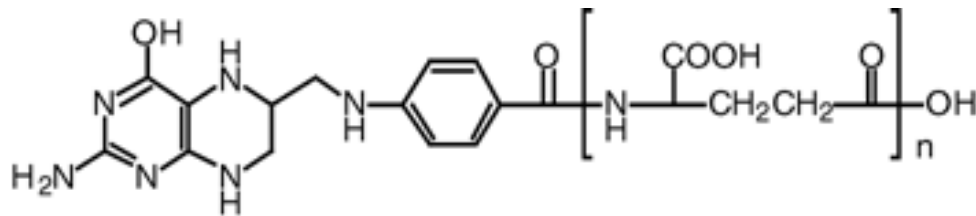
- **Novější antifoláty:**

pemetrexed (derivát s inhibičním účinkem vůči rozšířenému spektru folát-dependentních enzymů)

Metotrexát



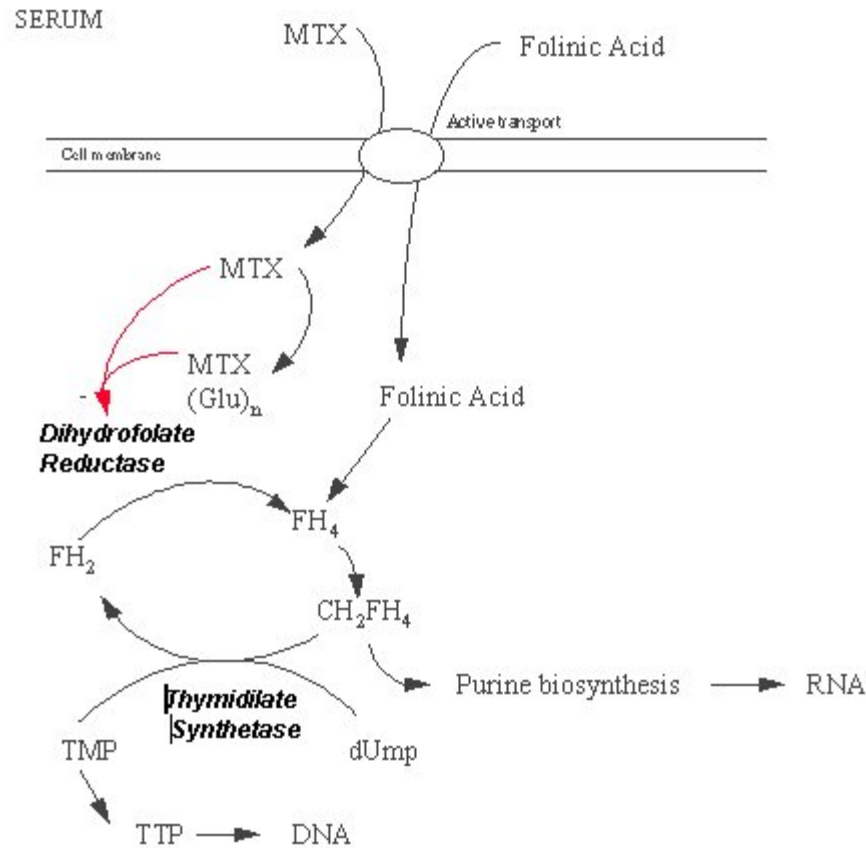
aminopterin; R = H
methotrexate; R = Me



tetrahydrofolate

- metotrexát:
druhé cytostatikum
zavedené do klinické
praxe

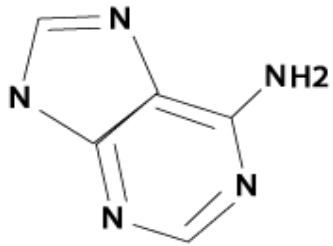
Mechanismus cytostatického účinku metotrexátu



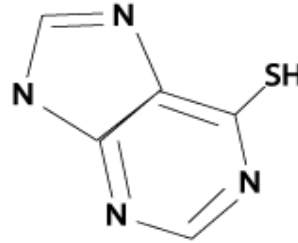
Metotrexát

- indikace: v minulosti součást mnoha protokolů, v současnosti např. ALL, NH-lymfomy, osteosarkom
- nízké dávky MTX per os v kombinaci s merkaptopurinem - udržovací fáze terapie ALL
- nízké dávky jednou týdně (p.o., i.m., s.c.)
imunopresivum v léčbě autoimunitních onemocnění

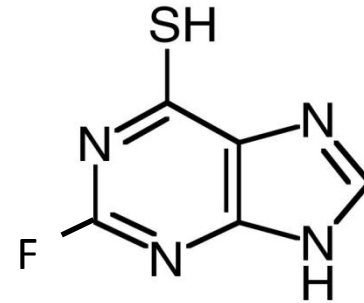
Analoga purinů/purinových nukleotidů



Adenine (A)

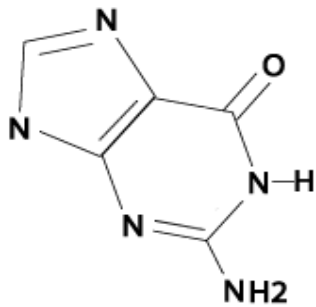


6-MP

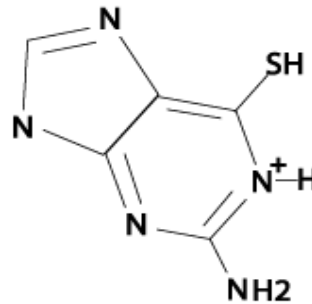


arabinoza-5-P

fludarabin
(analog
adenozinu)

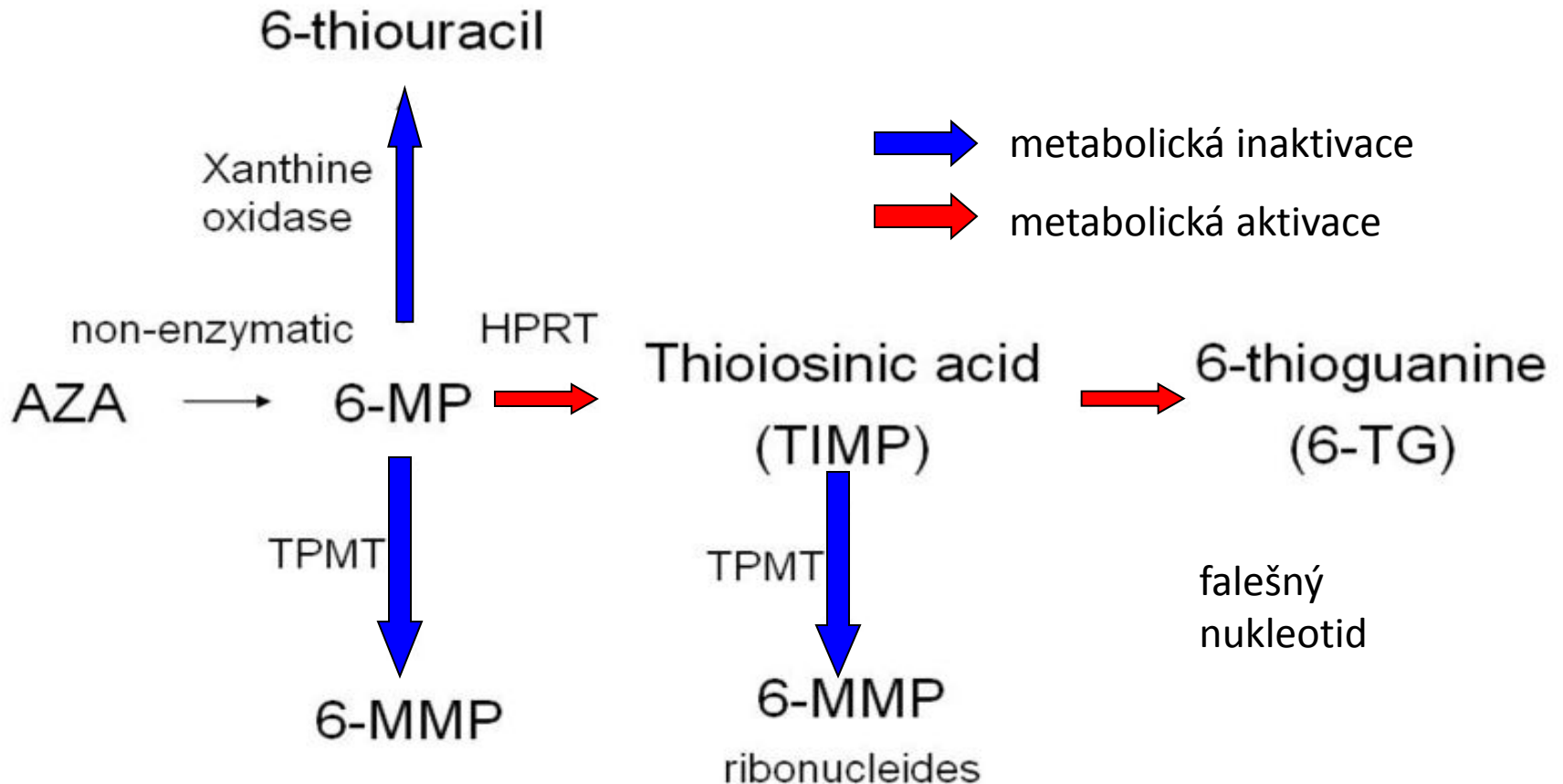


Guanine (G)



6-TG

Metabolismus 6-merkaptopurinu



Nemocní s **neaktivním enzymem thiopurinmethyltransferáza (TPMT)** (příčina = genetický polymorfismus) mají projevy vystupňované toxicity (myelosuprese). Genetický test na TPMT nebo stanovení aktivity TPMT v erytrocytech mohou být provedeny před léčbou.

Analogy pyrimidinů

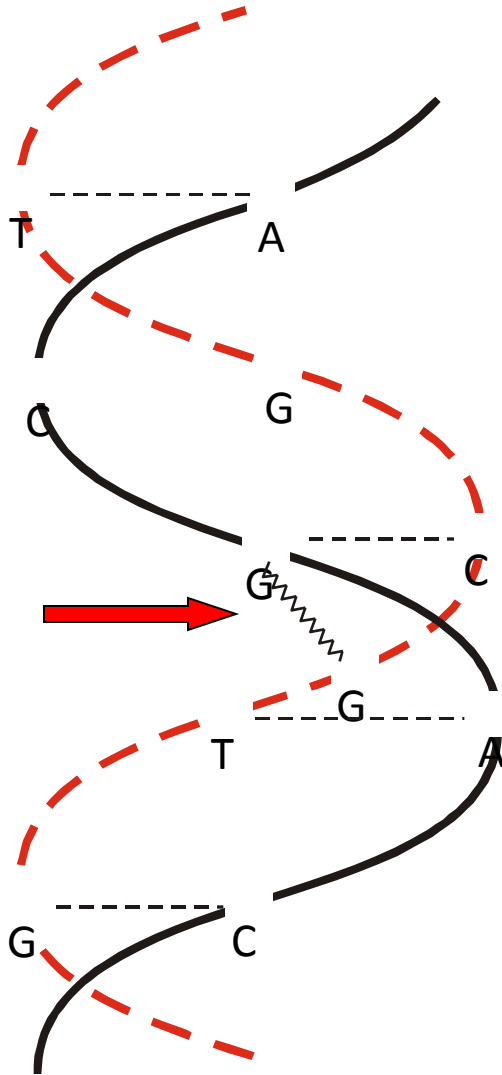
5- fluoruracil

cytozinarabinozid (cytarabin, Ara-C)

gemcitabin

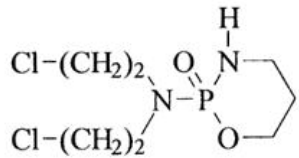
kapecitabin

2) Alkylující cytostatika

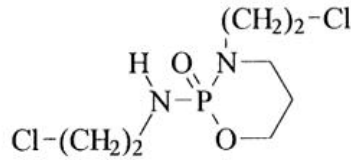


- první účinná cytostatika v klinické praxi
- kovalentně se váží na nukleofilní centra v molekulách nukleových kyselin a proteinů
- fázově nespecifický účinek
- genotoxické látky: riziko sekundárních malignit

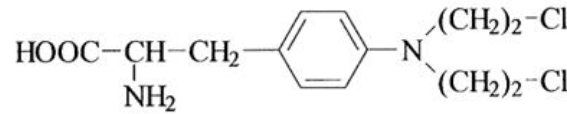
Alkylující cytostatika: chemicky různorodé látky



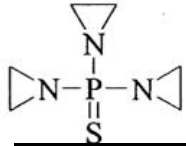
cyklofosfamid



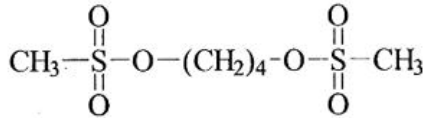
ifosfamid



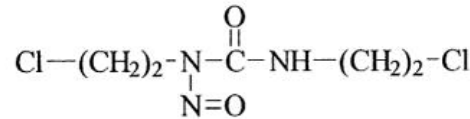
melfalan



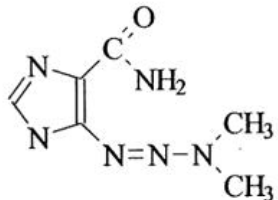
thiotepa



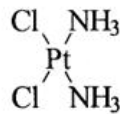
busulfan



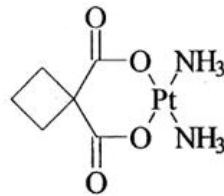
karmustin



dakarbazin



cisplatina



karboplatina

- alkylaminy
- oxazafosforiny
- platinové deriváty
- deriváty nitrózomočoviny
- estery sulfonových kyselin
- aj.

3) Interkalační látky

- Antracyklinová antibiotika - doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin
- Deriváty antrachinonu - mitoxantron
- Deriváty akridinu – amsakrin, **aktinomycin D**

4) Inhibitory topoizomeráz

- DNA-topoizomerázy jsou jaderné enzymy, které ovlivňují topologii DNA při replikaci
- deriváty kamptotecinu **irinotekan** a **topotekan** inhibují topoizomerázu I
- deriváty epipodofylotoxinu **etopozid** a tenipozid inhibují topoizomerázu II

5) Inhibitory mitózy

mitotické jedy, ruší funkci dělicího vřeténka:

- vinkové alkaloidy (*Madagascar periwinkle, Vinca rosea*): **vin kristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin** se váží na tubulin a zabraňují jeho polymerizaci do mikrotubulů
- terpenoidy tisu (taxany): **paklitaxel, docetaxel** stabilizují polymery mikrotubulů a zabraňují separaci chromozomů při anafázi