

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 **vinkristin, 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: r. 2000 Randomizovaná studie v USA , As_2O_3 (TRISENOX) k léčbě akutní promyelocytární leukémie)

1. a 2. světová válka : bojové plyny

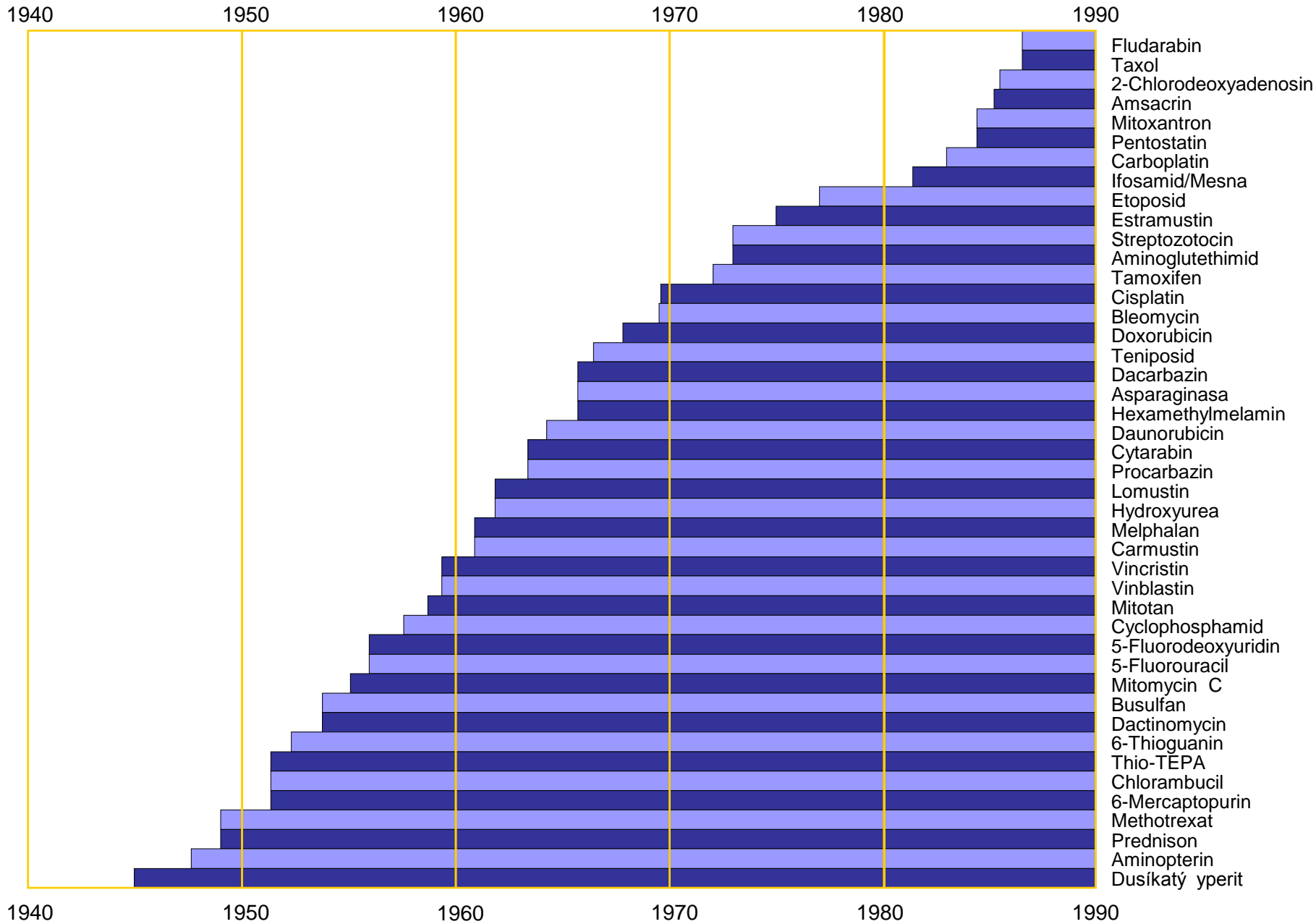
Yperit (hořčičný plyn) : *Bis(2-chlorethyl)sulfid* (= sulfidický yperit)

1. použití Němci v první světové válce v roce 1917 - u belgického města Ypres, suprese hematopoézy jeho účinkem známa 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

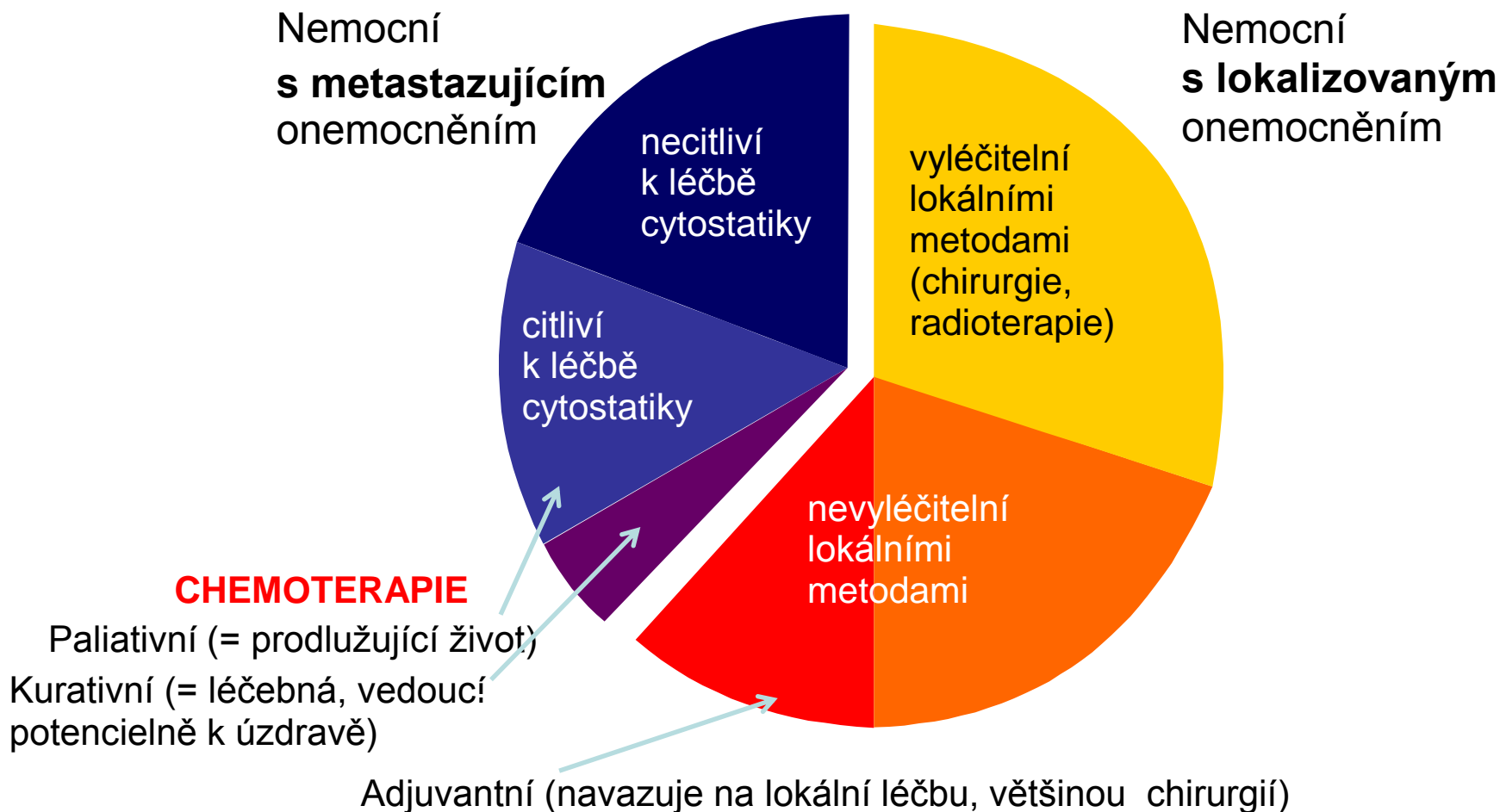
Nespecifická alkylační činidla DNA

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



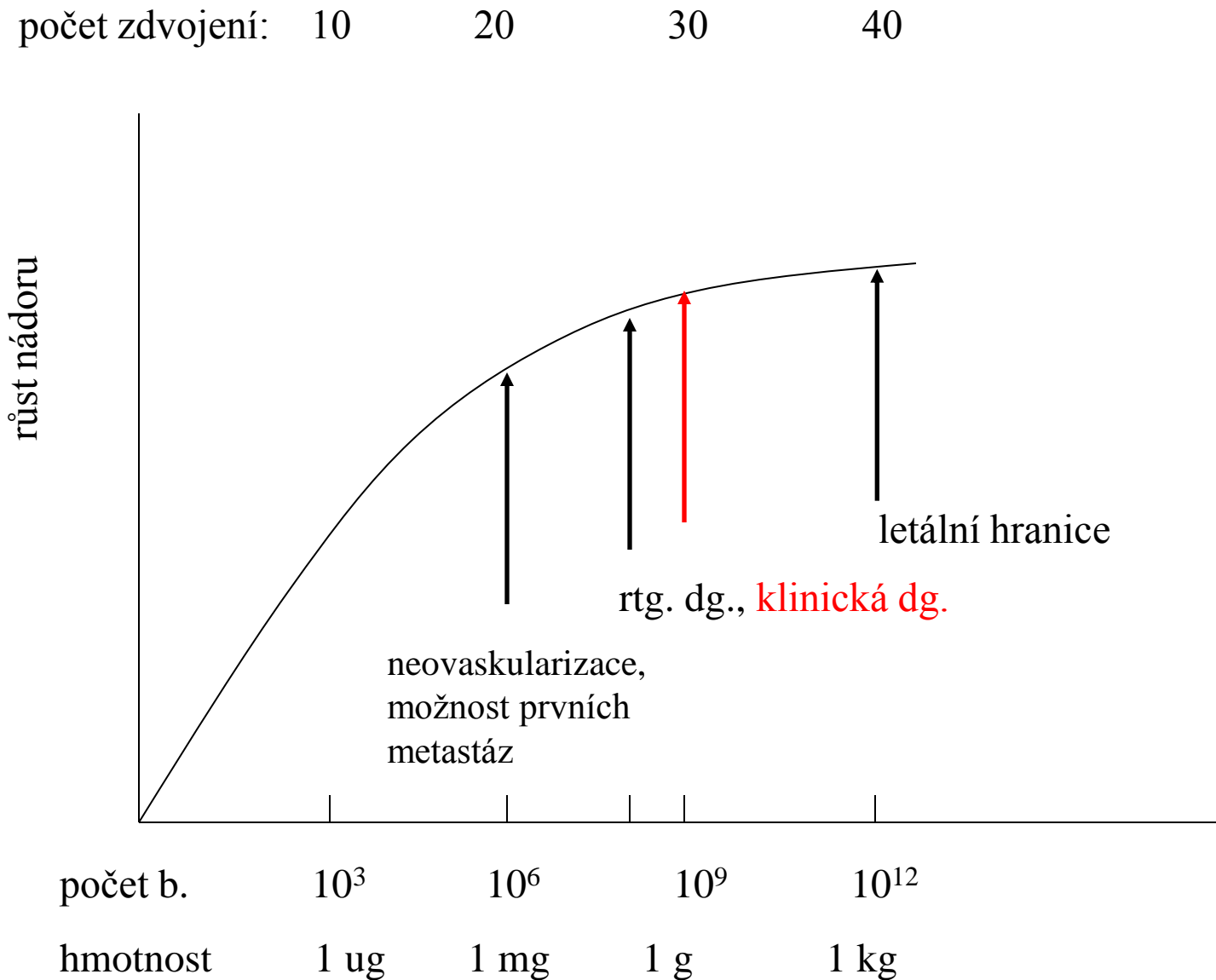
Konvenční cytostatika / chemoterapeutika

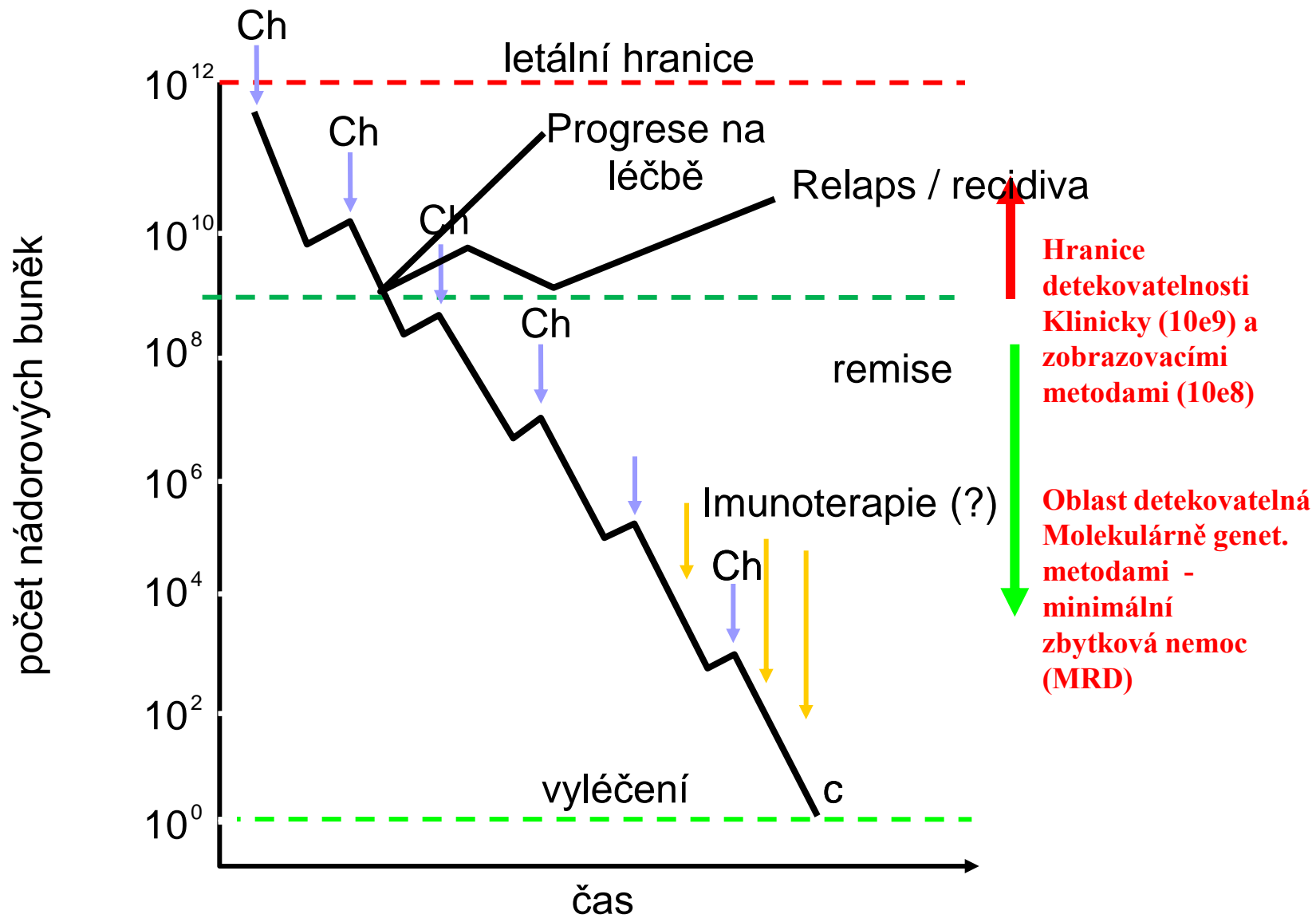
Cílená biologická léčba (targeted therapy)

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.

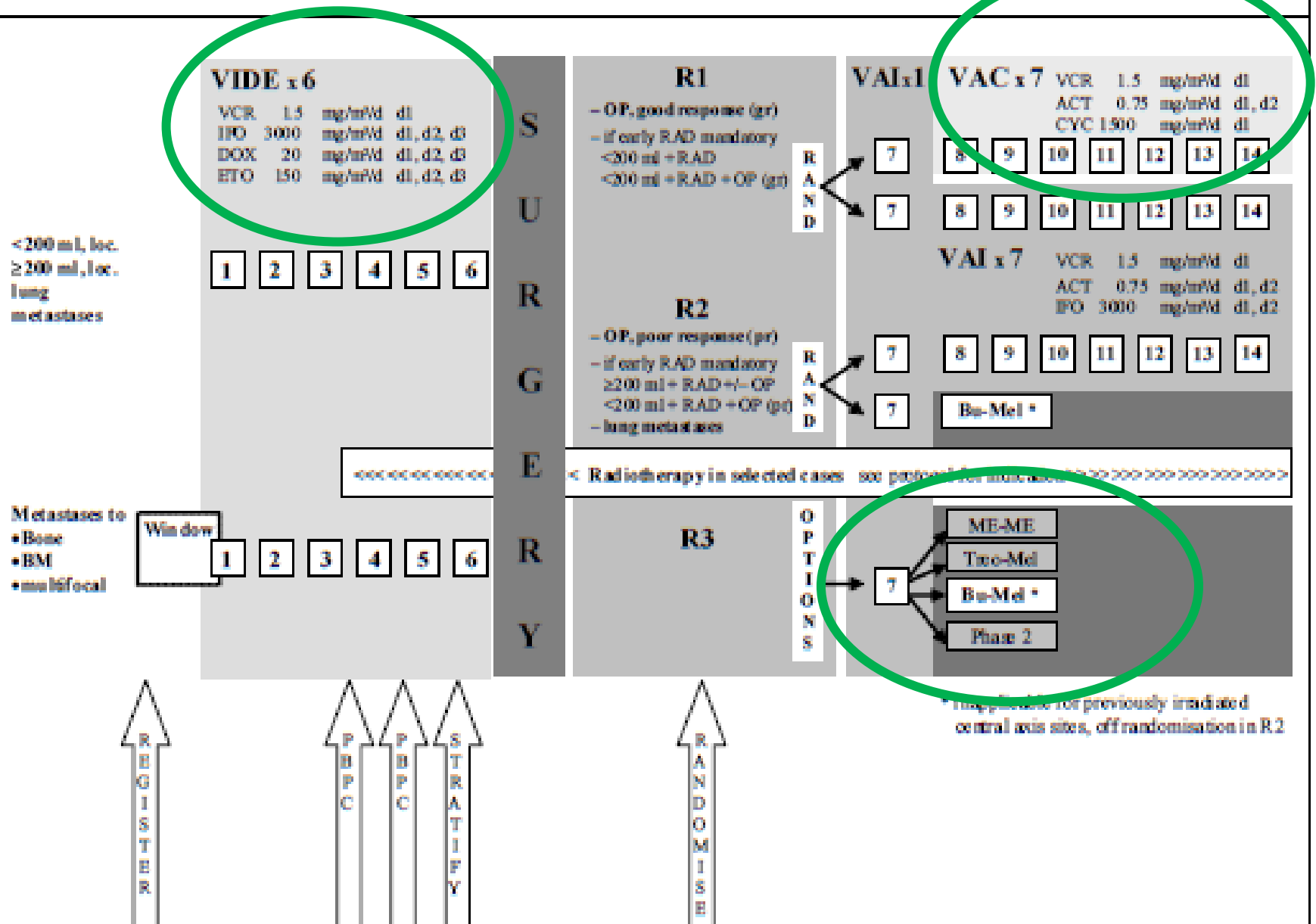
Růst nádoru





Příklad multimodálního protokolu zahrnujícího konvenční (poly)chemoterapii

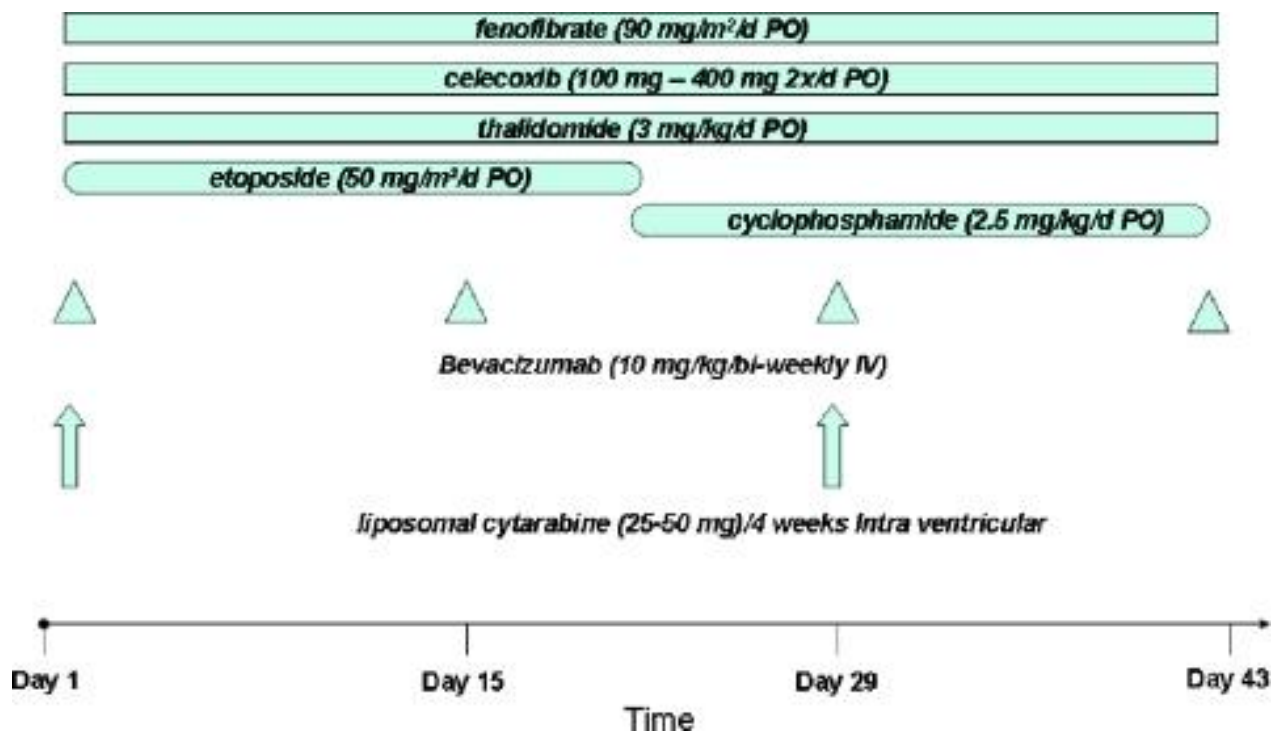
EURO-E.W.I.N.G. 99



Konvenční režimy jsou tzv MDT-based : podání maximální tolerované dávky

vs.

Příklad tzv. metronomického režimu: v tomto případě je **každodenní podání malé dávky konvenčního cytostatika** (etoposid nebo cyclophosphamid) navíc doplněno o **antiangiogenní lék** thalidomid a další „**biologika**“: COX2 inhibitorem celecoxibem a PPAR agonistou (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists) fenofibrát. Cílem zde je ovlivnit především nádorovou angiogenezu.



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

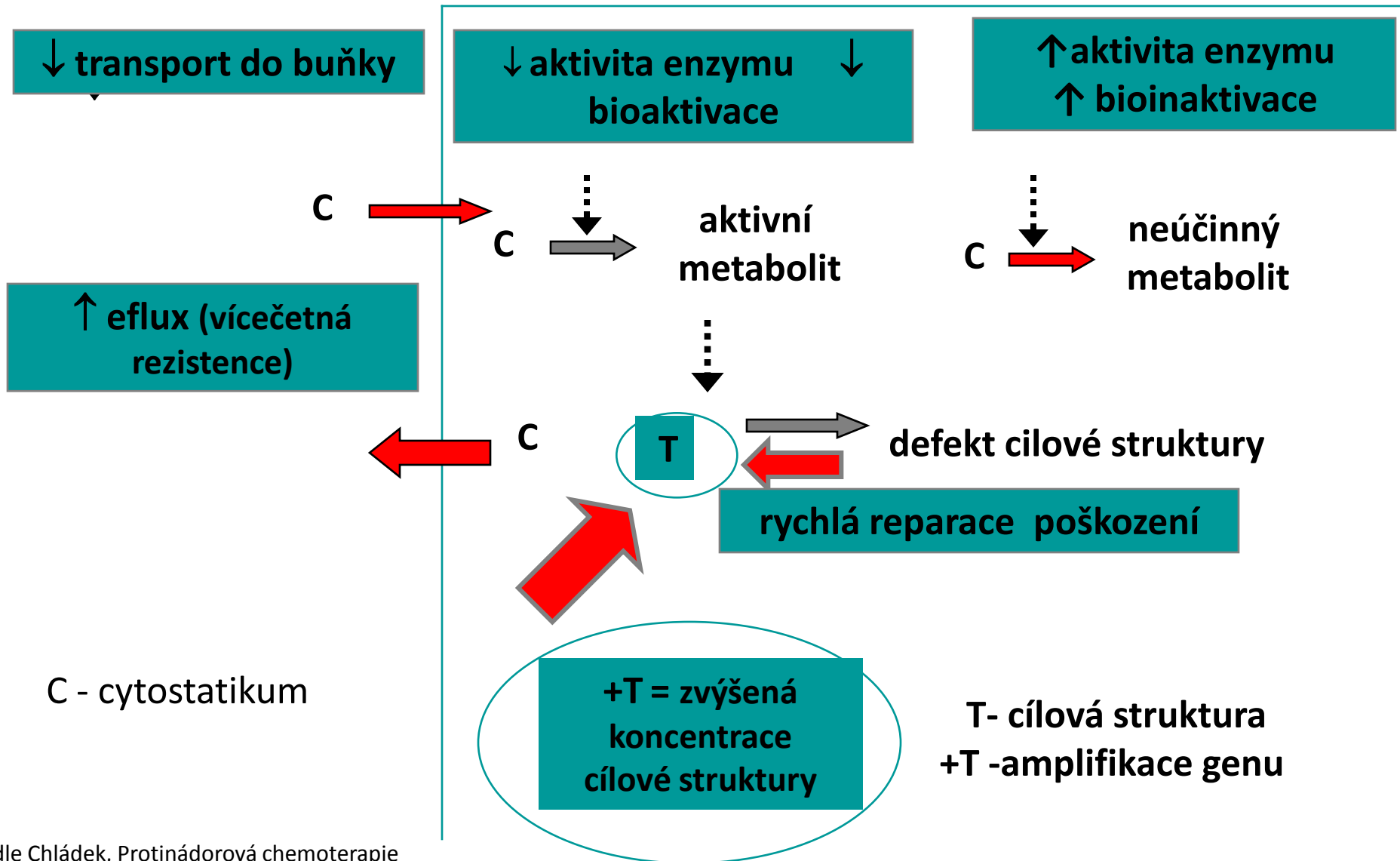
Citlivost nádorových buněk k chemoterapii je ovlivněna:

- 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	Gliální nádory CNS	karcinom jícnu
NHL s vysokým stupněm malignity	neuroblastom		bronchogenní karcinom (nemalobuněčný)
Wilmsův nádor	karcinom prostaty		karcinom pankreatu
testikulární nádory	bronchogenní karcinom (malobuněčný)		hepatocelulární karcinom
ovariální karcinomy	karcinom prsu		karcinom žlučníku
choriokarcinom (postgestační)	karcinom endometria		karcinom štítné žlázy
embryonální rhabdomyosarkom	karcinom kůry nadledvin		
Retinoblastom	inzulinom		
	osteosarkom		





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

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

Konvenční cytostatika (chemoterapeutika)

<p>DNA prekurzory</p> 	antifolika	metotrexát, pralatrexát, raltitrexed, pemetrexed, nolatrexed
<p>ribonukleotidy</p> 	antipuriny	merkaptopurin, thioguanin, 2'deoxycoformycin, kladribin, cytarabin, gemcitabin, fludarabin, klofarabin, nelarabin, forodesin
<p>deoxyribonukleotidy</p> 	antipyrimidiny	5-fluorouracil, tegafur, kapecitabin, floxuridin
	inhibitory deoxyribonukleotid reduktázy	hydroxyurea



vazba na DNA

inhibice opravy

jiné mechanismy

inhibice mikrotubulů



alkylační látky

interkalační látky

radiomimetika

inhibitory topolizomeráz

cytostatika působící jinými
nebo kombinovanými
mechanismy

inhibitory polymerace

inhibitory depolymerace

dusíkatý yperit, cyklofosfamid,
ifosfamid, chlorambucil, busulfan,
deriváty nitrózomočoviny,
deriváty platiny, aziridiny,
mitomycin C

antracykliny, mitoxantron,
aktinomyciny, amonafid,
amsakrin

bleomycin

TOPO I (irinotekan, topotekan,
rubitekan, gimatekan)
TOPO II (tenipozid, etopozid,
voreloxin)

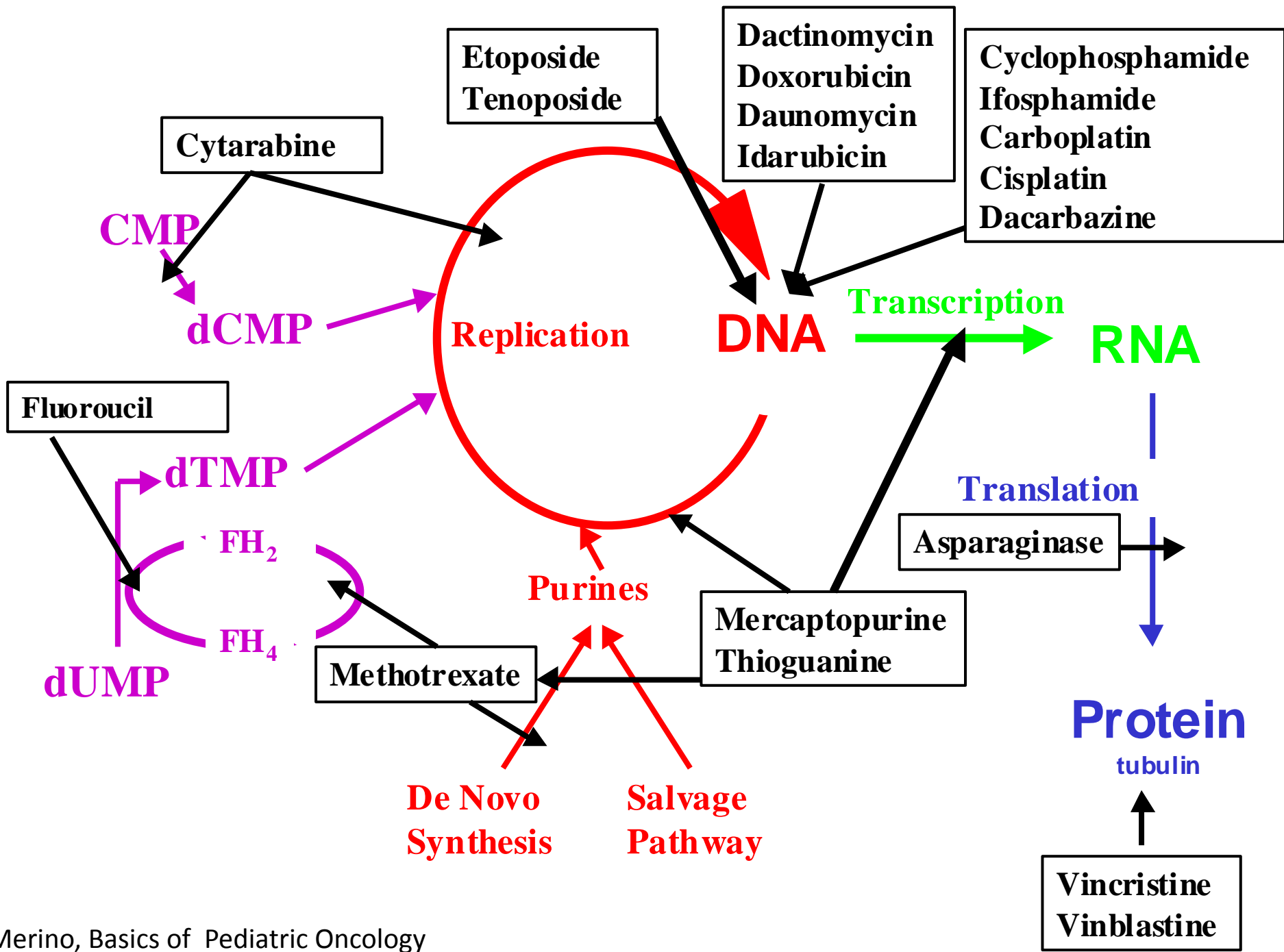
dakarbazin, temozolomid,
atrasentan, zibotentan,
bexaroten

vínka alkaloidy

taxany, epotilony

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)



Antimetabolity

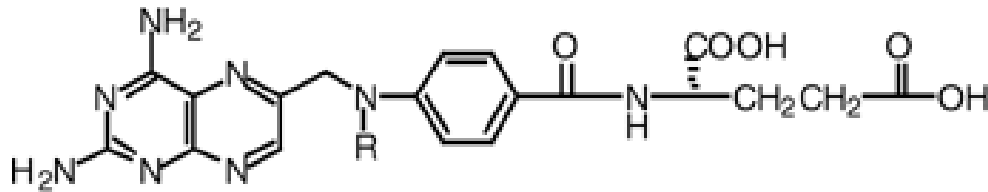
látky se strukturou podobnou purinům, pyrimidinům a jejich nukleotidům, folátům aj.

- 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 (analogy) kyseliny listové (folátů) = antifoláty
 - antagonisté (analogy) purinů
 - antagonisté (analogy) pyrimidinů

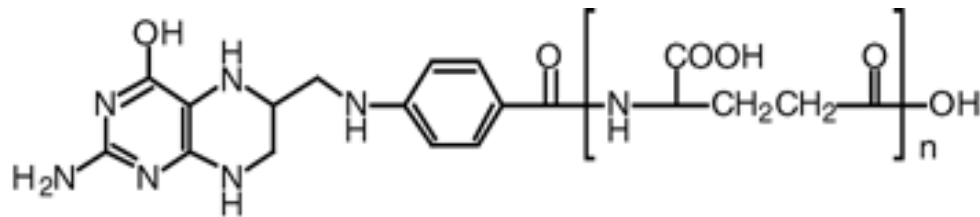
Antagonisté kyseliny listové (anti-foláty)

- **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



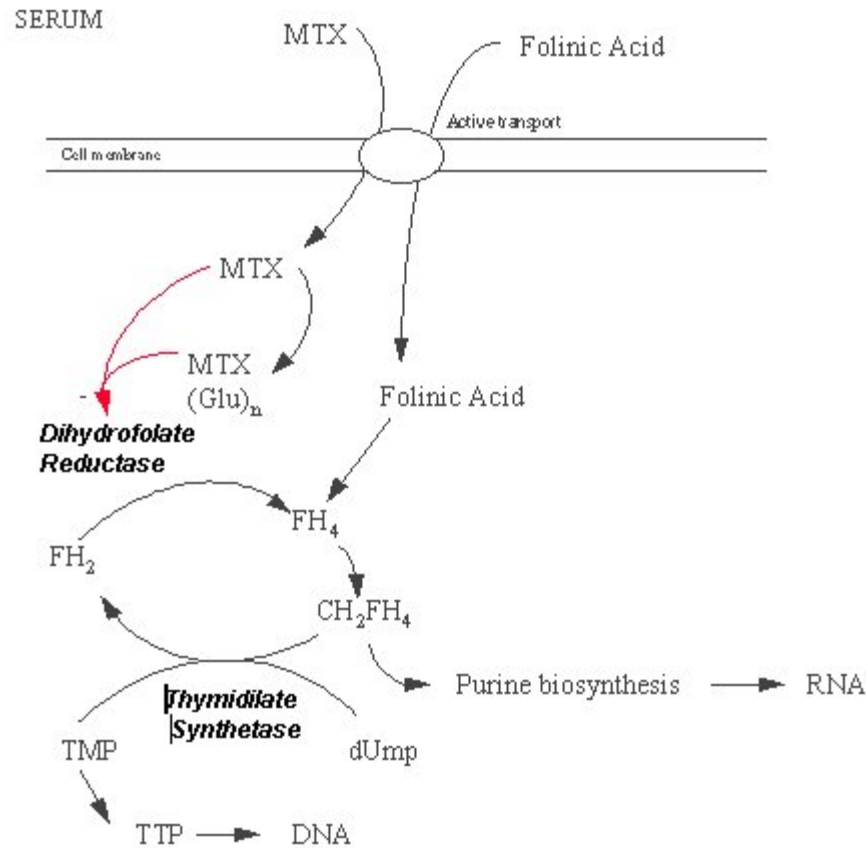
aminopterin; R = H
methotrexate; R = Me



tetrahydrofolate

- metotrexát:
druhé cytostatikum
zavedené do klinické
praxe

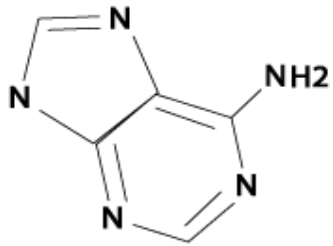
Mechanismus cytostatického účinku metotrexátu



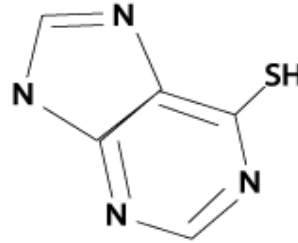
Metotrexát

- 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

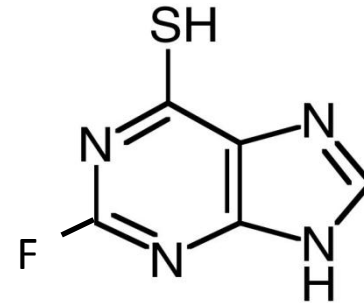
Analoga purinů/purinových nukleotidů



Adenine (A)

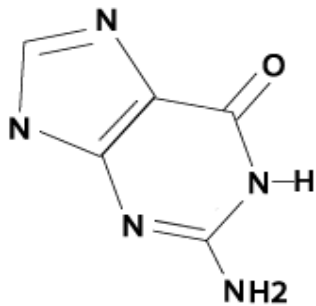


6-MP

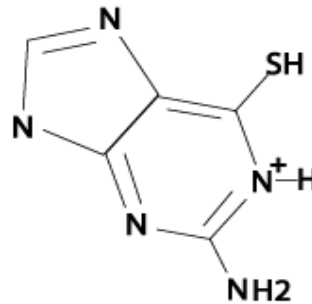


arabinoza-5-P

fludarabin
(analog
adenozinu)

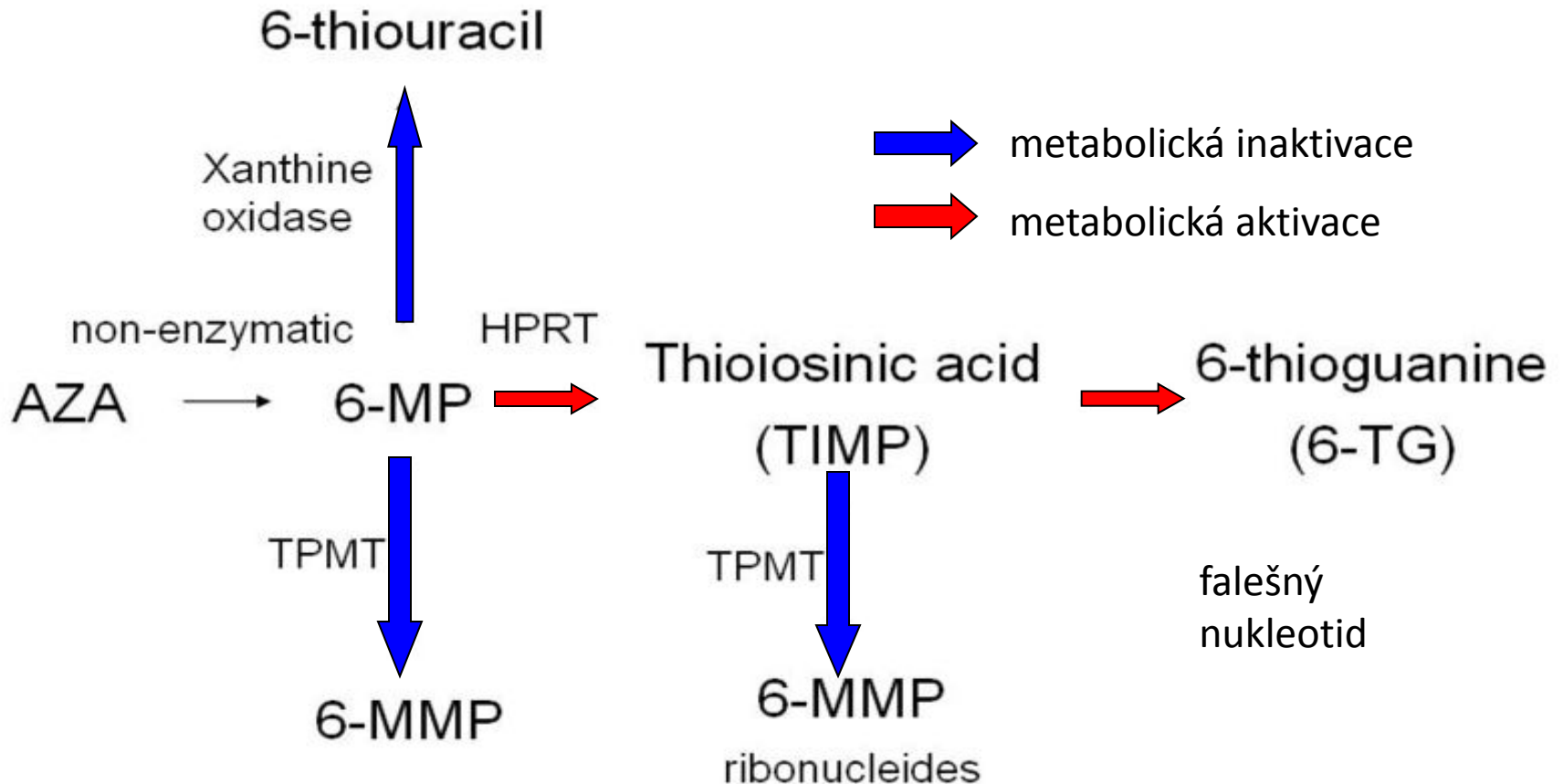


Guanine (G)



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 erythrocytech mohou být provedeny před léčbou.

Analogy pyrimidinů

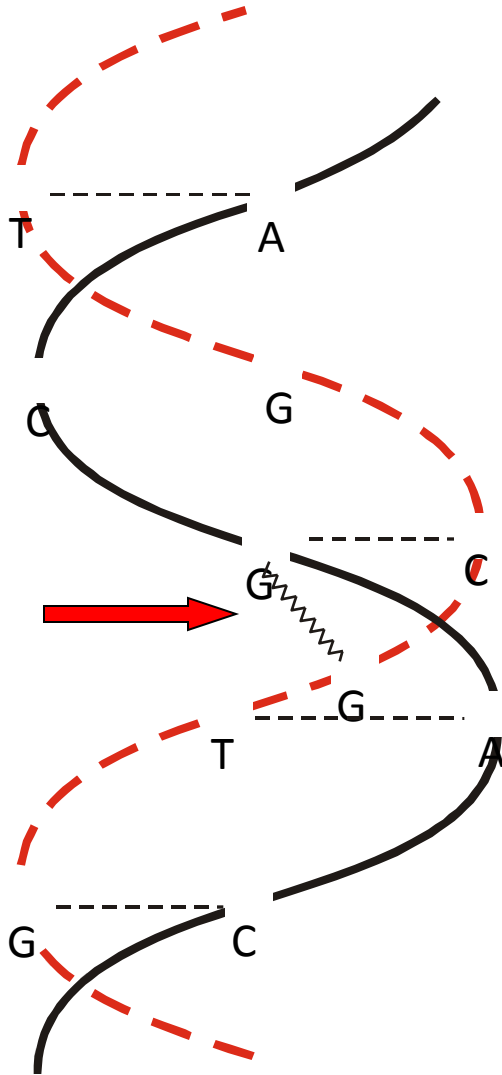
5- fluoruracil

cytozinarabinozid (cytarabin, Ara-C)

gemcitabin

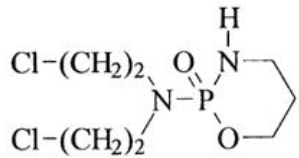
kapecitabin

Alkylující cytostatika

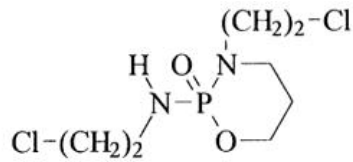


- první účinná cytostatika v klinické praxi
- kovalentně se váží na nukleofilní centra v molekulách nukleových kyselin a proteinů
- fázově nespecifický účinek
- genotoxické látky: riziko sekundárních malignit

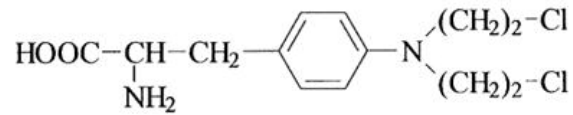
Alkylující cytostatika: chemicky různorodé látky



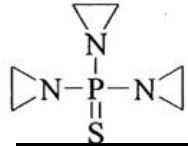
cyklofosfamid



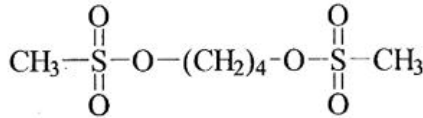
ifosfamid



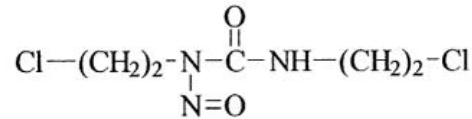
melfalan



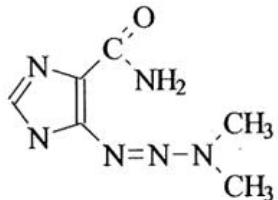
thiotepa



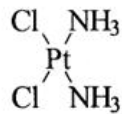
busulfan



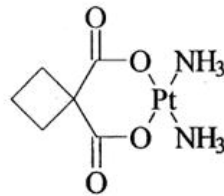
karmustin



dakarbazin



cisplatina



karboplatina

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

Interkalační látky

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

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

Inhibitory mitózy

mitotické jedy, ruší funkci dělicího vřeténka:

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