

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

Dnes je TRISENOX (arsenic trioxide, As_2O_3) užíván v léčbě relapsů akutní promyelocytární leukémie

1. a 2. světová válka : bojové plyny

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

-použití Němci ve světové válce v roce 1917 - u belgického města Ypres;

útlum krvetvorby (hematopoézy) jeho účinkem znám již od roku 1919

-válečná nehoda v roce 1943 v italském Bari (100 tun yperitových leteckých bomb transportováno z USA do Itálie, po explozi lodi zemřelo desítky osob)

Dusíkaté yperity (nespecifická alkylační činidla DNA) :

HN1: Bis(2-chlorethyl)ethylamin (= nitrogen mustard)

HN2: Bis(2-chlorethyl)methylamin (= **mustin, Mustargen**)

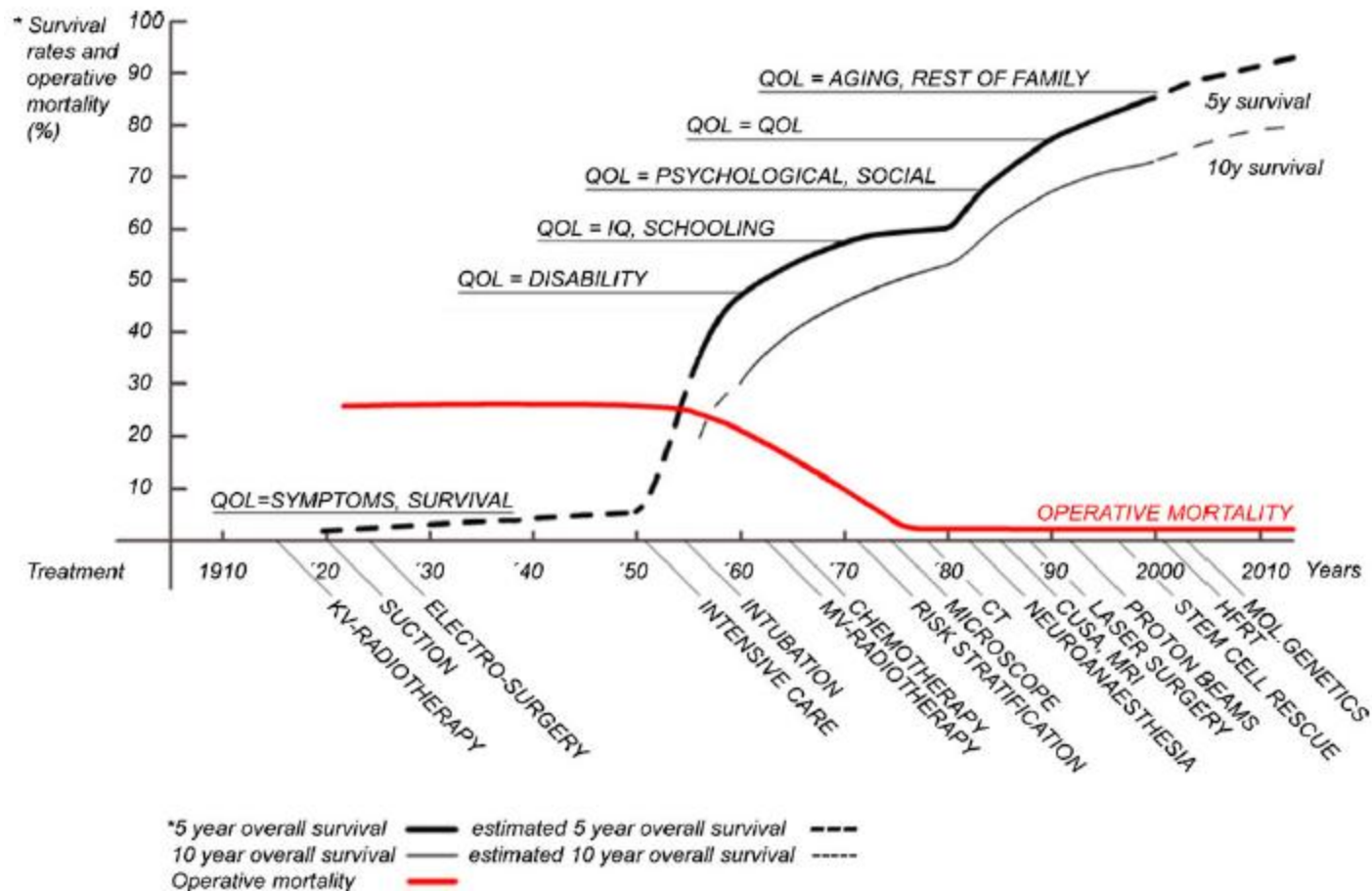
HN3: Tris(2-chlorethyl)amin

Konvenční cytostatika / chemoterapeutika

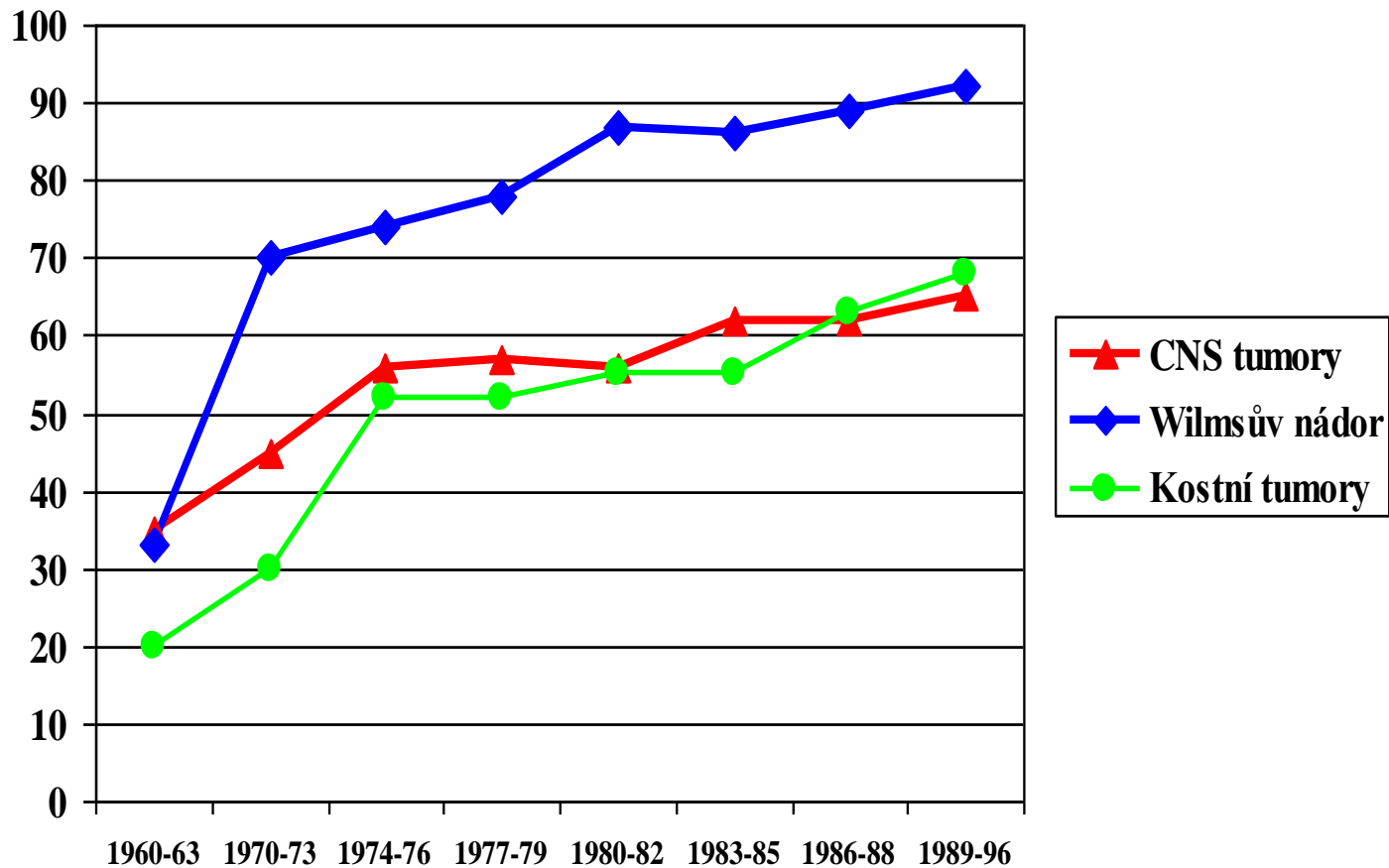
Cílená biologická léčba (targeted therapy)

Východiska pro konvenční cytostatickou léčbu:

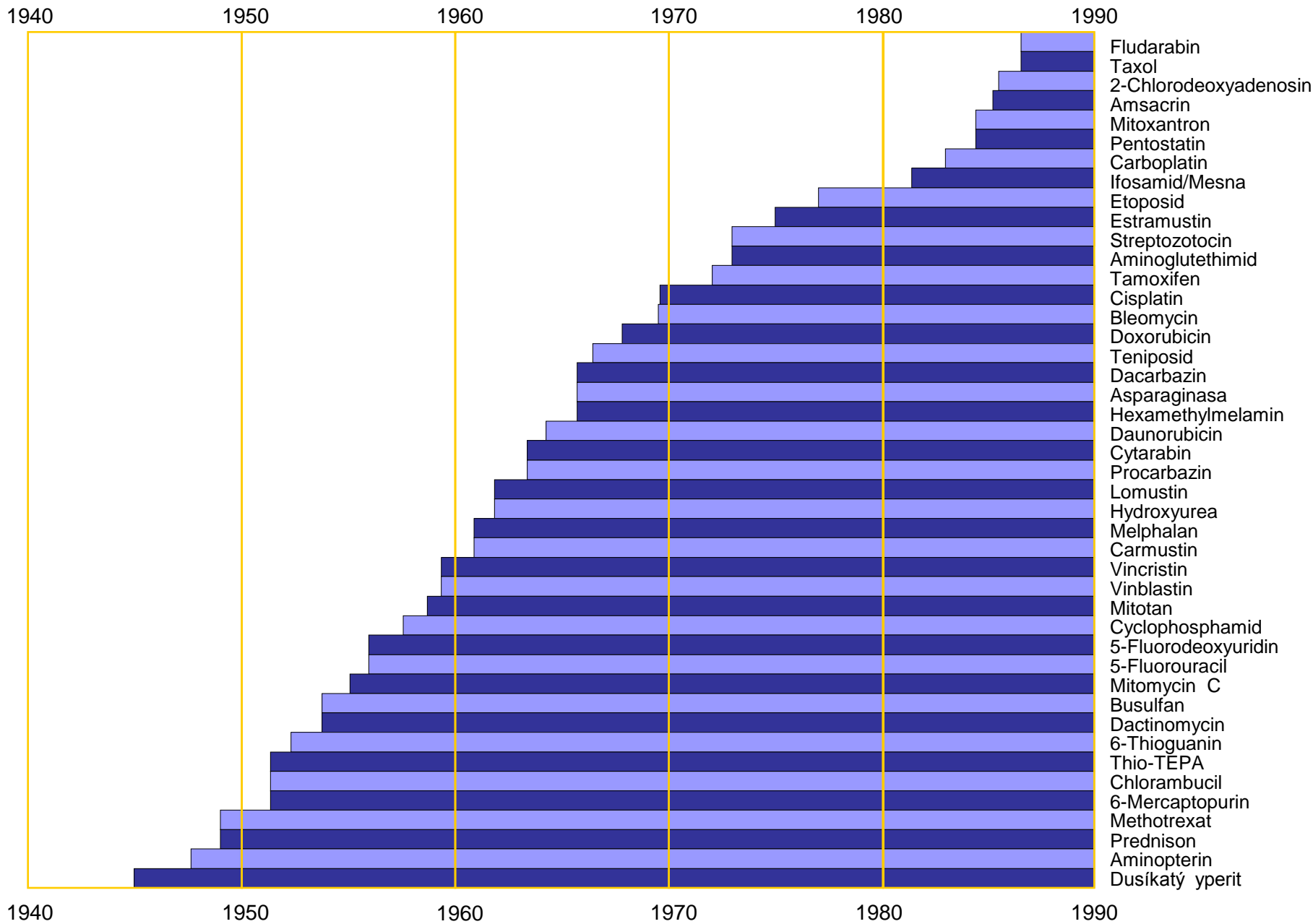
- nádorové buňky jsou obvykle více citlivé k zevním cytotoxickým/proapoptotickým stimulům než buňky zdravých tkání (účinek mitotických jedů, genotoxických látek, antimetabolitů) .
- Zásahy jsou však málo specifické a ve vysoké míře postihují i zdravé tkáně, především ty s vysokou proliferační aktivitou (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.



Význam systémové chemoterapie pro nárůst přežití (Wilmsův nádor) vs. nezbytná kvalitní lokální kontrola onemocnění (kostní nádory, nádory CNS)



Rok zavedení do klinické praxe

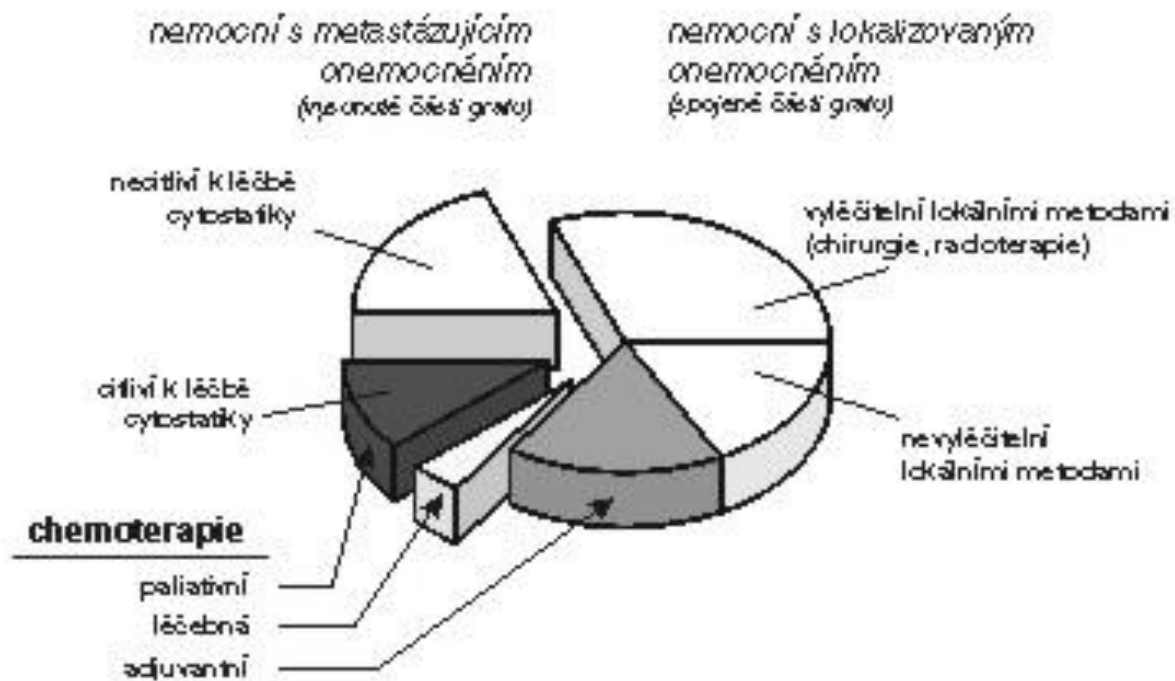


(převzato z: Klener P. , PŮL STOLETÍ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE A JEJÍ DALŠÍ PERSPEKTIVY)

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

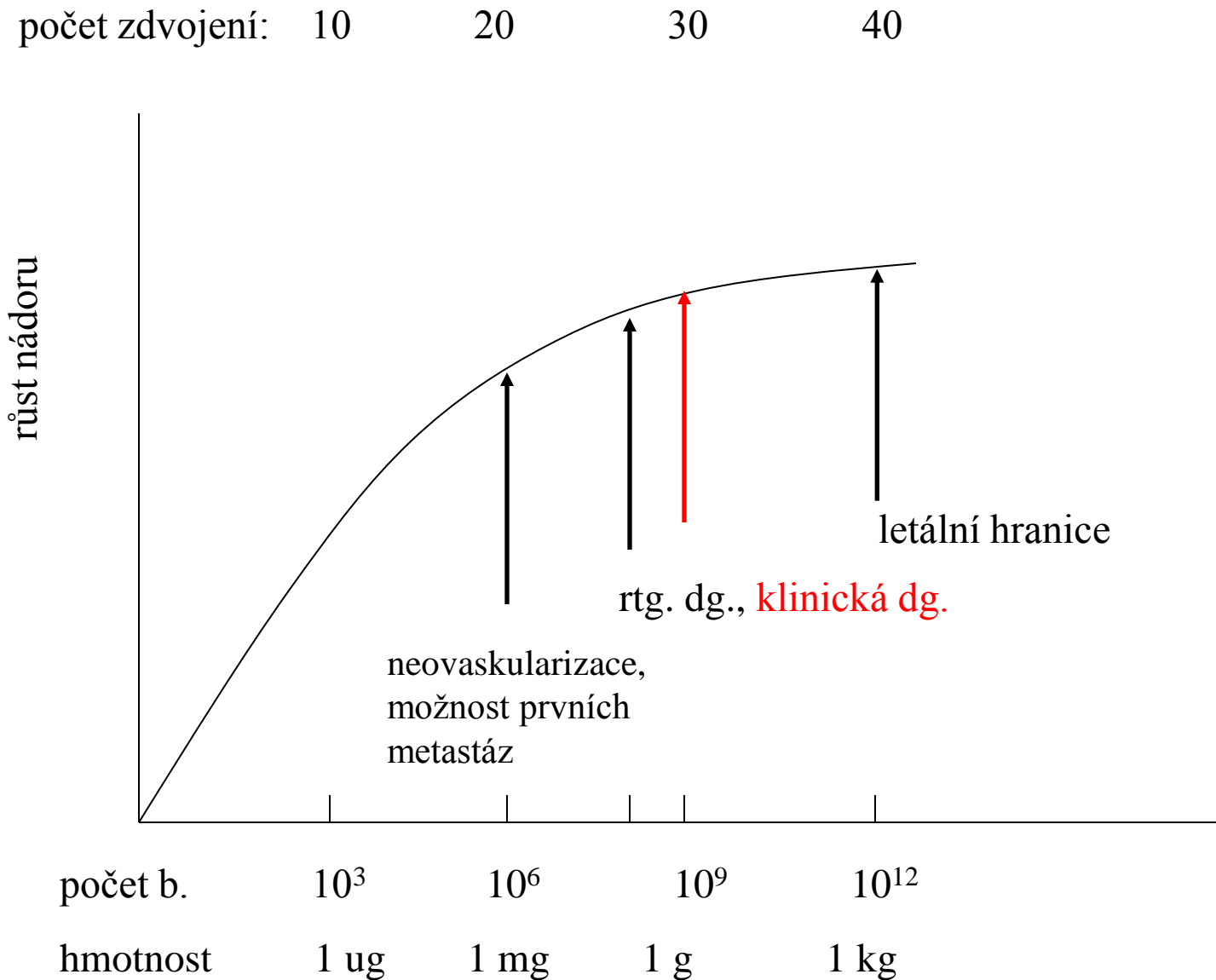
POSTAVENÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

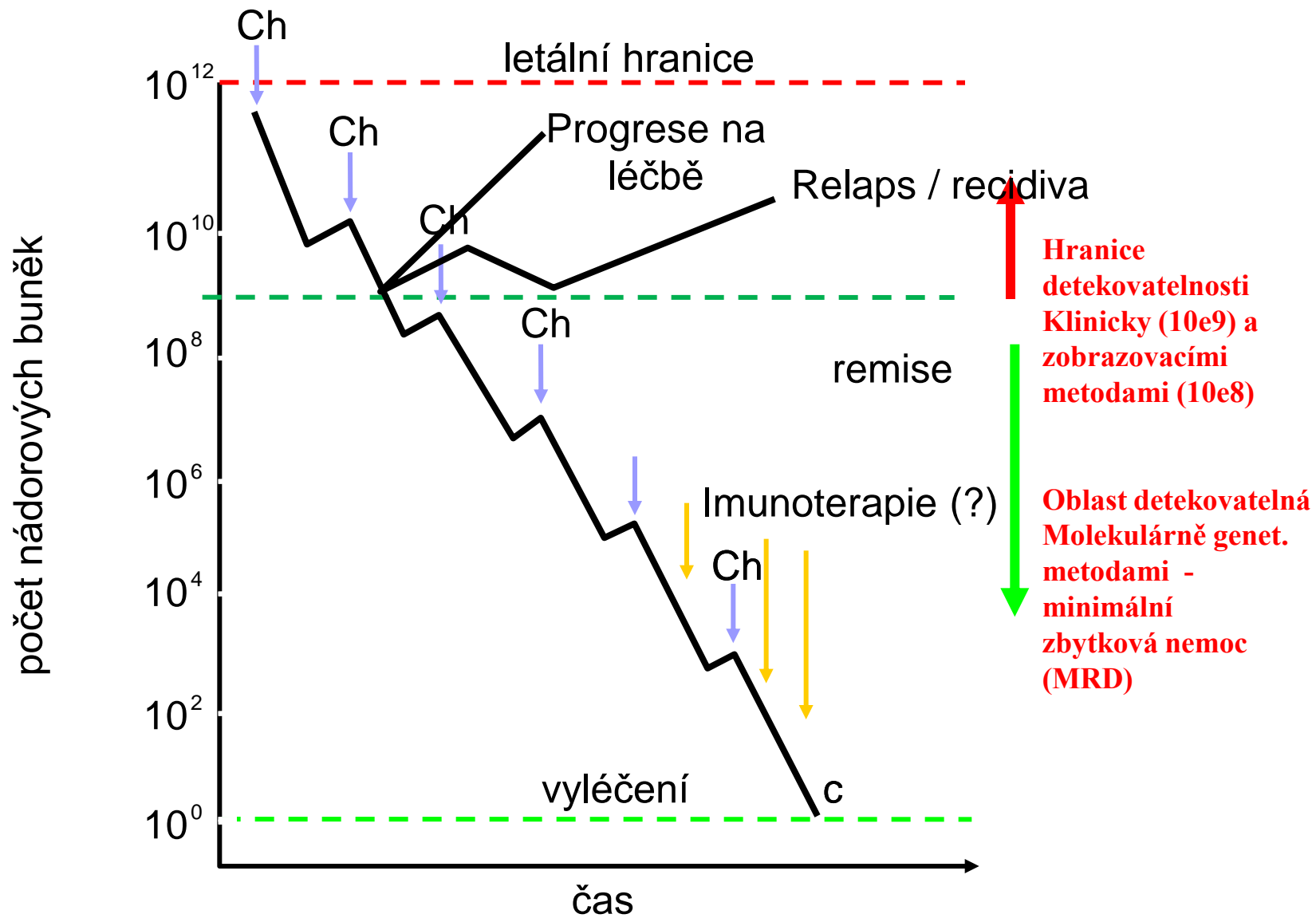


RŮZNÁ CITLIVOST ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ K CHEMOTERAPII

| 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 | osteosarkom | | karcinom pankreatu |
| testikulární nádory | | | hepatocelulární karcinom |
| choriokarcinom (postgestační) | | | karcinom žlučníku |
| embryonální rhabdomyosarkom | | | karcinom štítné žlázy |
| Retinoblastom | | | |
| | | | |
| | | | |

Růst nádoru





9.1 Protocol I

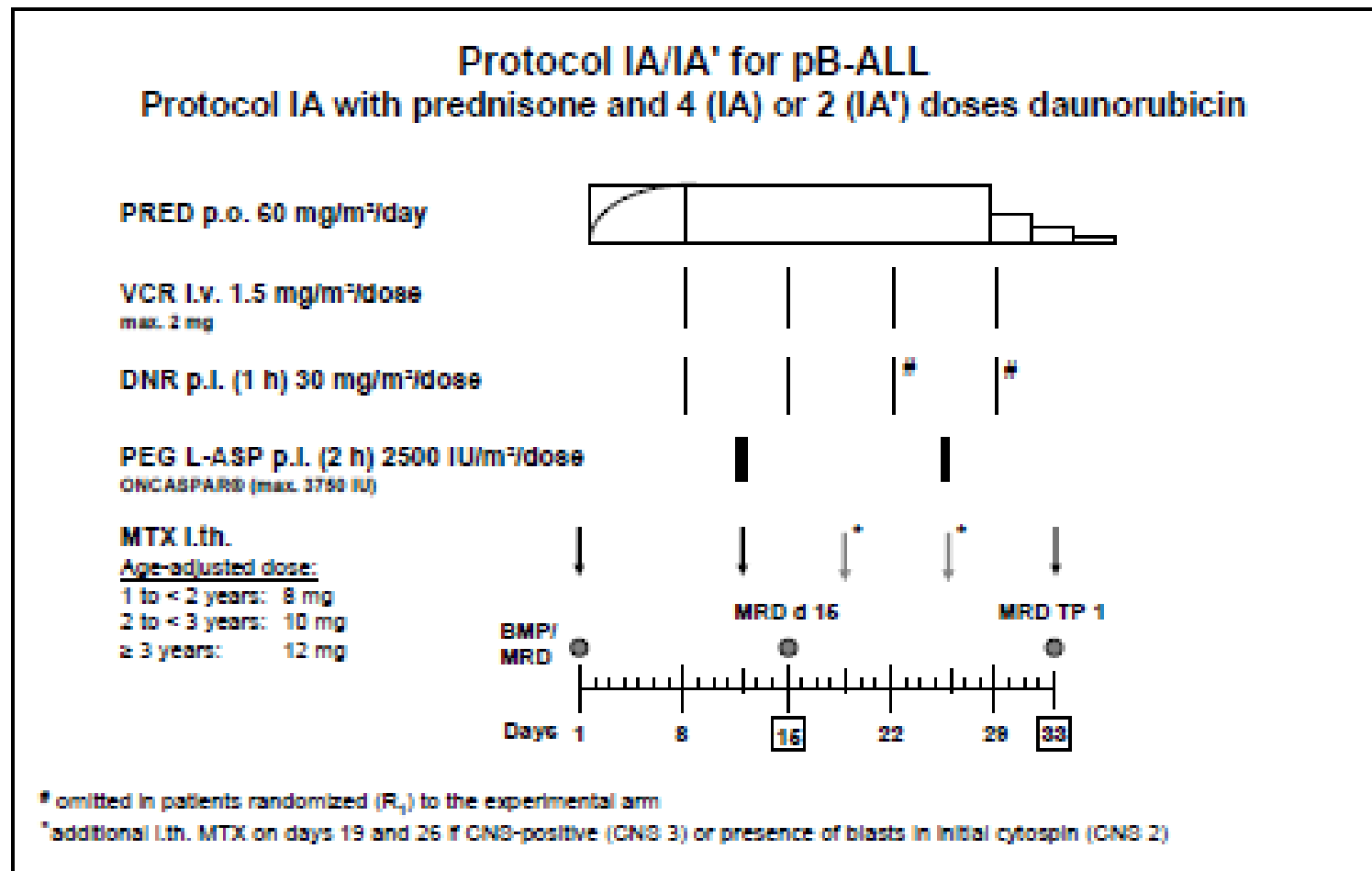
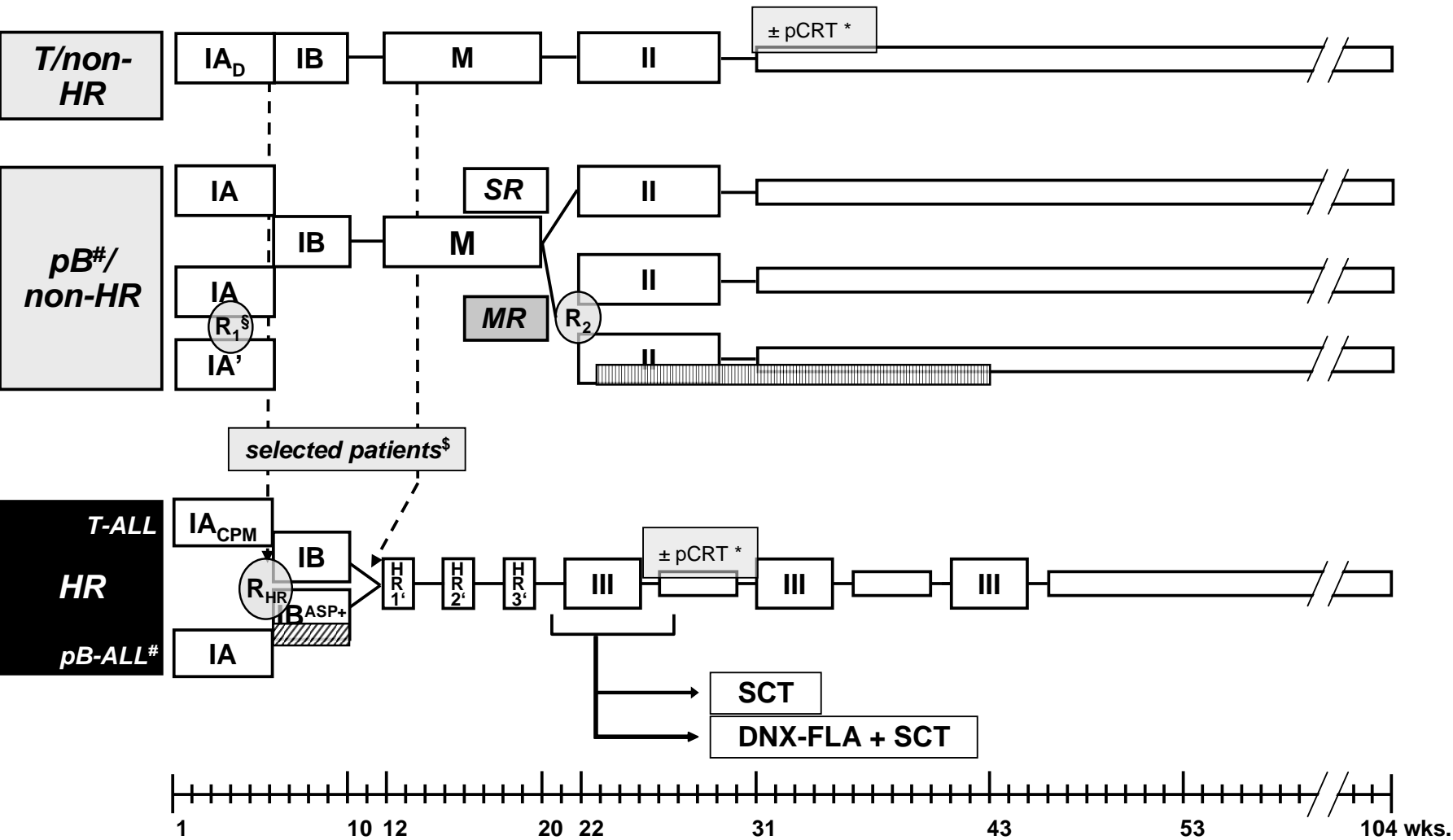



Figure 5 Treatment outline of Protocol IA/IA'. The element is applicable to all patients with pB-ALL, the steroid preparation is prednisone. According to randomization R₁, 2 (IA') vs 4 (IA) doses of daunorubicin are given.

AIEOP-BFM ALL 2009



- | | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| IA | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) | IA_D | Prot. IA _D (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IA' | Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15) | IB_{ASP+} | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP) |
| IA_{CPM} | Prot. IA _{CPM} (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10) |  | PEG-L-ASP given for 20 weeks |

or immunophenotype unknown

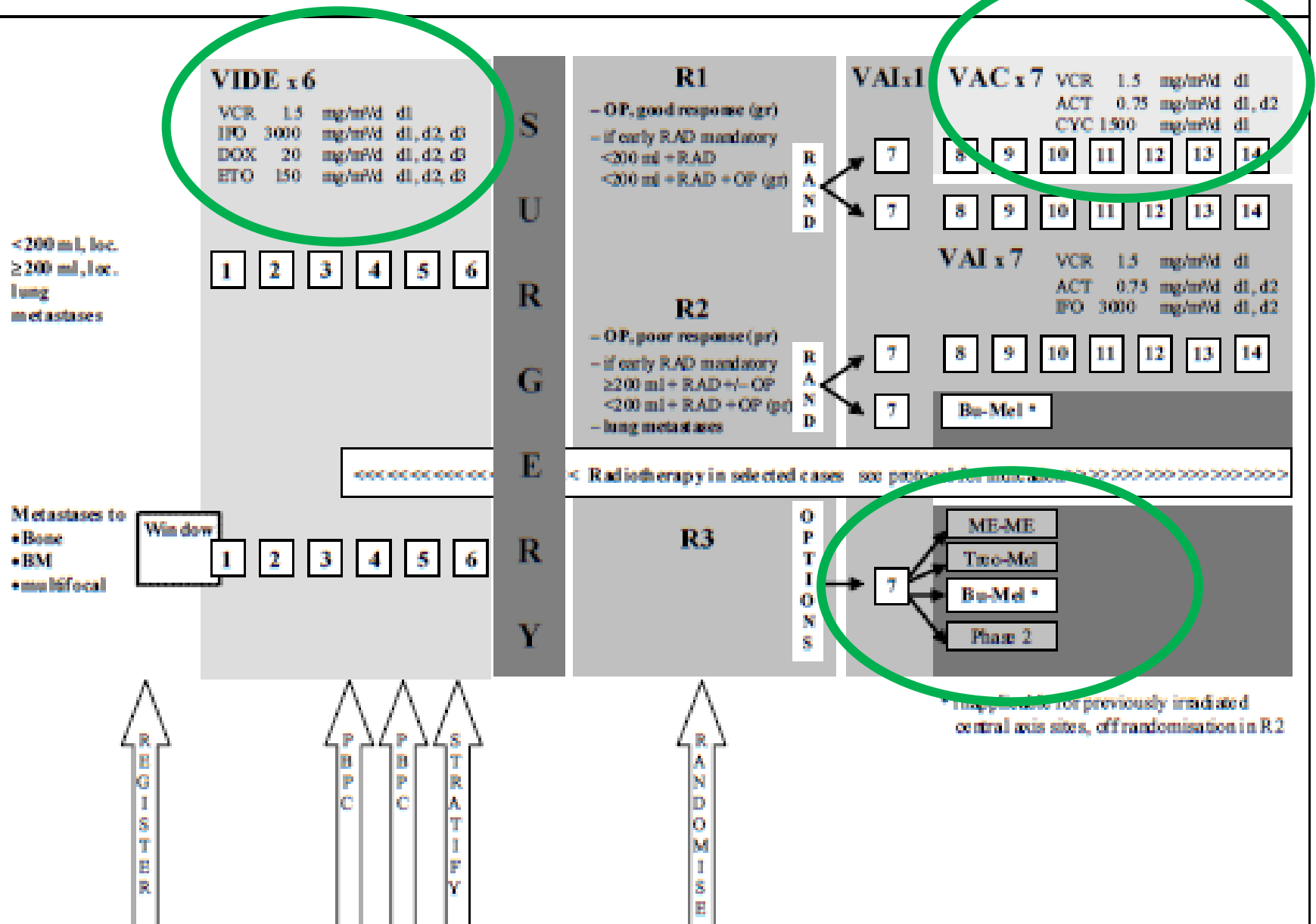
* pCRT 12 Gy if age ≥ 2 yrs / in selected subgroups no pCRT + 6x i.th. MTX / in patients with CNS disease (CNS 3) tCRT with 12 Gy or 18 Gy (dose age-adapted)

§ for eligibility for randomization see protocol

§ see protocol

Příklad multimodálního protokolu zahrnujícího konvenční (poly)chemoterapii

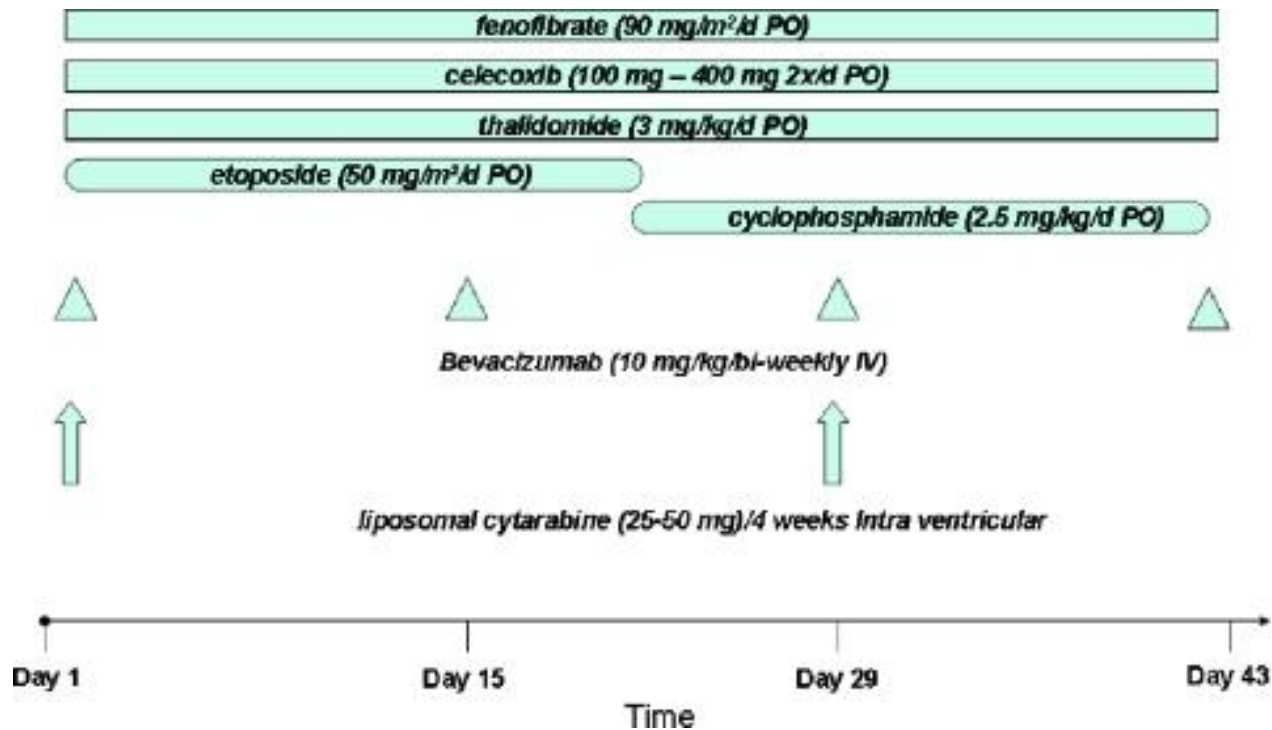
EURO-E.W.I.N.G. 99



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 **antiangienní lék** thalidomid a další „**biologika**“: COX2 inhibitorem celecoxibem a PPAR agonistou (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists) fenofibrát. Cílem zde je ovlivnit především nádorovou angiogenezu.



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

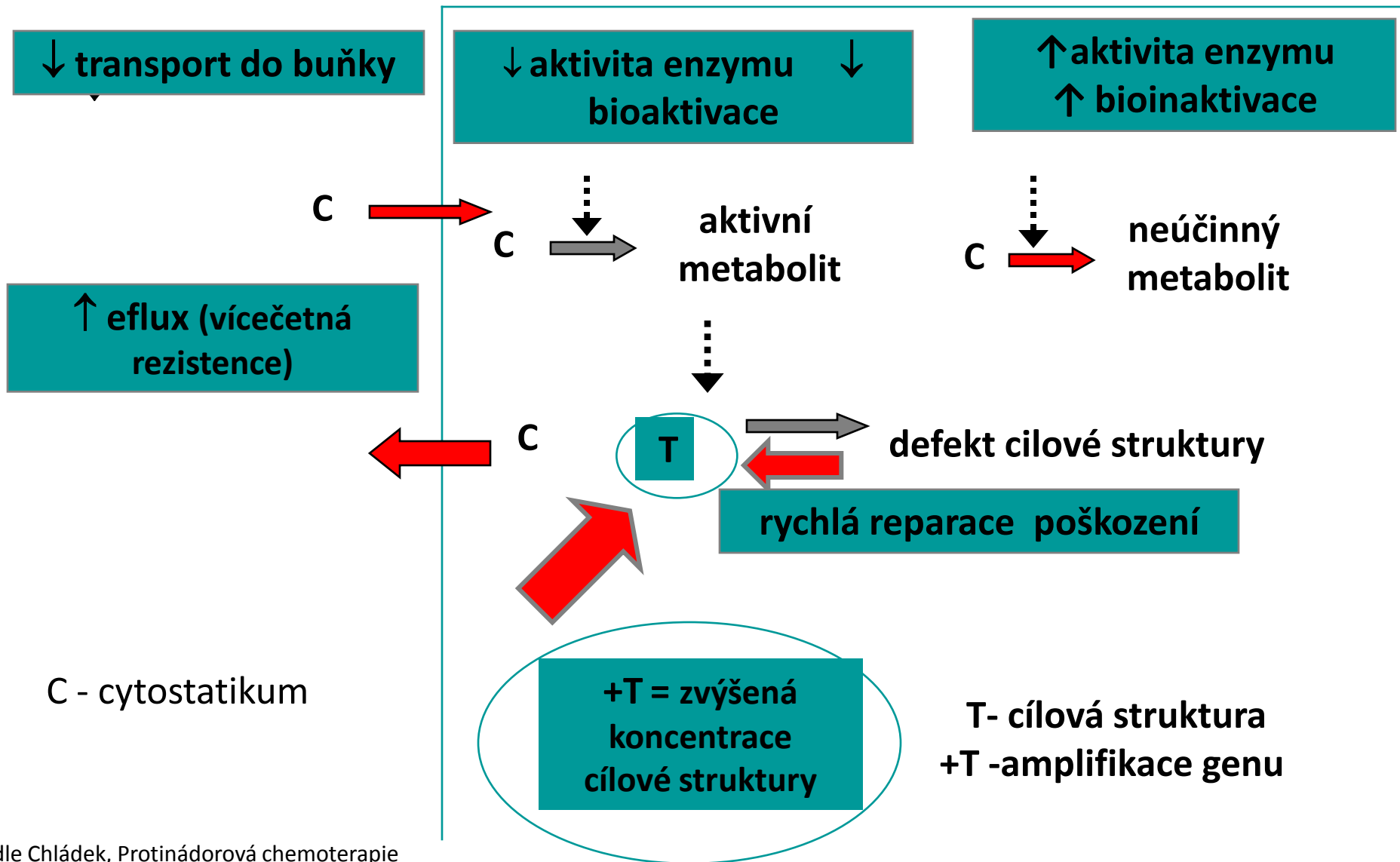
Citlivost nádorových buněk k chemoterapii je ovlivněna:

- 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



Přehled nejčastějších nežádoucích účinků




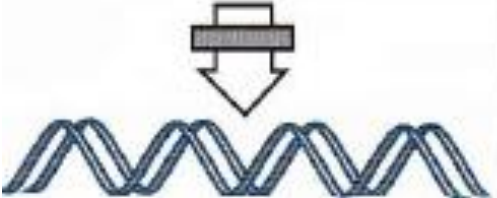
Akutní

- 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

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

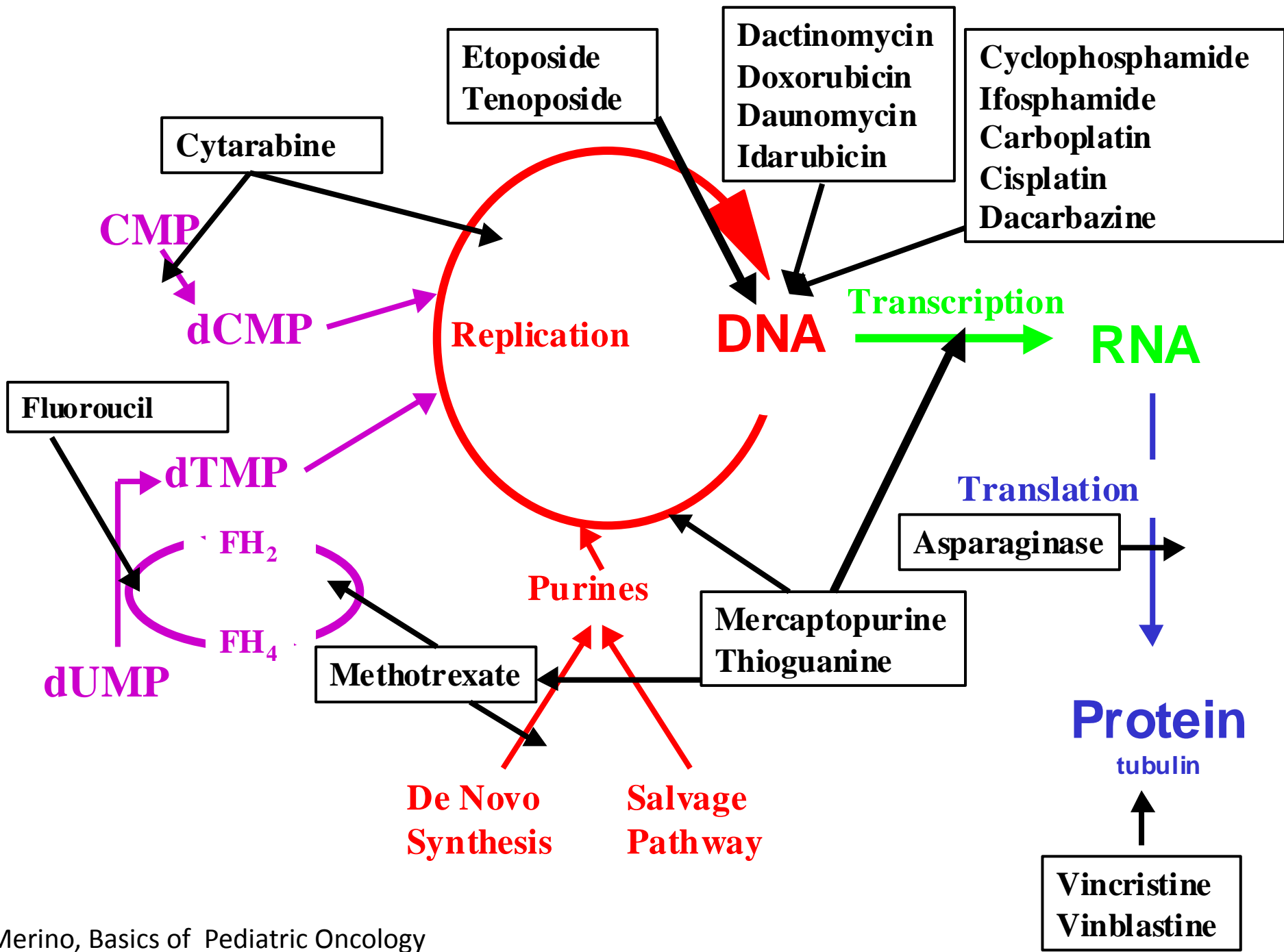
bleomycin

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

dakarbazin, temozolomid,
atrasentan, zibotentan,
bexaroten

vinka alkaloidy

taxany, epotilony



Antimetabolity

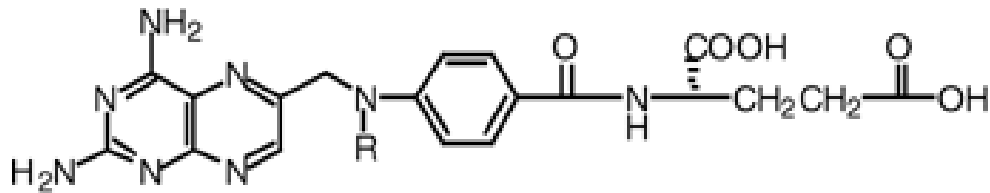
látky se strukturou podobnou purinům, pyrimidinům a jejich nukleotidům, folátům aj.

- 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

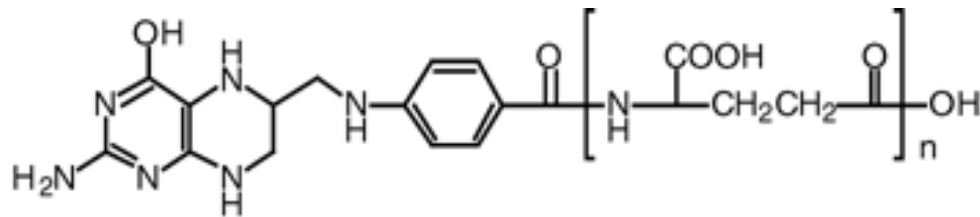
Antagonisté kyseliny listové (anti-foláty)

- 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



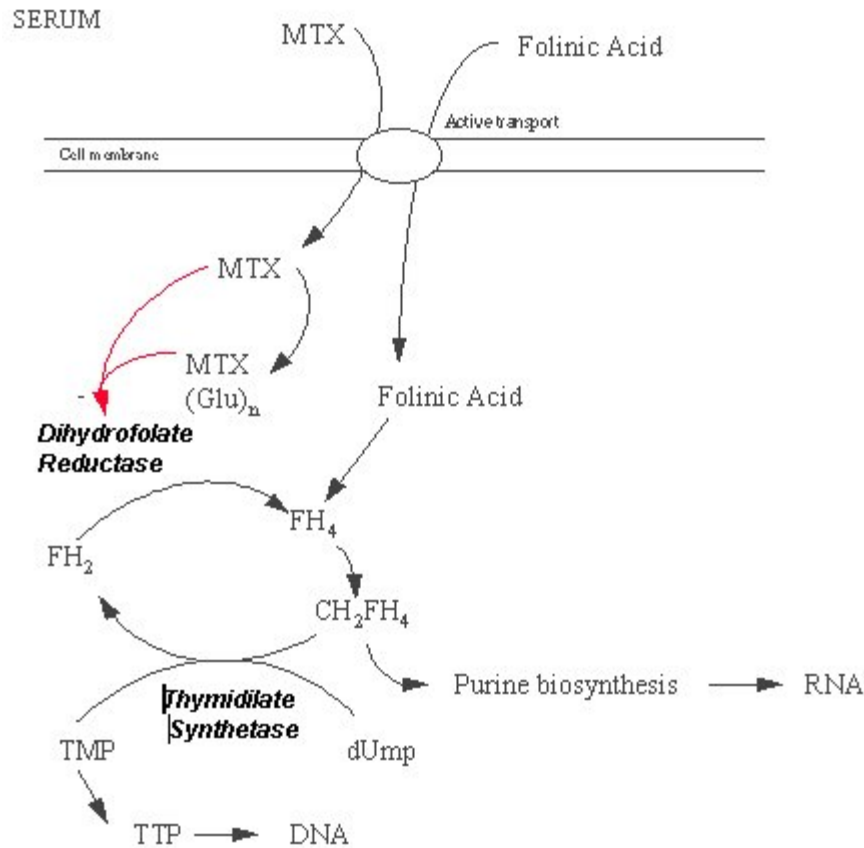
aminopterin; R = H
methotrexate; R = Me



tetrahydrofolate

- metotrexát:
druhé cytostatikum
zavedené do klinické
praxe

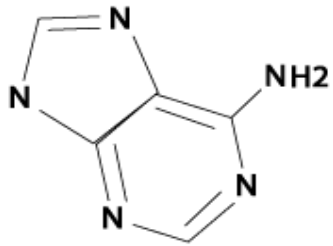
Mechanismus cytostatického účinku metotrexátu



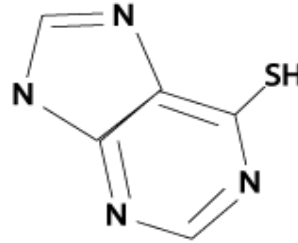
Metotrexát

- 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

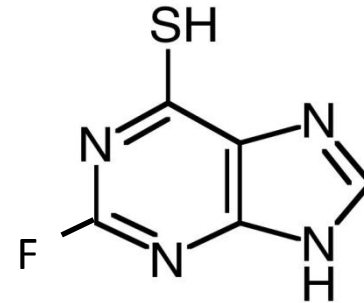
Analoga purinů/purinových nukleotidů



Adenine (A)

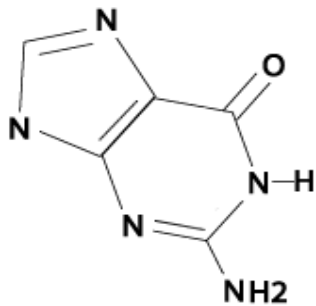


6-MP

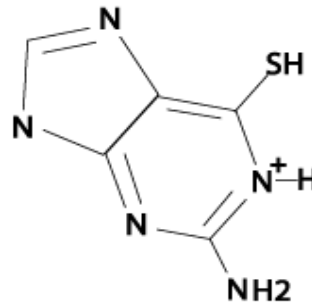


arabiosa-5-P

fludarabin
(analog
adenozinu)

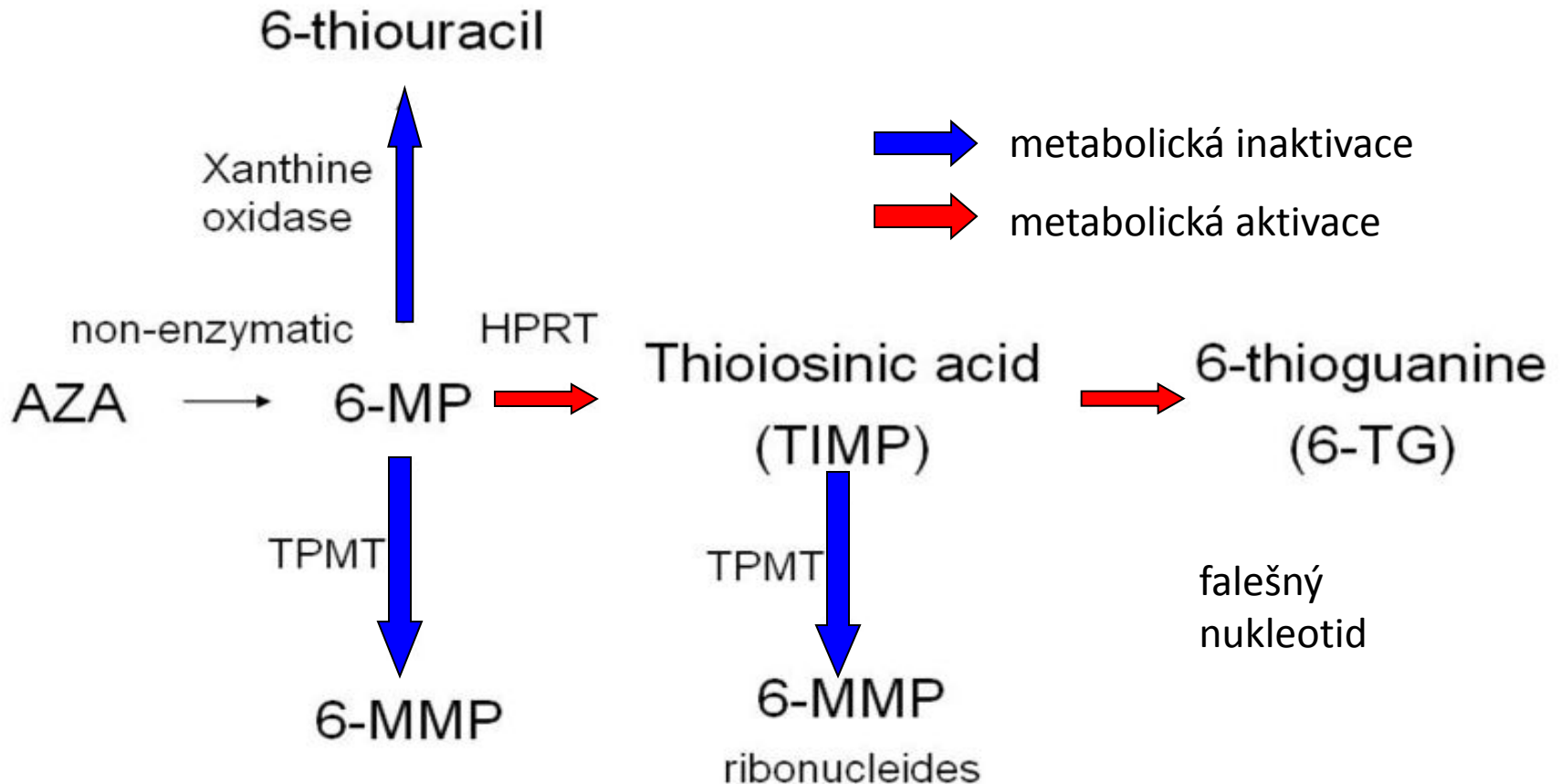


Guanine (G)



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

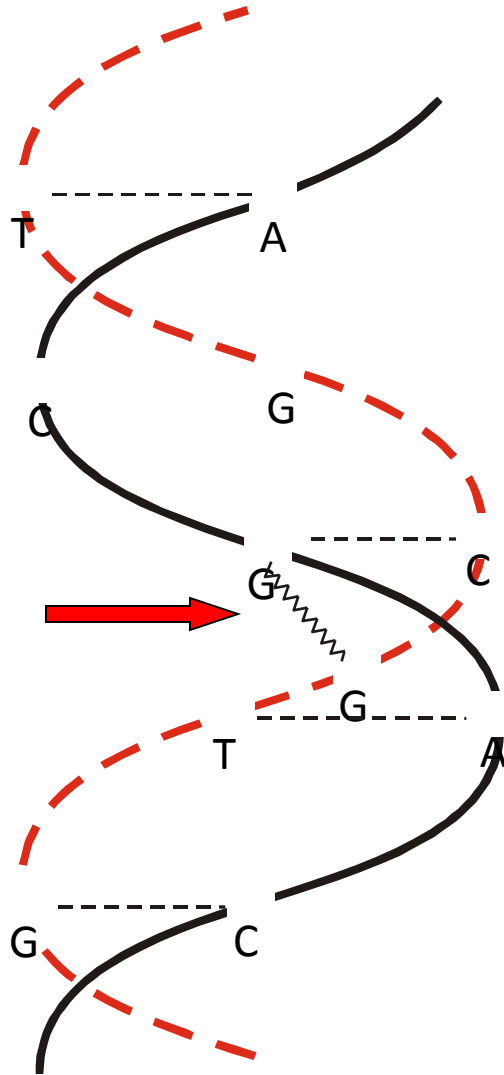
5- fluoruracil

cytozinarabinozid (cytarabin, Ara-C)

gemcitabin

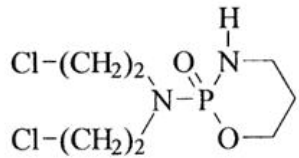
kapecitabin

Alkylující cytostatika

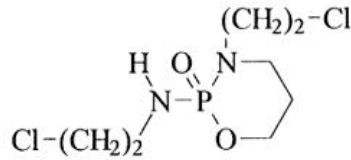


- první účinná cytostatika v klinické praxi
- kovalentně se váží na nukleofilní centra v molekulách nukleových kyselin a proteinů
- fázově nespecifický účinek
- genotoxické látky: riziko sekundárních malignit

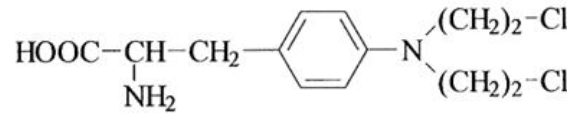
Alkylující cytostatika: chemicky různorodé látky



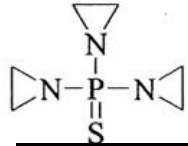
cyklofosfamid



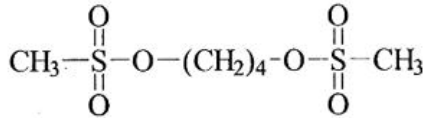
ifosfamid



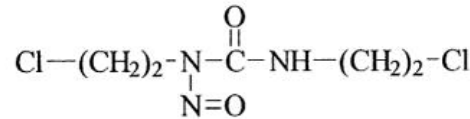
melfalan



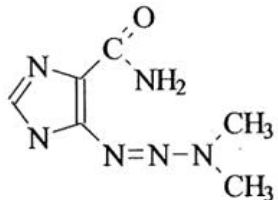
thiotepa



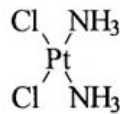
busulfan



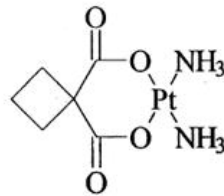
karmustin



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 tisu (taxany): **paklitaxel, docetaxel** stabilizují polymery mikrotubulů a zabraňují separaci chromozomů při anafázi

