INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ
Tato prezentace je spolufinancována Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Základy klinické onkologie

03 – Protinádorová chemoterapie (bez cílené léčby)

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

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) .

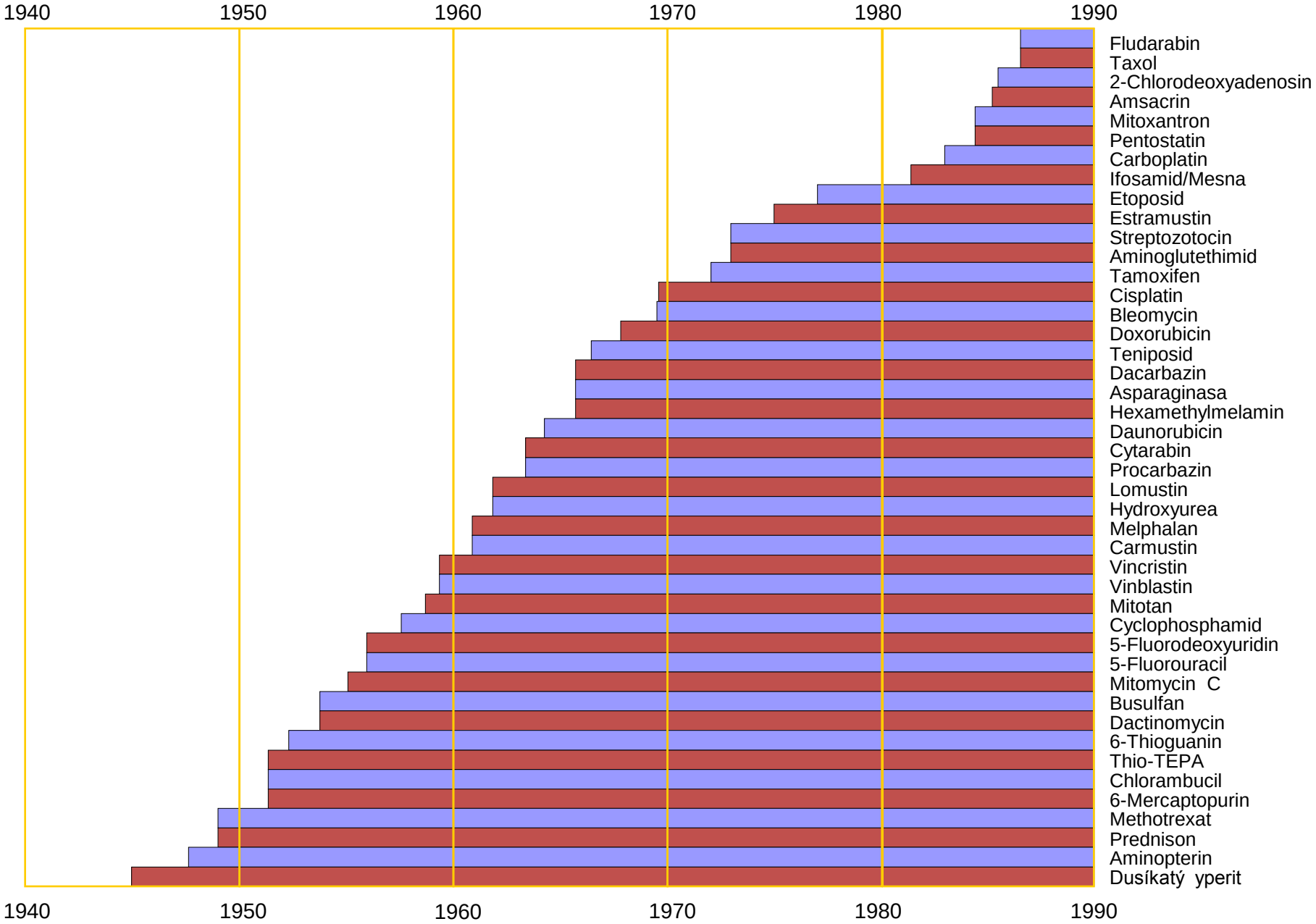
• Zásahy jsou však málo specifické a ve vysoké míře postihují i zdravé tkáně, především ty s vysokou proliferační aktivitou (sliznice gastrointestinálního traktu - mukozitida, hematopoéza - cytopenie)

• 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.

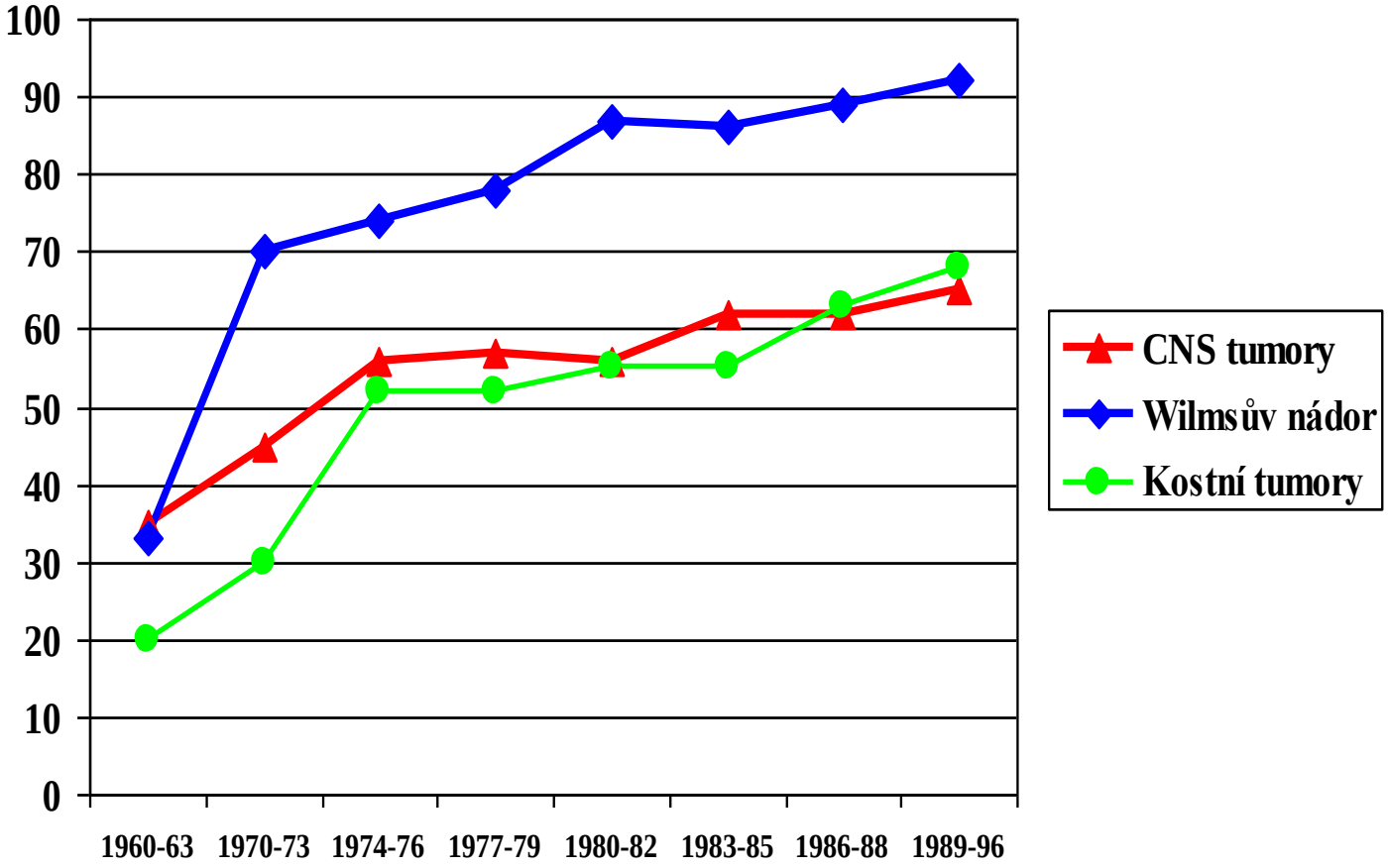
(modifkováno dle : Klener P. , PŮL STOLETÍ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE)

Rok zavedení do klinické praxe



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

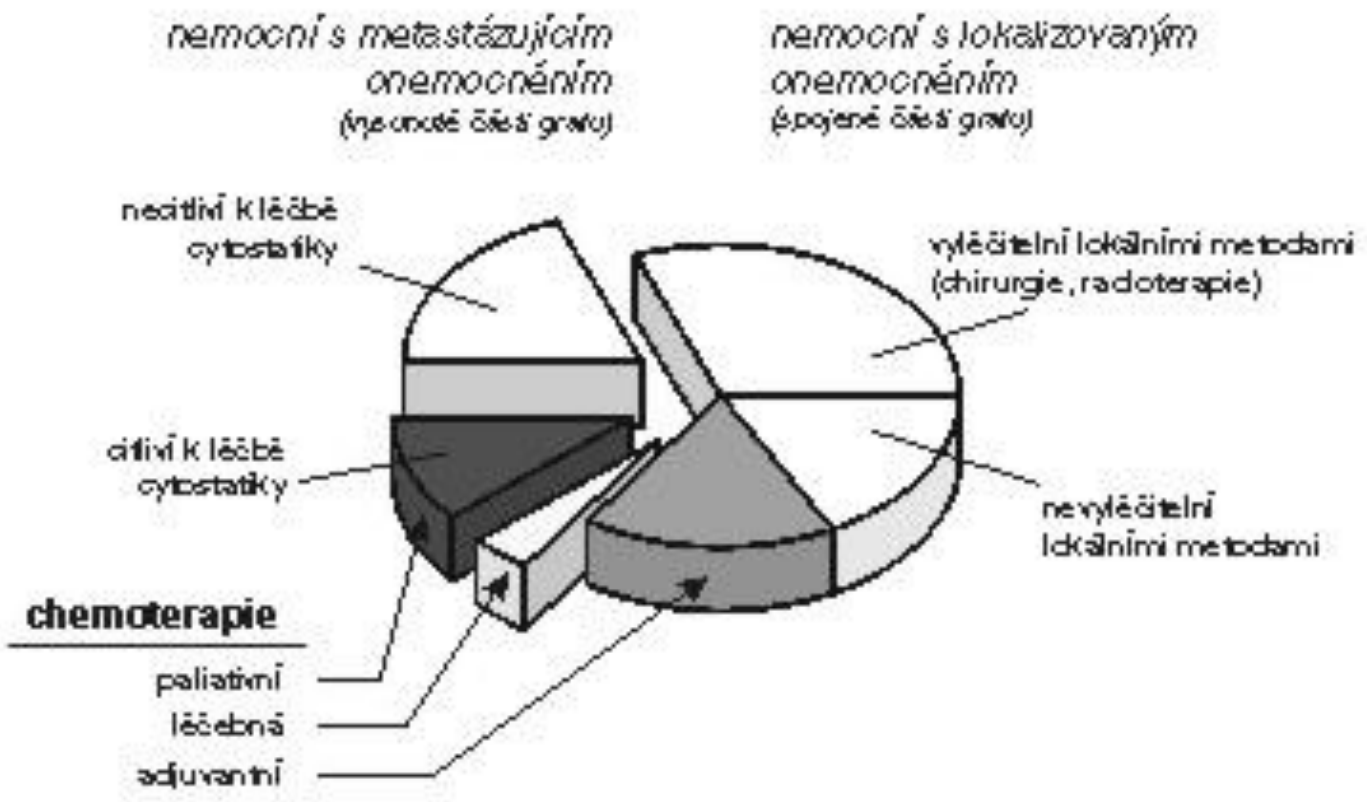
Význam systémové chemoterapie pro nárůst přežití (Wilmsův nádor) vs. nezbytná kvalitní lokální kontrola onemocnění (kostní nádory, nádory CNS)



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 mechanizmem účinku a toxicitou
  - dávku limitující toxicita odlišného druhu

POSTAVENÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ



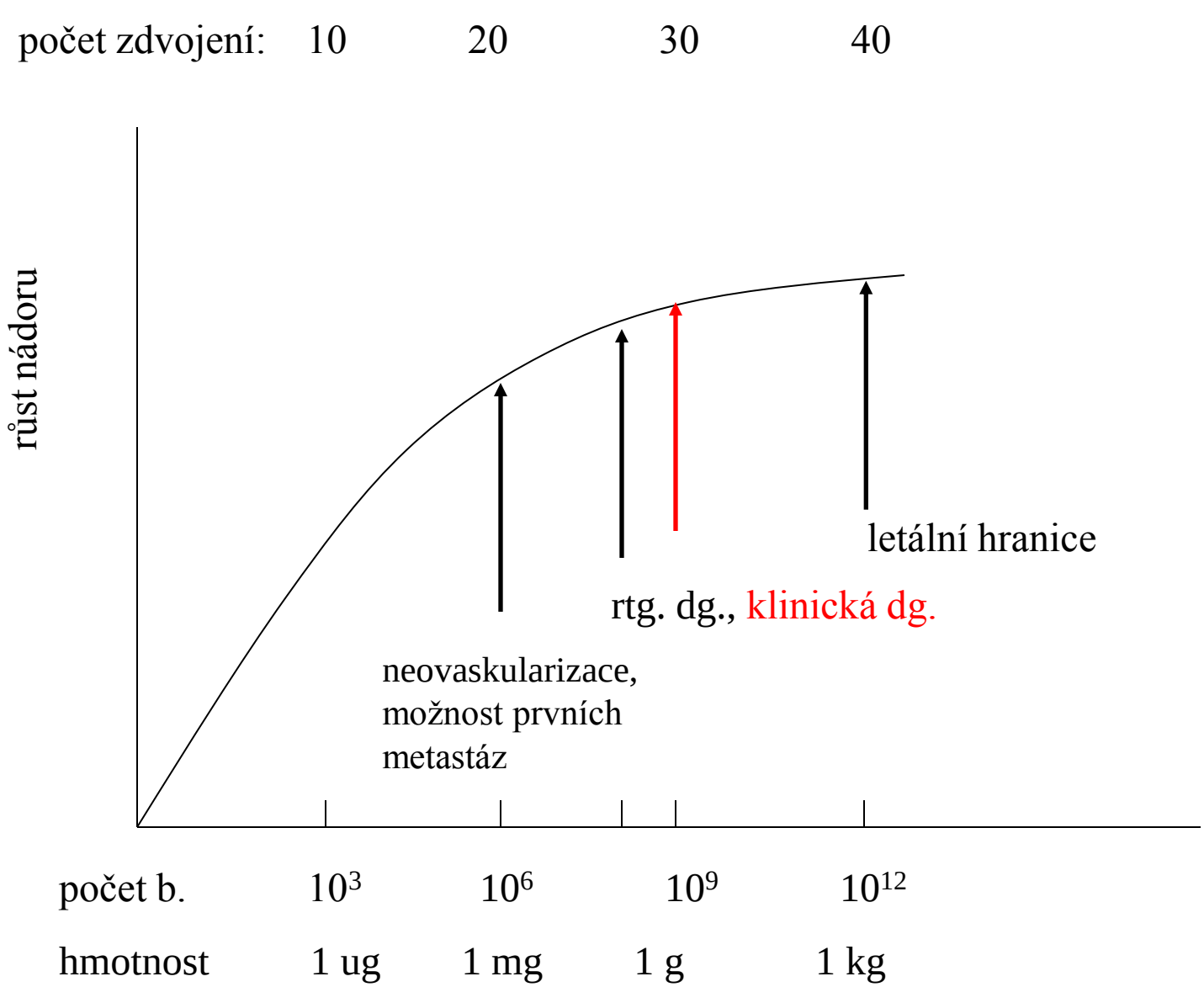
(modifikováno dle : Klener P. , PŮL STOLETÍ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE A JEJÍ DALŠÍ PERSPEKTIVY)

RŮZNÁ CITLIVOST ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ K CHEMOTERAPII

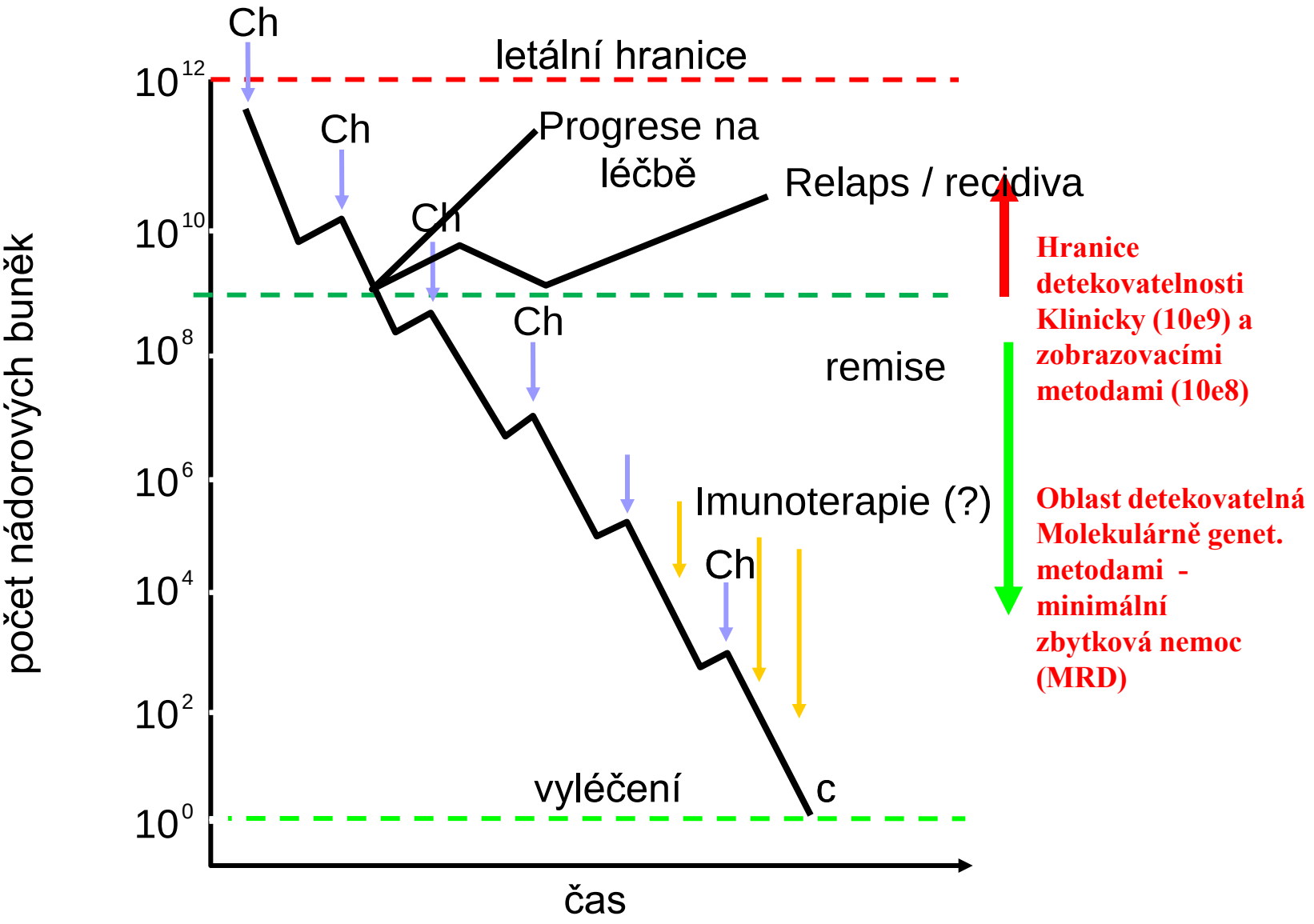
I. skupina	II. skupina	III. skupina	IV. skupina
lymfoblastická leukémie	akutní myeloidní leukémie	Karcinomy orofaciální oblasti	Adenokarcinom ledviny
Burkittův nádor	NHL s nízkým stupněm malignity	karcinomy trávicího ústrojí	Grawitzův nádor
Hodgkinova choroba	mnohočetný myelom	Gliální nádory CNS	karcinom 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			

Klener P. , PŮL STOLETÍ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE A JEJÍ DALŠÍ PERSPEKTIVY, modifikováno

Růst nádoru



modifikováno dle : Klener P. , PŮL STOLETÍ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE A JEJÍ DALŠÍ PERSPEKTIVY



modifikováno dle : Klener P. , PŮL STOLETÍ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE A JEJÍ DALŠÍ PERSPEKTIVY

Příklad : prvních 33 dnů léčby AL:1. část indukce

9.1 Protocol I

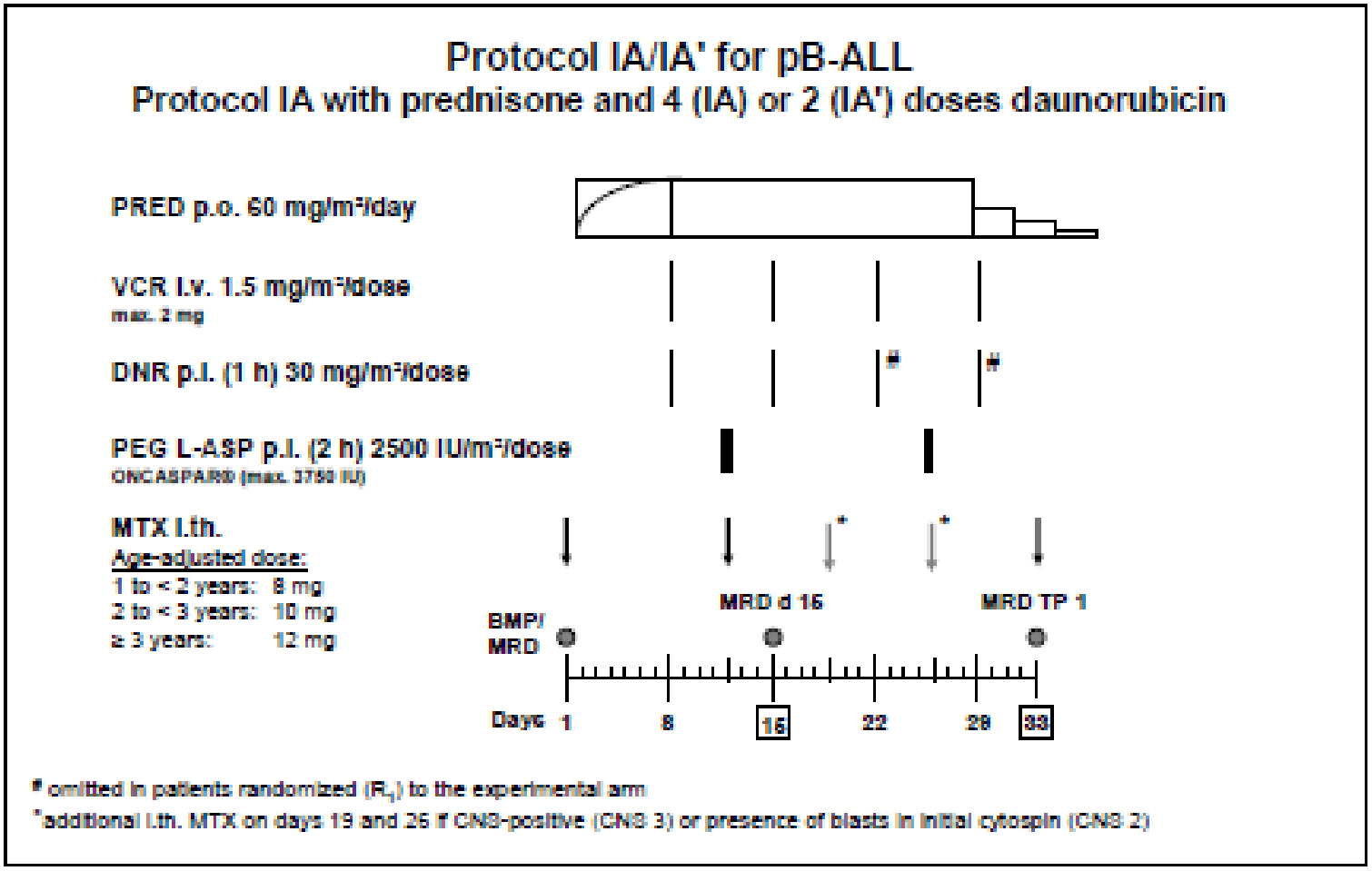
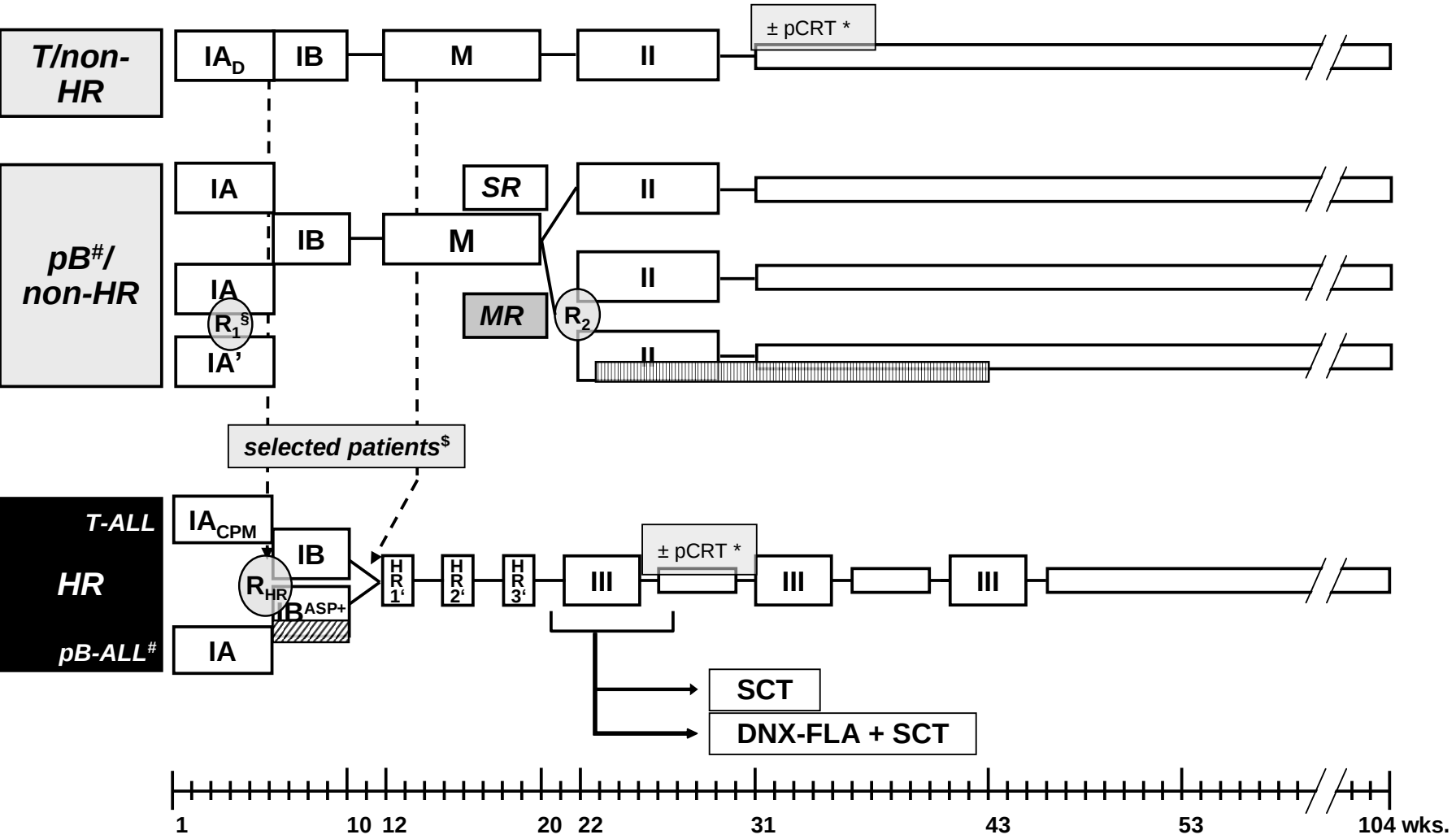


Figure 5 Treatment outline of Protocol IA/IA'. The element is applicable to all patients with pB-ALL, the steroid preparation is prednisone. According to randomization R_1, 2 (IA') vs 4 (IA) doses of daunorubicin are given.

AIEOP-BFM ALL 2009



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

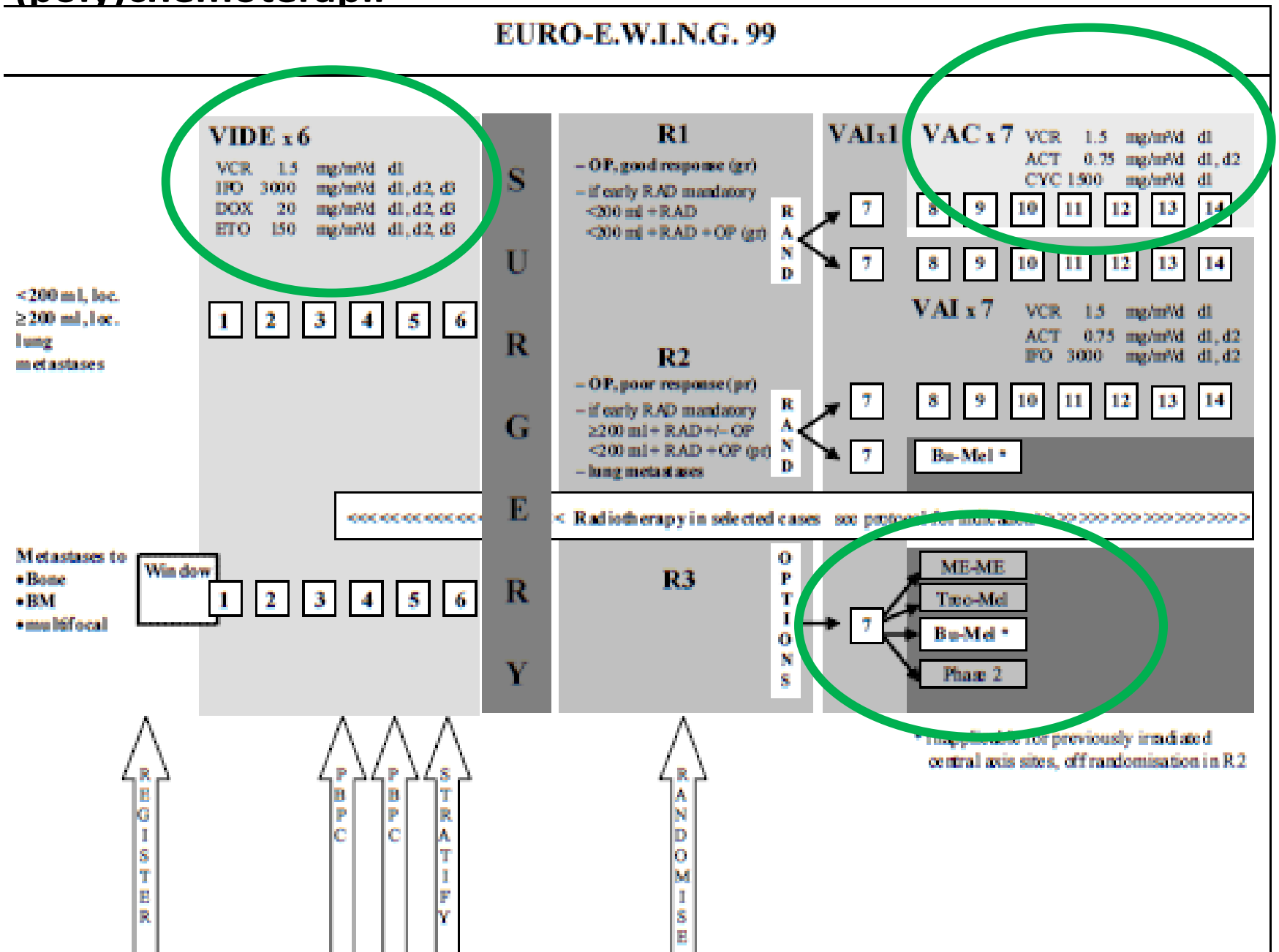
or immunophenotype unknown

* 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

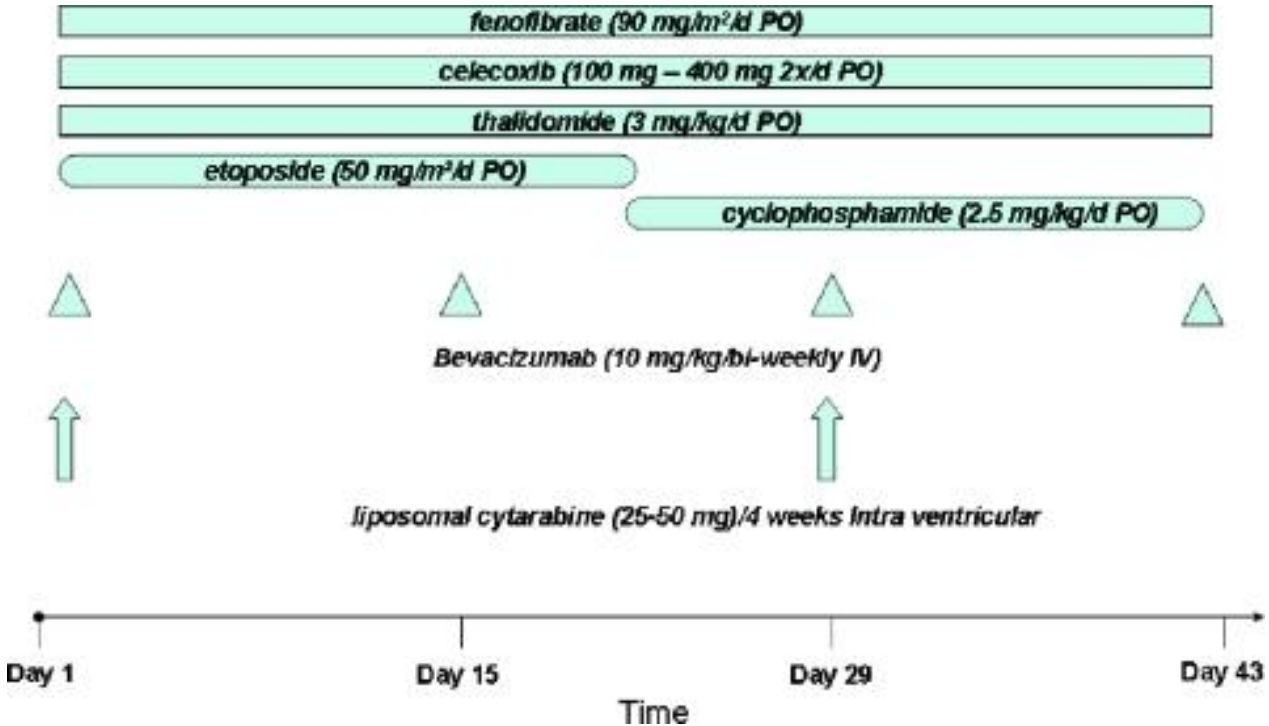
Příklad multimodálního protokolu zahrnujícího konvenční (poly)chemoterapii



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 PAPR agonistou (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists) fenofibrát.
Cílem zde je ovlivnit především nádorovou angiogenezu.



Mechanizmy 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**

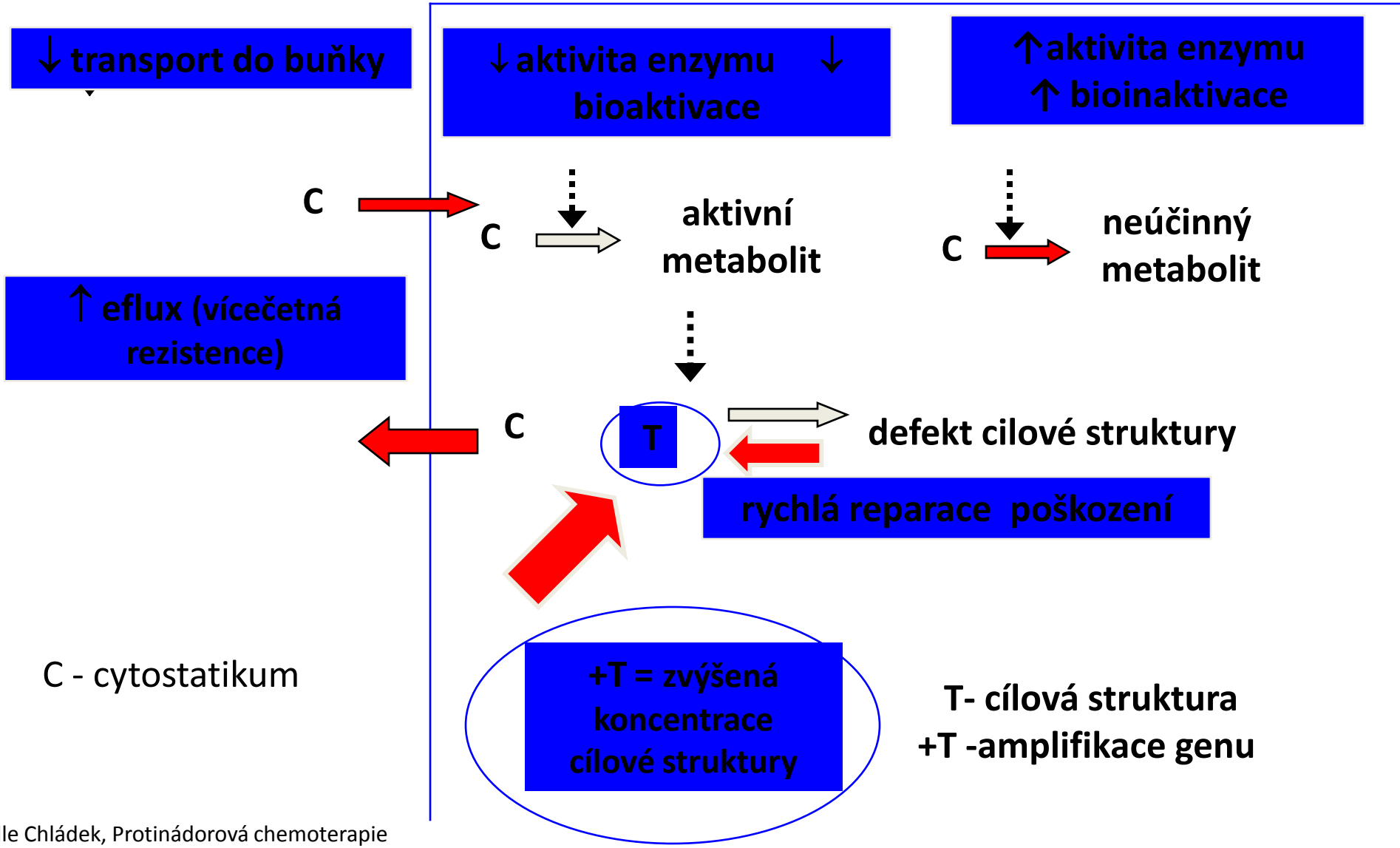
Citlivost nádorových buněk k chemoterapii je ovlivněna:

- 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



dle Chládek, Protinádorová chemoterapie

Přehled nejčastějších nežádoucích účinků

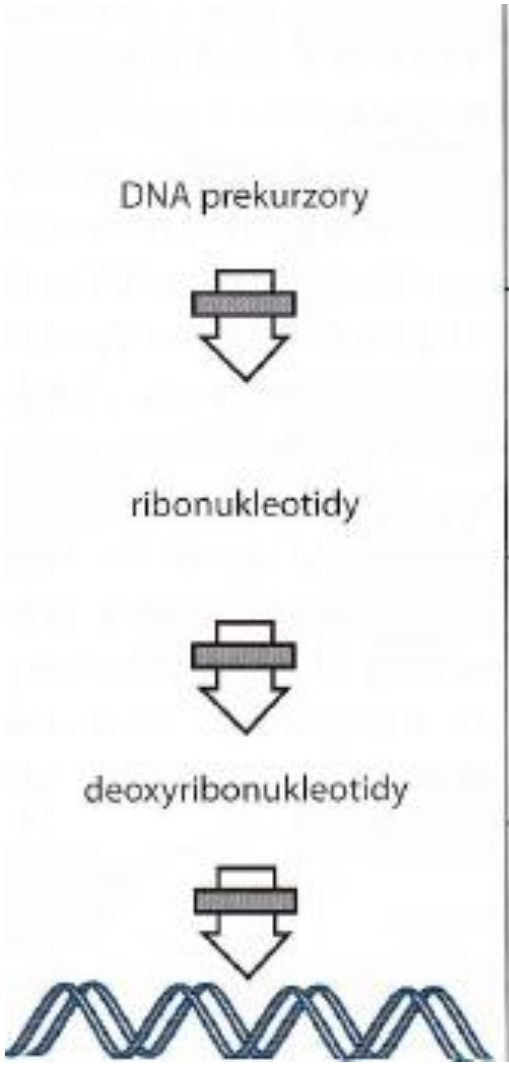
Akutní

- 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

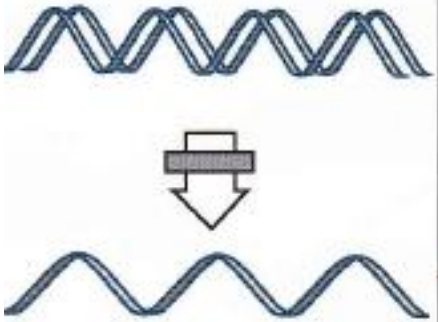
- nefrotoxicita, hepatotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxicita
- Poruchy plodnosti
- mutageneze, karcinogeneze, teratogeneze = sekundární malignity

Konvenční cytostatika (chemoterapeutika)



antifolika	metotrexát, pralatrexát, raltitrexed, pemetrexed, nolatrexed
antipuriny	merkaptopurin, thioguanin, 2´deoxycoformycin, kladribin, cytarabin, gemcitabin, fludarabin, klofarabin, nelarabin, forodesin
antipyrimidiny	5-fluorouracil, tegafur, kapecitabin, floxuridin
inhibitory deoxyribonukleotid reduktázy	hydroxyurea

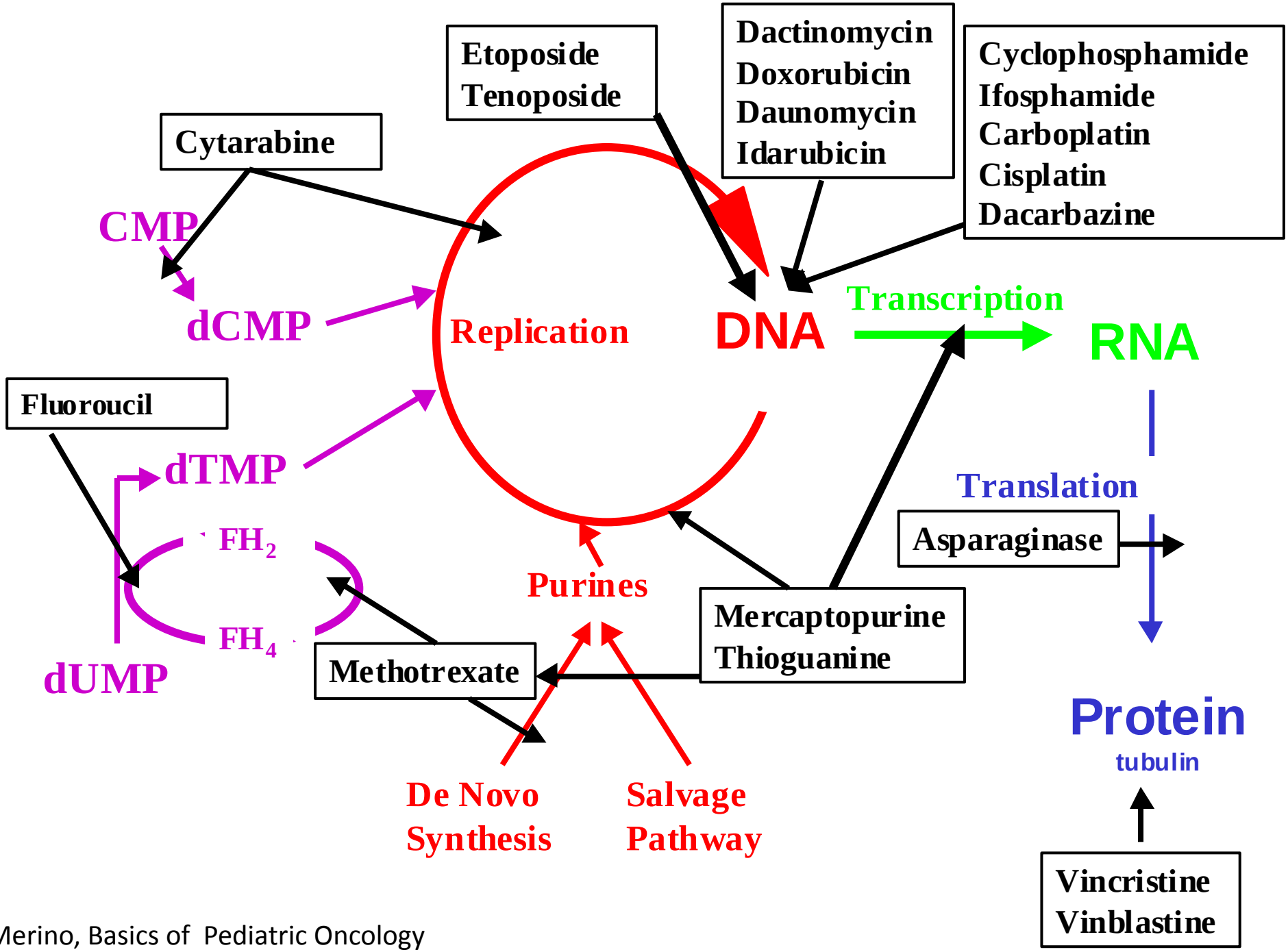
Klener P, Klener P Jr: Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii 2010



vazba na DNA	alkylační látky	dusíkatý yperit, cyklofosfamid, ifosfamid, chlorambucil, busulfan, deriváty nitrózomočoviny, deriváty platiny, aziridiny, mitomycin C
	interkalační látky	antracykliny, mitoxantron, aktinomyciny, amonafid, amsakrin
inhibice opravy	radiomimetika	bleomycin
	inhibitory topoizomeráz	TOPO I (irinotekan, topotekan, rubitekan, gimatekan) TOPO II (tenipozid, etopozid, voreloxin)
jiné mechanismy	cytostatika působící jinými nebo kombinovanými mechanismy	dakarbazin, temozolomid, atrasentan, zibotentan, bexaroten

inhibice mikrotubulů	inhibitory polymerace	vinka alkaloidy
	inhibitory depolymerace	taxany, epotilony

Klener P, Klener P Jr: Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii 2010



Merino, Basics of Pediatric Oncology

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

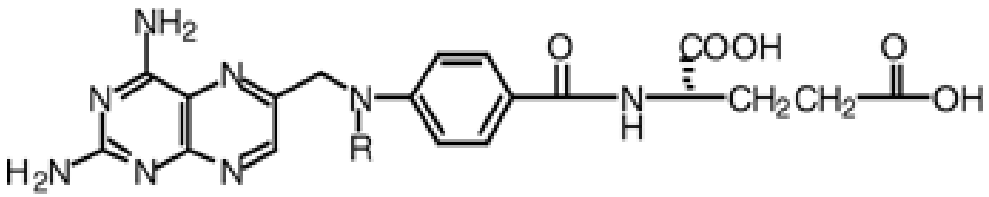
- antagonisté (analogy) kyseliny listové (folátů) = antifoláty
- antagonisté (analogy) purinů
- antagonisté (analogy) pyrimidinů

Antagonisté kyseliny listové (anti-foláty)

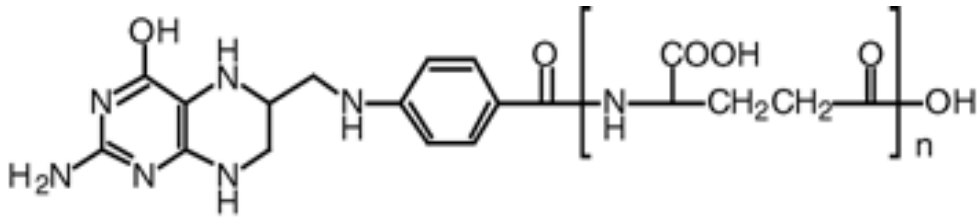
- Metotrexát
  - inhibicí dihydrofolátreduktázy blokuje tvorbu redukovaných folátů potřebných pro syntézu purinů a pyrimidinů (snížená sy. DNA, RNA)
  - inhibicí thymidylátsyntetázy blokuje tvorbu thymidylátu (snížená sy. DNA)
  - snížená sy proteinů (tetrahydrofolát je potřebný pro sy serinu a methioninu)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

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

Metotrexát



aminopterin; R = H
methotrexate; R = Me

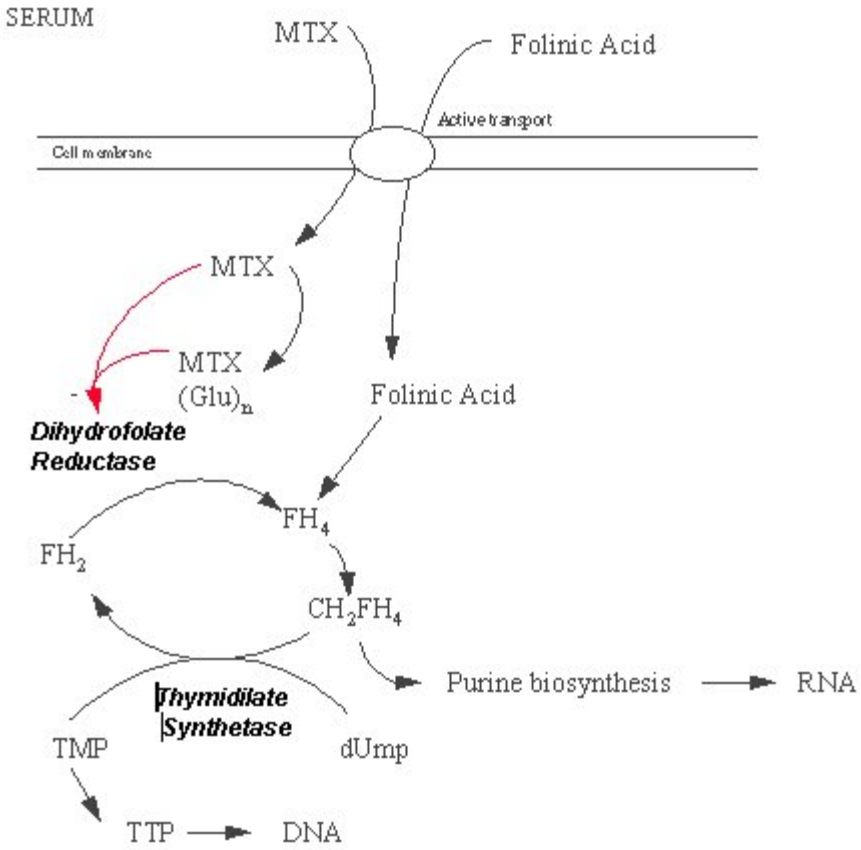


tetrahydrofolate

- metotrexát:

  druhé cytostatikum zavedené do klinické praxe

Mechanizmus cytostatického účinku metotrexátu



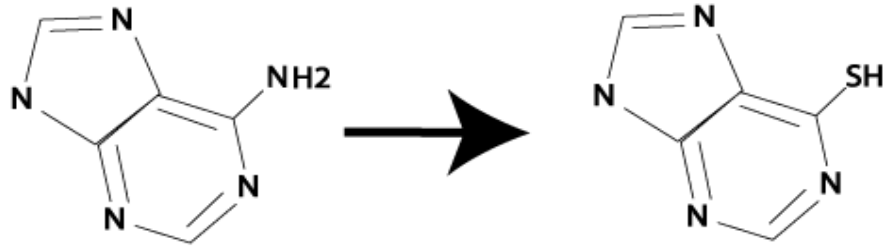
Metotrexát

- 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

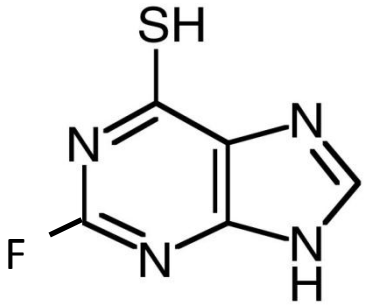
- nízké dávky jednou týdně (p.o., i.m., s.c.)
  imunosupresivum v léčbě autoimunitních onemocnění

Analoga purinů/purinových nukleotidů



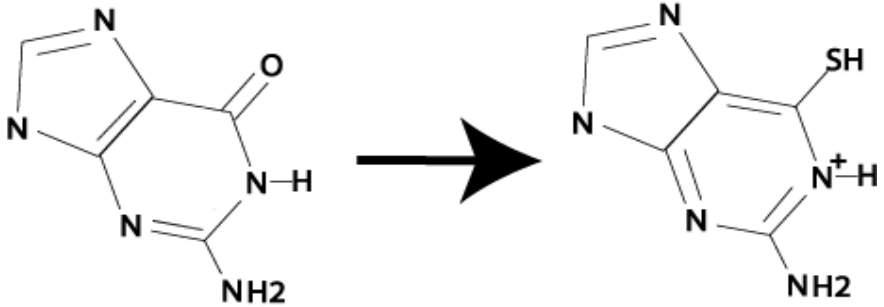
Adenine (A)

6-MP



arabinosa-5-P

fludarabin
(analog
adenozinu)

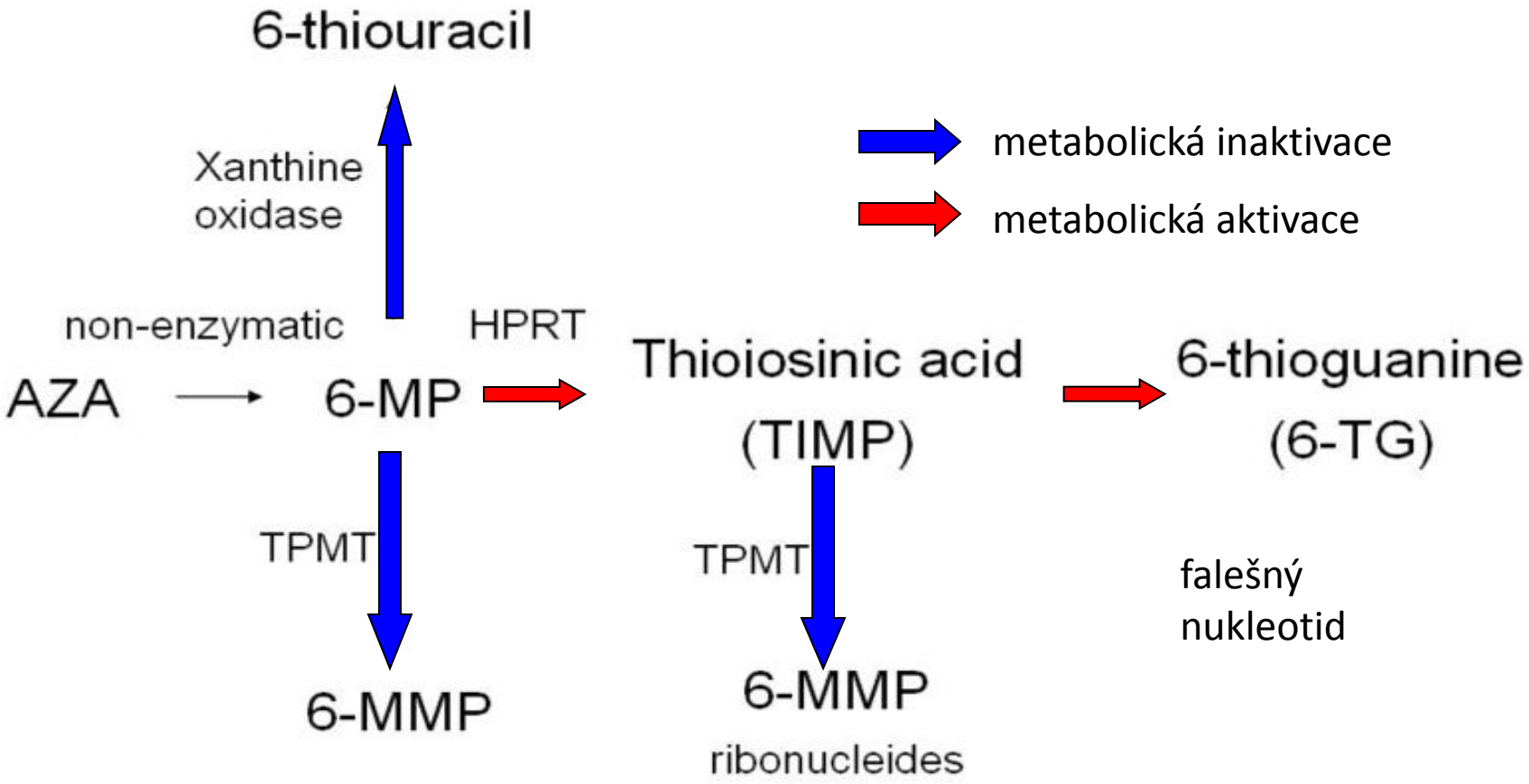


Guanine (G)

6-TG

www.cancerquest.org

Metabolismus 6-merkaptopurinu



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

Analogy pyrimidinů

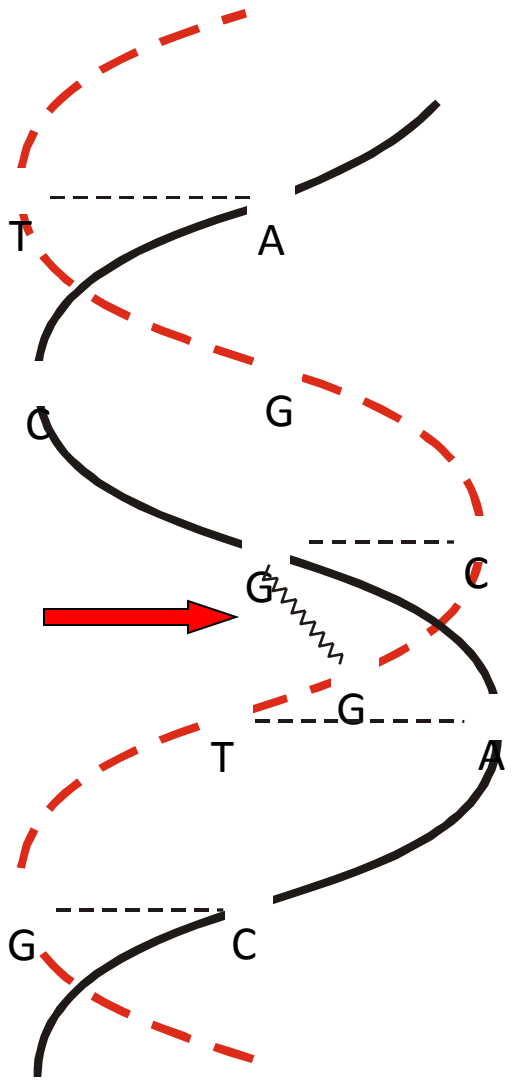
5- floururacil

cytozinarabinozid (cytarabin, Ara-C)

gemcitabin

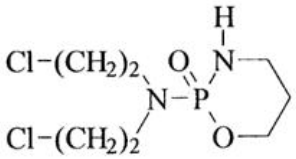
kapecitabin

Alkylující cytostatika

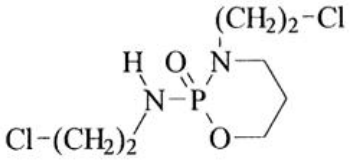


- první účinná cytostatika v klinické praxi
- kovalentně se váží na nukleofilní centra v molekulách nukleových kyselin a proteinů
- fázově nespecifický účinek
- genotoxické látky: riziko sekundárních malignit

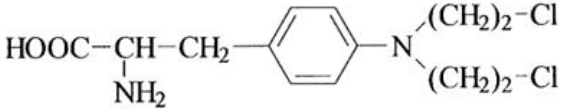
Alkylující cytostatika: chemicky různorodé látky



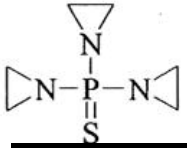
cyklofosfamid



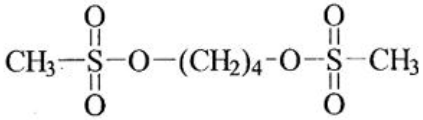
ifosfamid



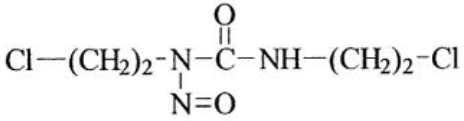
melfalan



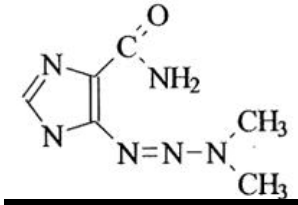
thiotepa



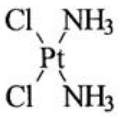
busulfan



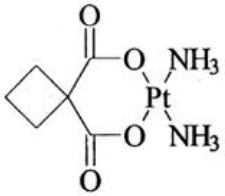
karmustin



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**

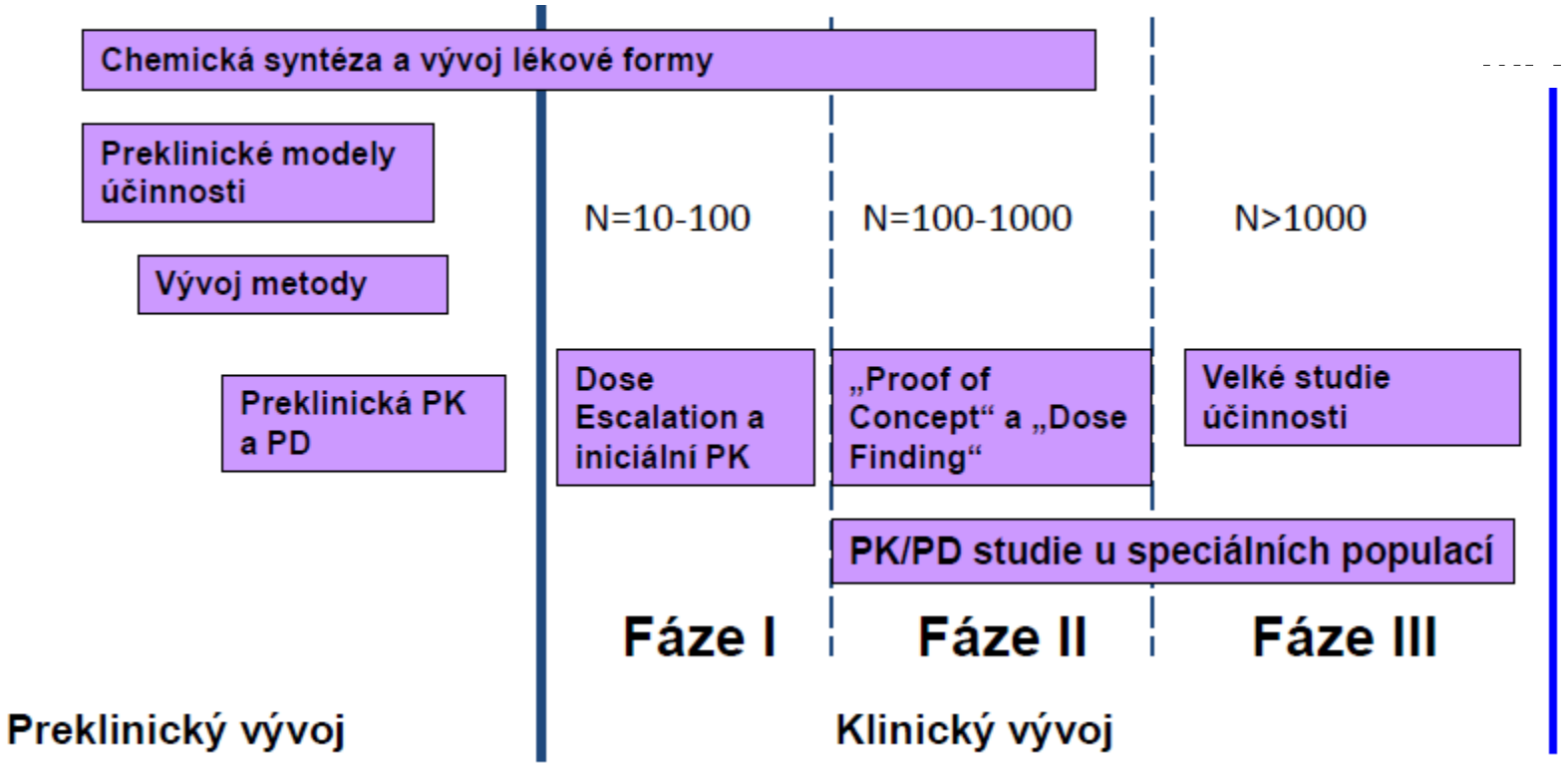
Inhibitory topoizomeráz

- 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 dělícího 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

VÝVOJ LÉČIVA, PREKLINICKÝ, KLINICKÝ – STUDIE FÁZE I AŽ III (IV = postregistrační)