

PREVENCE A TERAPIE

PREVENCE

► Primární prevence

Cíl – odstraňovat nebo omezovat možné příčiny vzniku onemocnění

Na základě nových poznatků o patogenezi onemocnění, výsledky epidemiologických studií (migrační studie, způsob života, stravovací návyky, socioekonomické poměry)

Rizikové faktory zevního prostředí (kouření, alkohol, záření, způsob výživy, obezita)

Protektivní faktory (Vláknina, vitamíny, flavonoidy atd.)

► Sekundární prevence

Vyhledávání a sledování rizikových jedinců nebo skupin obyvatelstva – preventivní prohlídky, samovyšetřování

Screening (vyhledávání, depistáž) – aktivní vyhledávání časného a léčitelného stadia onemocnění a jeho zdrojů

► Terciární prevence

Sledování nemocných s vyléčeným onemocněním s cílem včas odhalit recidivu nebo relaps onemocnění

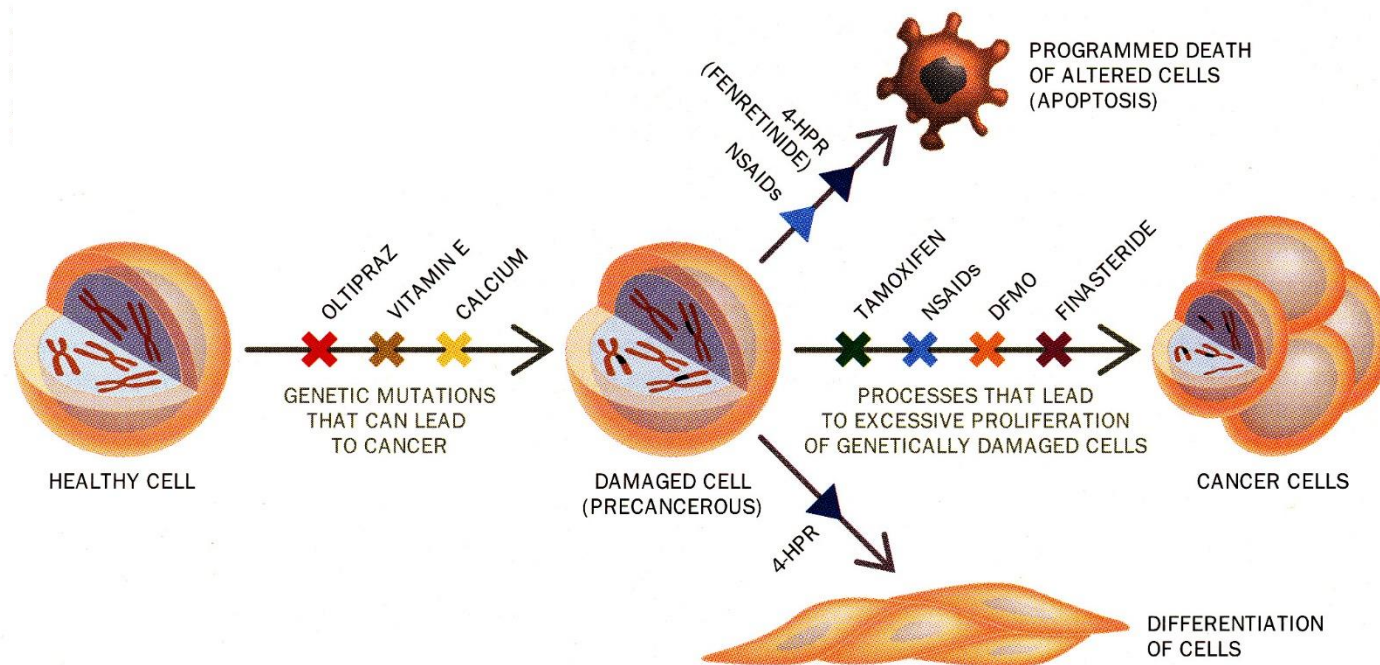
► Chemoprevence

Použití farmakologických nebo přirozených látek k inhibici již započatého onemocnění (retinoidy, daltanoidy, antiestrogeny, nesteroidní antiflogistika)

Chemopreventivní látky mohou být různého původu

| Nutrient group | Example |
|-------------------|--|
| Phytochemicals | Carotenoids, flavonoids, indoles, isothiocyanates, allyl sulfur |
| Zoochemicals | Conjugated linoleic acid, n-3 fatty acids |
| Fungochemicals | β -glucans, lentinan, schizophyllan, and other compounds in mushrooms |
| Bacteriochemicals | Equol, butyrate, and other compounds formed from gastrointestinal flora fermentation |

Prevence a progrese nádorového onemocnění



Preventivní opatření u nádorů kolorekta

Vyhledávání rizikových skupin,
screening, preventivní vyšetření
(okultní krev, kolonoskopie)

NSAIDs-aspirin,
ibuprofen, sulindac,
COX-2 inhibitory,
celecoxib

Brzká detekce

Chemoprevence

Vitamin E,
calcium, folát

**Životní styl
Výživa**

Fyzická aktivita, nízkotuková
dieta, vláknina, antioxidanta

Individuální faktory ovlivňující onemocnění

Genetická predispozice

vyhledávání skupin s malým a velkým rizikem

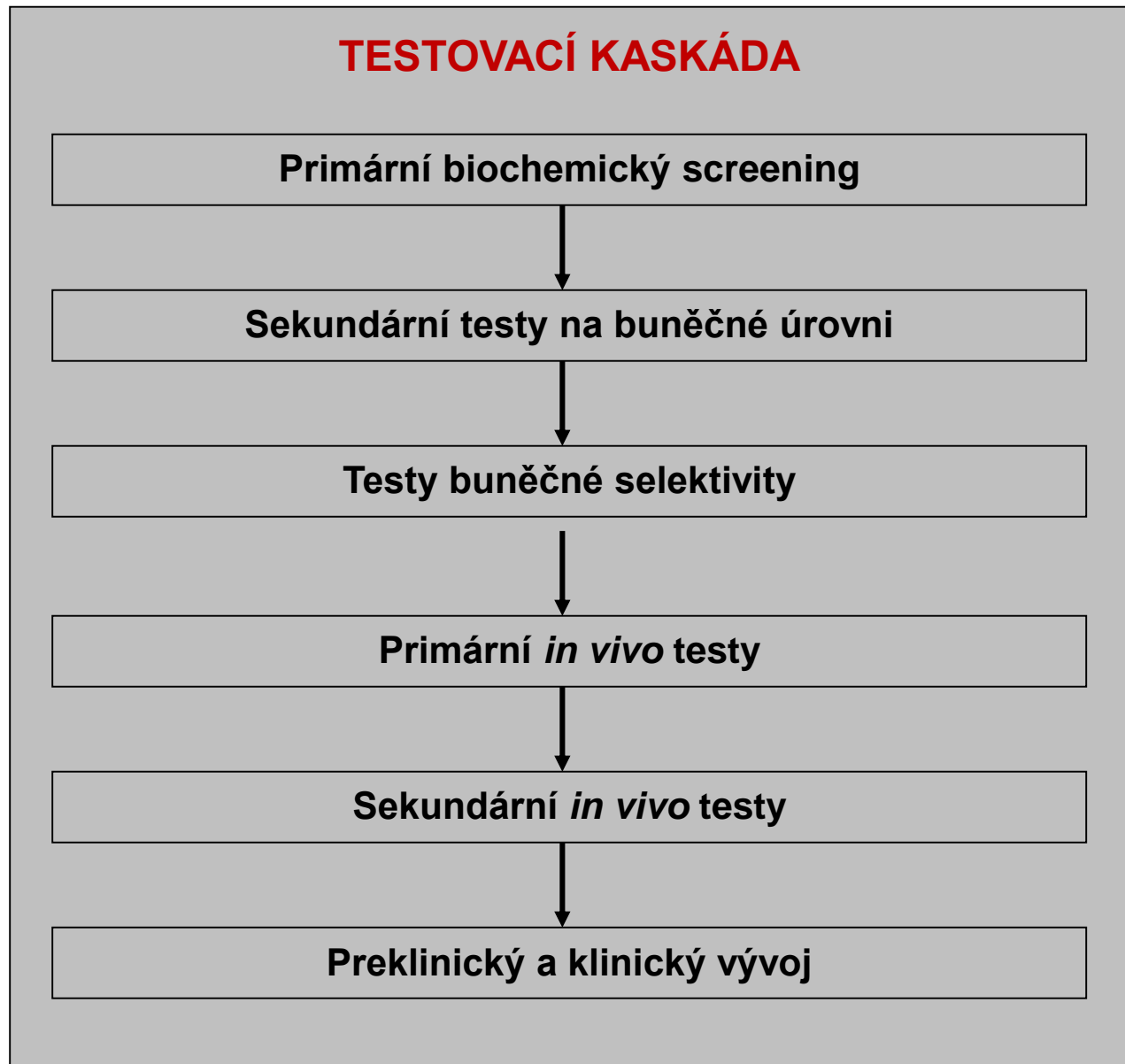
Hormony

fyzická aktivita a tělesná hmotnost (BMI) ovlivňuje hladinu hormonů

Metabolický profil

polymorfismus aktivačních a metabolizujících enzymů

Schéma vývoje cílové terapie



Ideální požadavky pro testování cílových agens u lidí

| Testování | Podmínky | Koncové body |
|-------------|--|---|
| Preklinické | Vědecké odůvodnění Počáteční formulace Důkaz protinádorového působení Využití pro lidské nádory | Formulace kvalitního výrobního postupu Důkaz cílových účinků Reakce xenoimplantátu Přímé měření cíle Nepřímé měření cíle Farmakokinetické testy Preklinická toxikologie Bezpečná počáteční dávka |
| Fáze I | Formulace kvalitního výrobního postupu Farmakokinetické testy Měření cílových účinků Bezpečná počáteční dávka | Farmakokinetiky Přímé potlačení cíle Nepřímé potlačení cíle Toxicita Maximálně tolerovaná dávka pro klasickou toxicitu Minimální účinná dávka |
| Fáze II | Doporučené dávkování Test cílového účinku Profil toxicity Důkaz cílového účinku | Důkaz odpovědi nádoru Důkaz molekulárních účinků Přímé/nepřímé cílové měření Další měření efektivity Změny v nádorových markerech Čas pro progresi choroby |
| Fáze II/III | Důkaz cílových účinků Potvrzení bezpečnosti Účinná dávka Rozšířený profil toxicity | Zlepšený čas pro progresi choroby Snížení metastáz Odpověď nádoru Zlepšení přežití Zvýšená kvalita života Ekonomická uskutečnitelnost |

CHIRURGIE
OZAŘOVÁNÍ
CHEMOTERAPIE
BIOLOGICKÁ TERAPIE

Chemoterapeutické látky

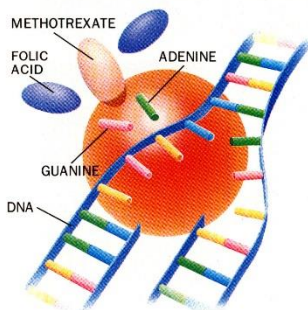
- ▶ platinové deriváty
- ▶ antimetaboly (metotrexat, fluorouracil)
- ▶ inhibitory topoizomeráz (doxorubicin, etoposid)
- ▶ alkylační činidla (cyklofosfamid)
- ▶ rostlinné alkaloidy (vinblastin, paclitaxel)

Nejběžnější chemoterapeutika

Families of Chemotherapeutic Drugs

ANTIMETABOLITES

Some anticancer compounds act as false substances in the biochemical reactions of a living cell. A prime example of such a drug is methotrexate, which is a chemical analogue for the nutrient folic acid. Methotrexate functions, in part, by binding to an enzyme (*orange*) normally involved in the conversion of folic acid into two of the building blocks of DNA, adenine and guanine. This drug thus prevents cells from dividing by incapacitating their ability to construct new DNA.

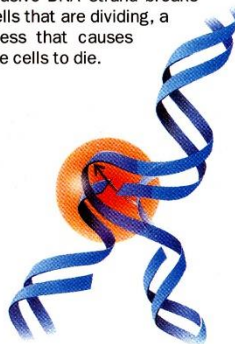


Examples: methotrexate, fluorouracil, gemcitabine

Antimetaboly

TOPOISOMERASE INHIBITORS

Replication of a cell's genetic material requires a means to pull the DNA double helix apart into two strands. This separation is typically accomplished with the aid of a special "topoisomerase" enzyme (*orange*) that temporarily cleaves one strand, passes the other strand through the break and then reattaches the cut ends together. Drugs that inhibit the ability of topoisomerase enzymes to reattach the broken ends cause pervasive DNA strand breaks in cells that are dividing, a process that causes these cells to die.

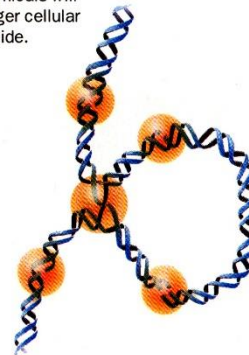


Examples: doxorubicin, CPT-11

Inhibitory
topoizomeráz

ALKYLATING AGENTS

Certain compounds (*orange*) form chemical bonds with particular DNA building blocks and so produce defects in the normal double helical structure of the DNA molecule. This disruption may take the form of breaks and inappropriate links between (or within) strands. If not mended by the various DNA repair mechanisms available to the cell, the damage caused by these chemicals will trigger cellular suicide.

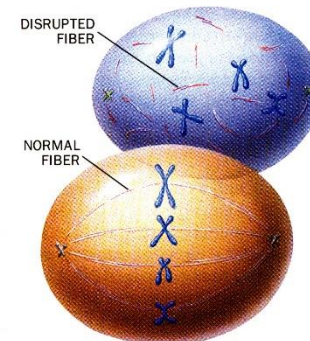


Examples: cyclophosphamide, chlorambucil

Alkylační
činnidla

PLANT ALKALOIDS

Certain substances derived from plants can prevent cell division by binding to the protein tubulin. Tubulin, as its name implies, forms microtubular fibers (*pink*) that help to orchestrate cell division. These fibers pull duplicated DNA chromosomes to either side of the parental cell, ensuring that each daughter cell receives a full set of genetic blueprints. Drugs that interfere with the assembly or disassembly of these tubulin fibers can prevent cells from dividing successfully.



Examples: vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel

Rostlinné
alkaloidy
(mitotické jedy)

Léčebné přístupy

Podpůrná (symptomatická) léčba

Nemá za cíl smrt nádorových buněk, ale usiluje o co nejlepší kvalitu života nemocných (zmírnění obtíží vyvolaných nádorem a léčbou)

Paliativní léčba – komplexní podpůrná léčba u pacientů s pokročilým nevléčitelným onemocněním

Kurativní léčba – cílem je vyléčení nemocného

Nekurativní léčba – cílem je zabít nádorové buňky, ale nemá ambice vyhubit všechny (pokročilé onemocnění, rezistence na léčbu atd.)

Adjuvantní léčebné postupy – chemo- nebo radioterapie – u těch nádorů, kde je předpokládána přítomnost mikrometastáz nutná chemosenzitivita nádoru

Neoadjuvantní postupy – předoperační léčba s cílem zmenšit primární nádor před chirurgickým výkonem

Nové terapeutické přístupy

Cílem je přímo a cíleně zasáhnout do klíčových mechanismů karcinogeneze na buněčné úrovni (targeted therapy). Často v kombinaci s konvenčními léčebnými postupy.

Biologická terapie - hledání nových přístupů na základě poznání mechanismů

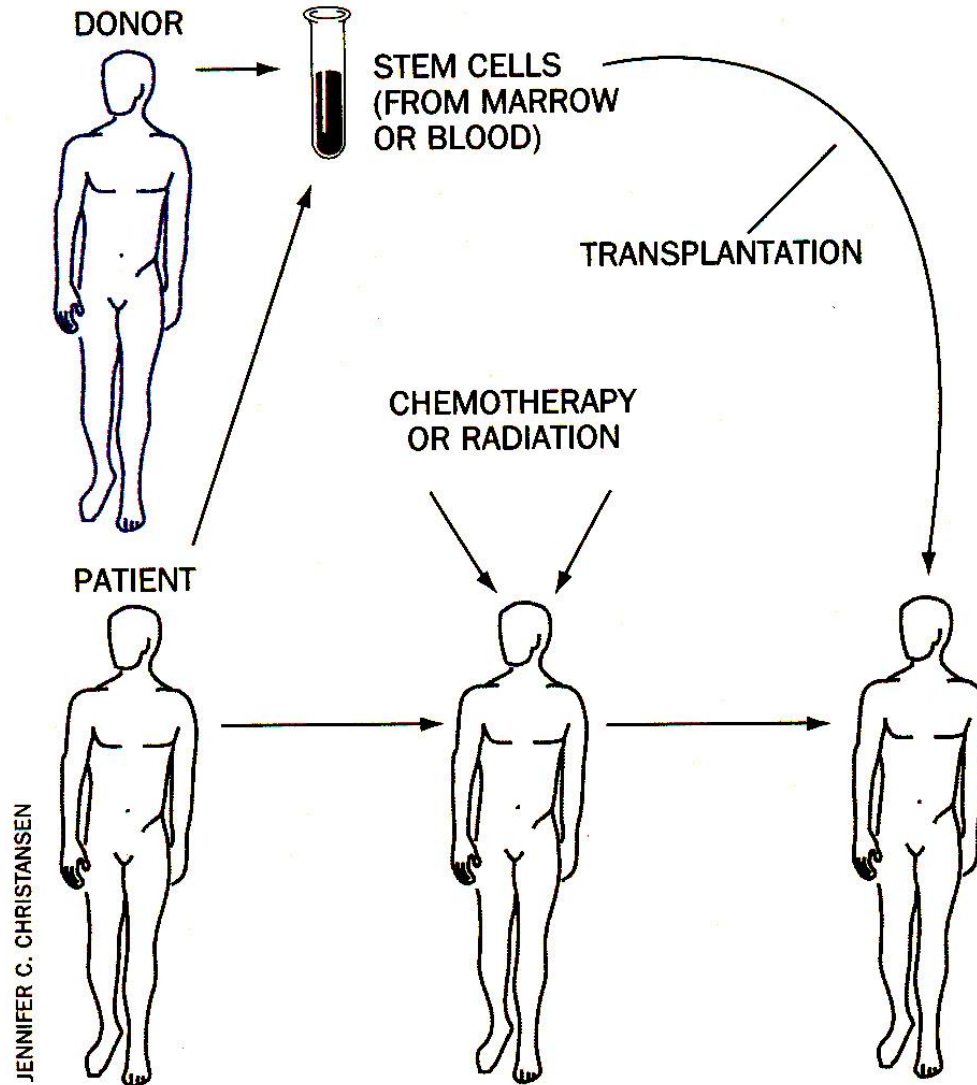
▶ **Stimulace obranných mechanismů hostitele** včetně specifických a nespecifických imunologických přístupů (imunoterapie)

Buněčná terapie – nespecifická, specifická (protinádorové vakcíny)

▶ **Strategie cílené přímo na změnu nádorového růstu a diferenciaci** - využití růstových faktorů, genetické inženýrství - ovlivnění klíčových genů (cykloterapie – bun. cyklus)

▶ anti-angio terapie – cílená proti neovaskularizaci

Transplantační procedura



JENNIFER C. CHRISTANSEN

Autotransplantace
Odběr krve (kostní dřeně) před zákrokem a zpětná transplantace

Transplantace od vhodného dárce
Shoda řady znaků
Databáze, registry dárců

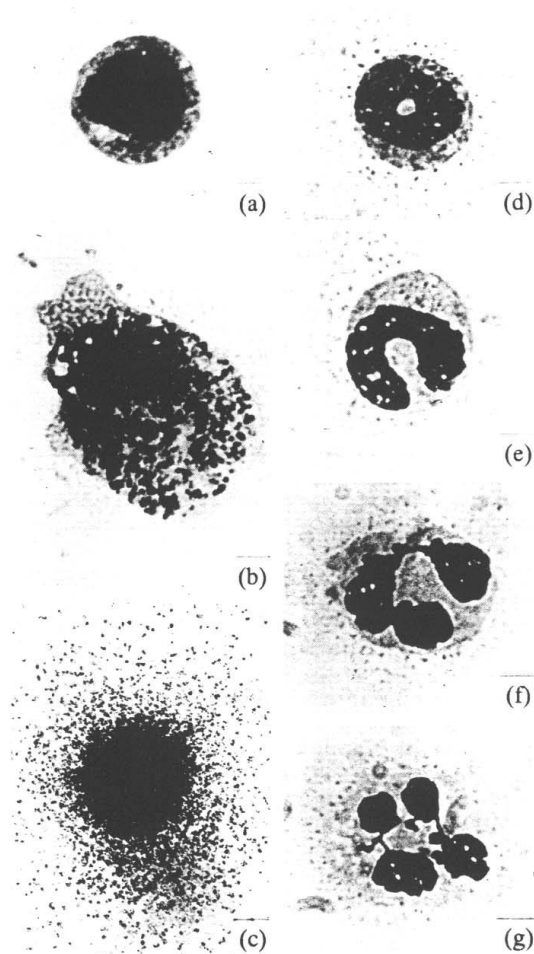


Figure 5. Differentiation of myeloid leukaemic cells to non-malignant mature macrophages or granulocytes by normal myeloid differentiation-inducing protein IL-6. (a) Leukaemic cell; (b) macrophage; (c) colony of cells with macrophages; (d–g) stages in differentiation to granulocytes [74].

**Diferenciace myeloidních
leukemických buněk do nemaligních
zralých makrofágů a granulocytů**

KOMBINOVANÁ TERAPIE

Monoterapie se používá málo.

Většinou kombinace různých chemoterapeutik i léčebných přístupů (chirurgie + chemoterapie a záření, chemoterapeutika + záření, chemoterapie+biol. léčba, dietetické faktory + chemoterapeutika příp. záření).

Cílem je dosažení stejného efektu při snížené dávce použitých agens. Při biologické terapii rovněž zásahy do různých mechanismů a signálních drah.

