

**Příznaky nádorů, diagnostika, hodnocení  
rozsahu onkologických onemocnění  
(MKN-O, TNM staging)  
Protinádorová chemoterapie**

MUDr. Jana Maistryšzinová, Ph.D.

# Příznaky nádorových onemocnění- symptomy

- Nádor jako příčina nespecifických obtíží
- Nádor jako náhlá příhoda
- Nádor jako náhodný asymptomatický nález
- Nádor se specifickými příznaky

přidružené **paraneoplastické** příznaky

# Nádor jako příčina ne/specifických obtíží

- **Ztráta váhy** – za 6 měsíců 10 % váhy, nechutenství, ztráta váhy, úbytek svalové hmoty, změny chutí
- **Noční pocení a dlouhodobé subfebrilie/febrilie**, především u hematologických malignit
- **Zvětšení lymfatických uzlin** – většinou nebolestivé
- **Zvýšená únava, malátnost, poruchy spánku**
- **Kašel, chrapot déle než 2 týdny bez efektu léčby**
- **Dlouhodobá změna charakteru vyprazdňování** (střídání průjmu/zácpy, potíže s močením)
- **Anemie, krvácení**
- **Bolesti** – hlava, záda, kostí, změna pohybového stereotypu
- **Změny nálady, chování, povahy**
- **Hmatná zduření** – prs, svaly, genitál



Karcinom prsu

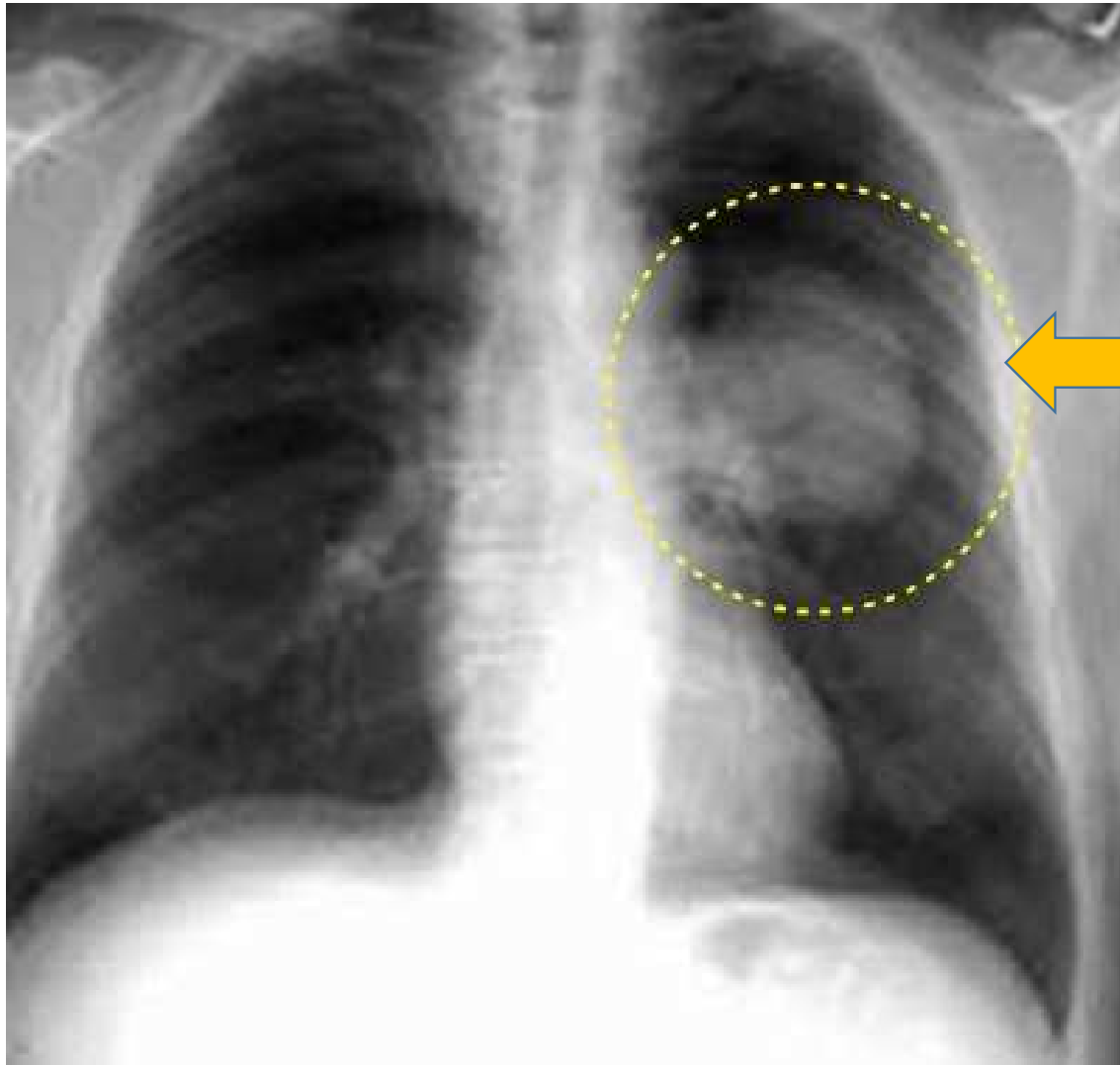




Sarkom měkkých tkání

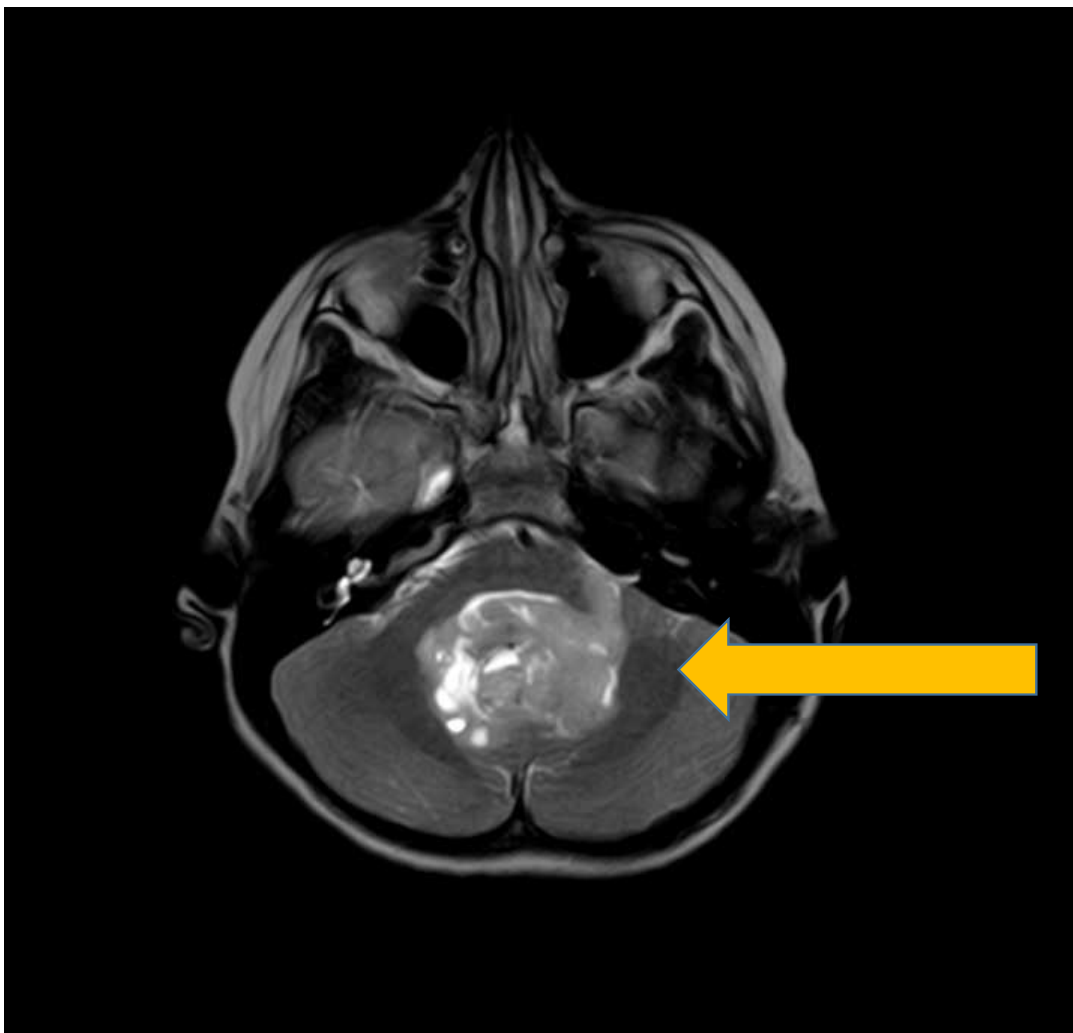


**Generalizovaná  
lymfadenopatie**  
= povšechné zvětšení mízních uzlin



Tumor plic

<https://www.stefajir.cz/plicni-tumor-rtg>



Nádor mozku

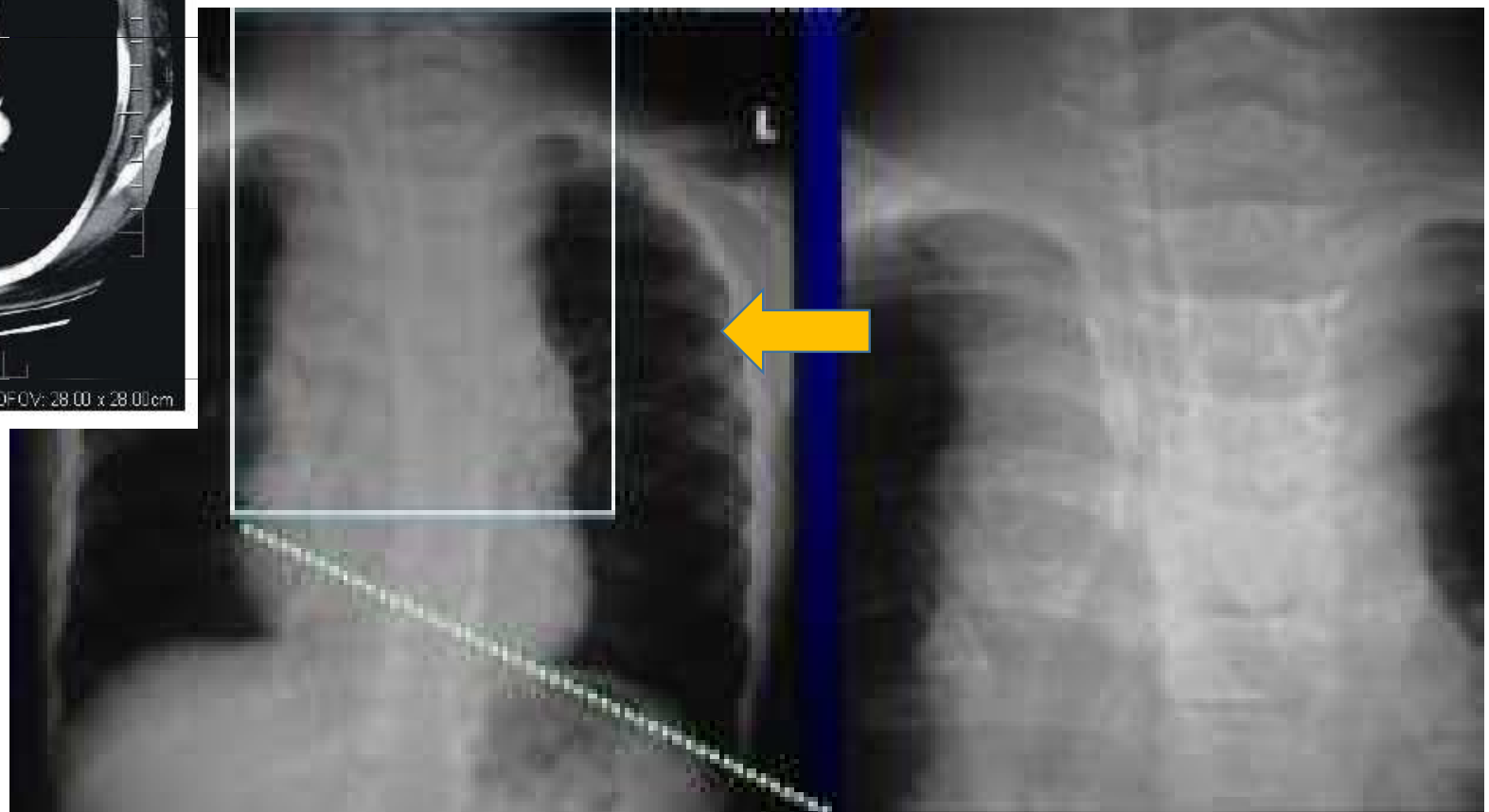
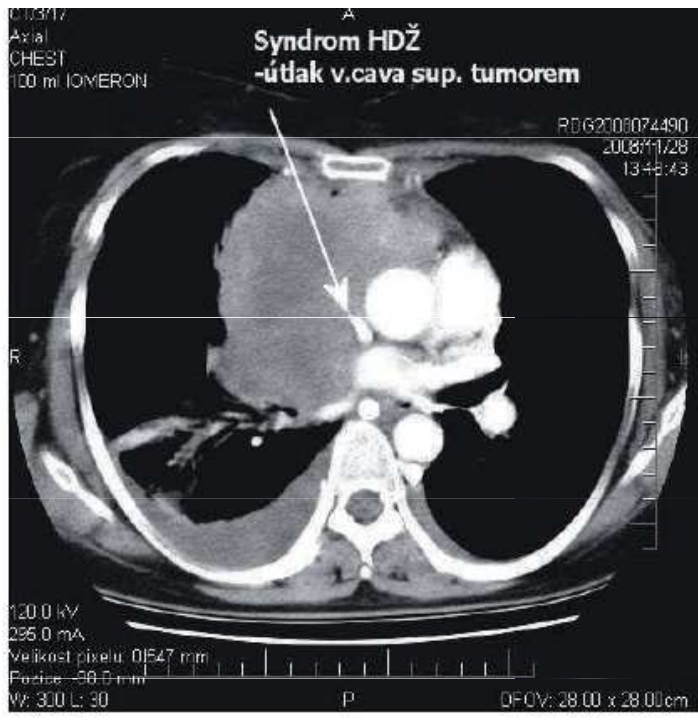


# Nádor jako náhlá příhoda

- **Invazivní růst** – **obstrukce** – syndrom horní duté žíly, syndrom míšního útlaku, syndrom intrakraniální hypertenze, ileus, obstrukce GIT, urotraktu, bronchů
- **Infiltrativní růst** – **perforace** -střevo, **výpotek** – pleura, perikard, ascites
- **Metabolické/paraneoplastické projevy** – syndrom nádorového rozpadu, hyperviskozní syndrom, hyperkalcémie, hypertenzní krize, syndrom inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu ADH



Syndrom horní duté žíly, mediastinální komprese nádorovou masou – non Hodgkinský lymfom



## Syndrom horní duté žíly - léčba

Minimální invazivita: biopsie periferní LU v lokální anestezii (riziko ventilační podpory po celkové anestezii), torakoskopie, punkce kostní dřeně či výpotku, nádorové markery (germinální nádory)

Přechodná ventilační podpora někdy nutná

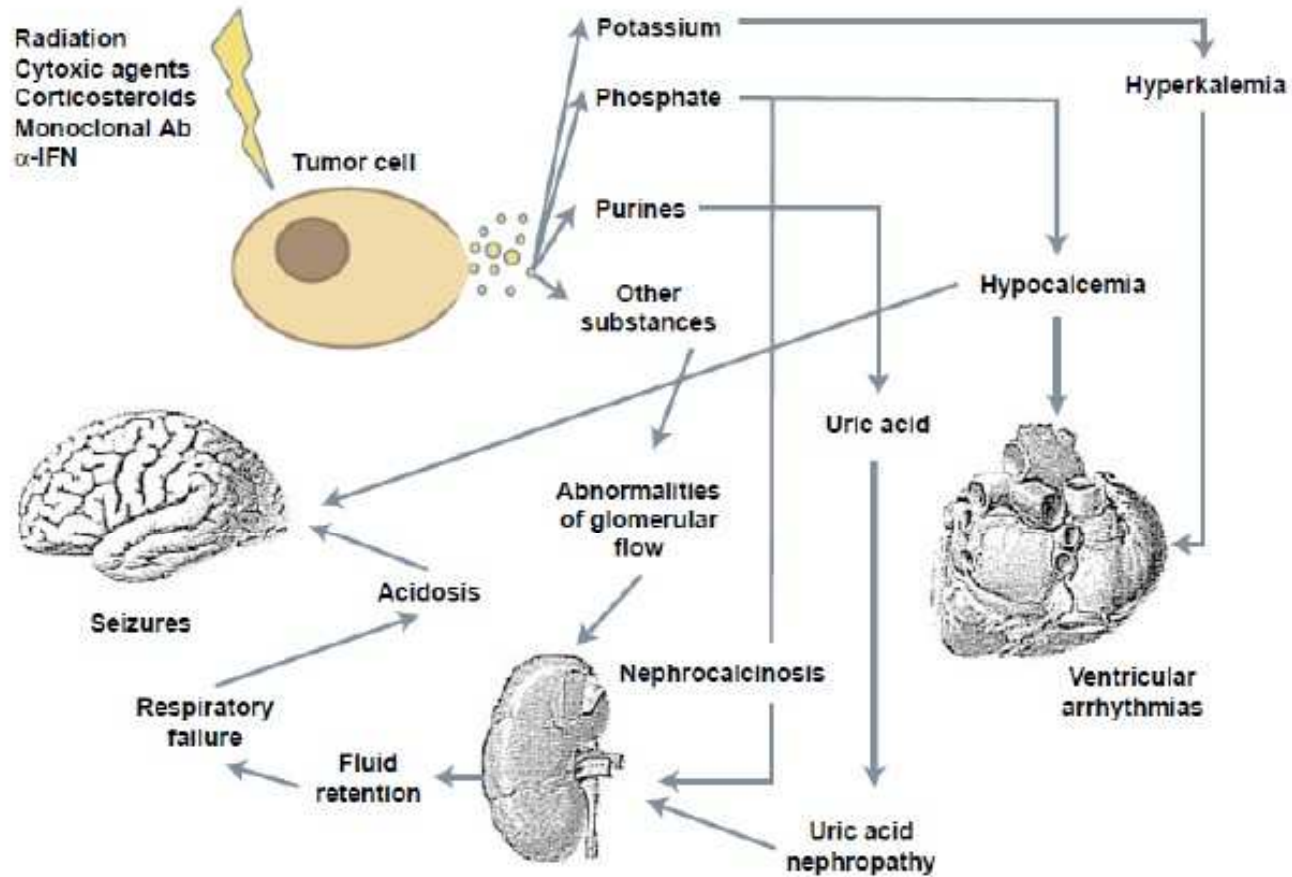
Prevence syndromu nádorového rozpadu

Žilní přístup do dolních končetin

Kauzální terapie po odběru diagnostického materiálu:

nízké dávky kortikoidů a cyklofosfamidu (NHL), cílená chemoterapie (germinální nádory, neuroblastom)

## Syndrom akutní lýzy nádorových buněk



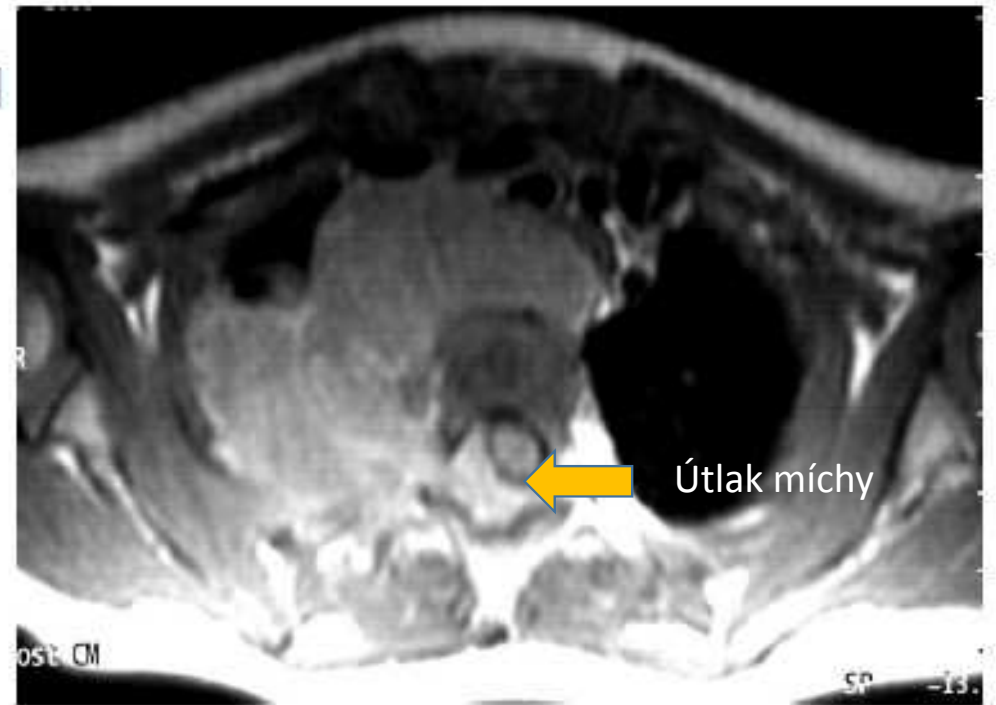


## Syndrom míšního útlaku (spinal cord compression, SCC)

- odklad léčby zpravidla působí trvalou invaliditu
- neuroblastom, sarkomy, lymfomy, nádory CNS
- mechanismus: přímá invaze

cestou foramina intervertebralia (neuroblastom, Ewingův sarkom, lymfomy), drop metastázy u nádorů CNS (meduloblastom), méně často kolaps obratle a jeho zhroucení při metastatickém postižení

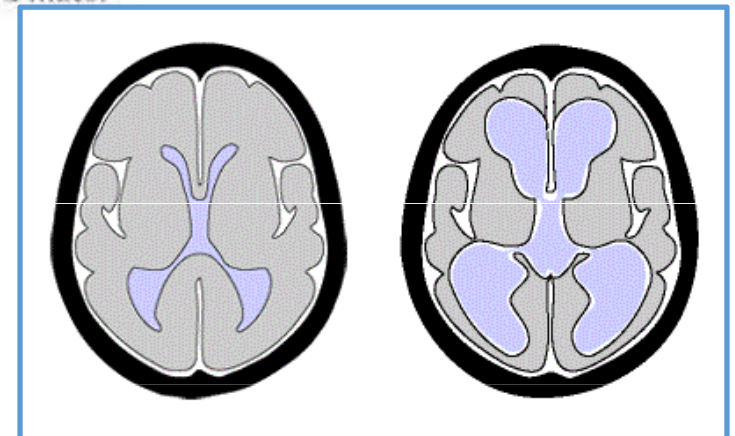
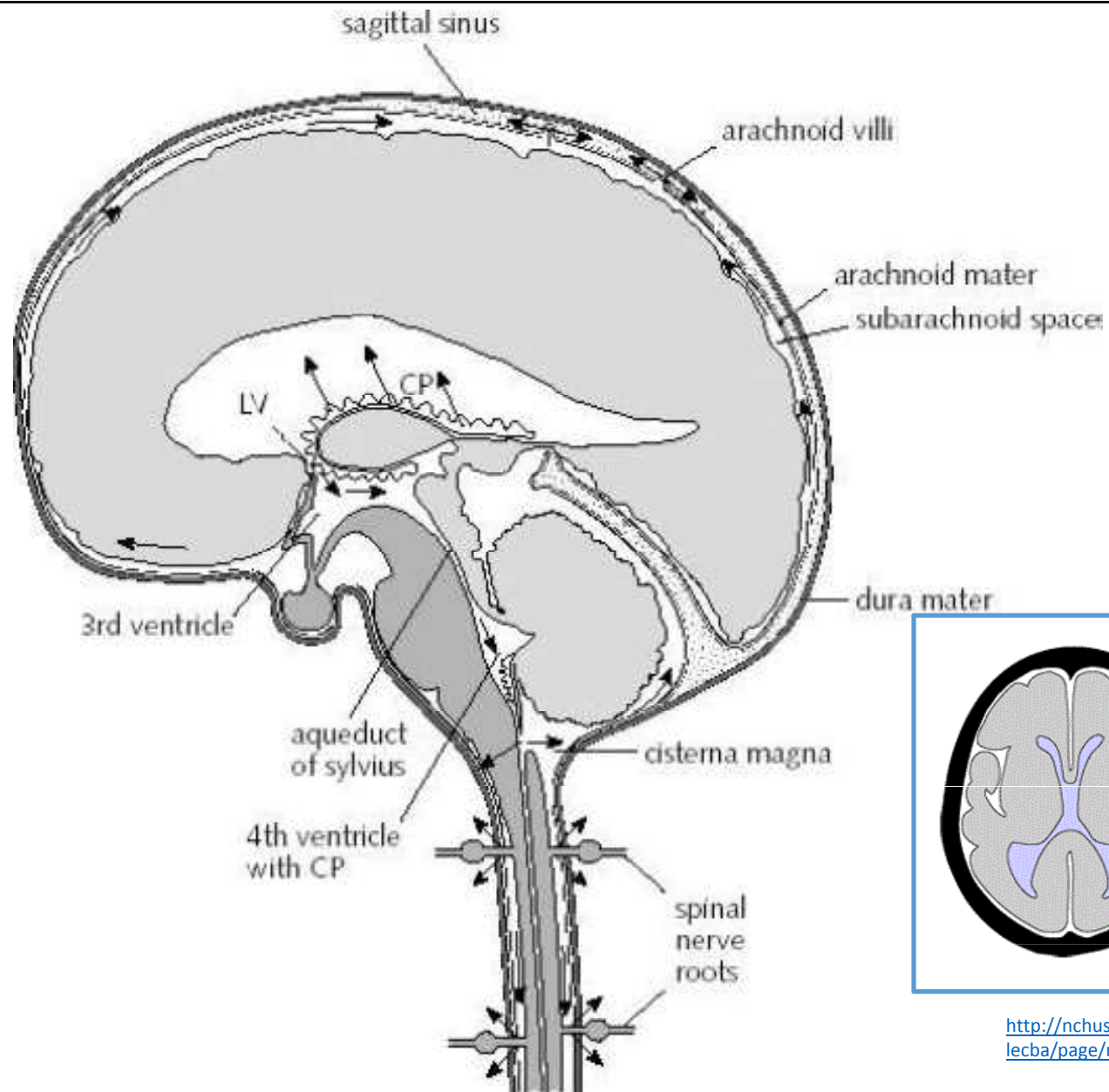
- bolesti v zádech se zhoršujícími se neurologickými příznaky musí být považovány za SCC, než prokážeme, že tomu tak není



# Syndrom nitrolební hypertenze

- Ranní bolest hlavy, zvracení, po kterém se dítěti uleví, zvětšení obvodu hlavy (rozestup švů, makrocefalie) u kojenců
- Oční pozadí: městnavá papila (nemusí být v akutním stadiu!), neurologické vyšetření
- CT mozku se specifickým nálezem
- neurochirurg indikuje nutnost urgentní ho NCH řešení – zevní komorová drenáž





<http://nchusti.kzcr.eu/pacienti/onemocneni-a-lecba/page/normotenzni-hydrocefalus>



## Nejčastější příznaky nádorových onemocnění u dětí – diferenciální diagnostika

- bolest hlavy, ranní zvracení
- lymfadenopatie
- bolesti kostí, kloubů, horečky
- vzedmuté břicho
- zvětšení varlete
- migréna, sinusitida/ **mozkové nádory**
- infekce/ **lymfom**
- infekce, trauma/ **leukemie, kostní nádory, neuroblastom, NHL**
- obstrukce, renální cysta, plný močový měchýř/ **Wilms, hepatoblastom, neuroblastom**
- Fysiologické dospívání, torse varlete/ **germinální tumory**
- mediastinální masa
- cytopenie
- krvácení
- bledost, celková slabost
- bělavý záblesk oka
- chronický výtok z ucha
- otok tváře a krku, rinolalie
- krvácení z genitálií u děvčátek, hematurie
- otoky víček
- infekce, cysta/ **lymfom, germinální tumory, neuroblastom**
- infekce/ **leukemie, aplastická anemie**
- poruchy koagulace/ **leukemie**
- **leukemie, lymfomy**
- **retinoblastom**
- otitis / **rhabdomyosarkom**
- alergie / **leukemie a NHL**
- poranění, nefritida/ **germinální nádory, rhabdomyosarkom**
- nefritida/ **neuroblastom, sarkomy**

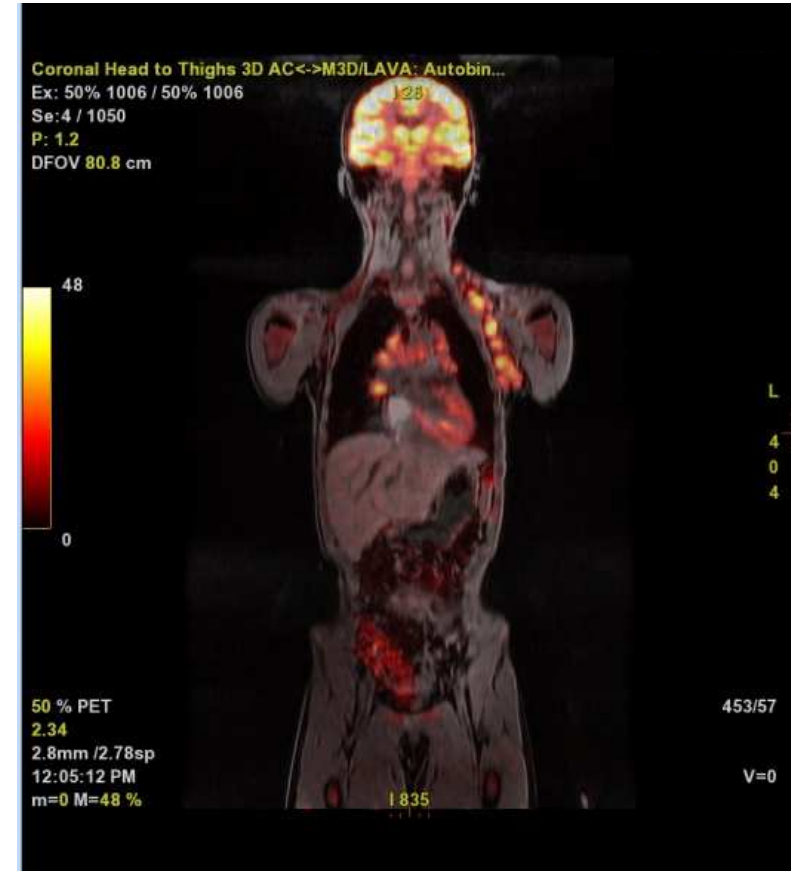
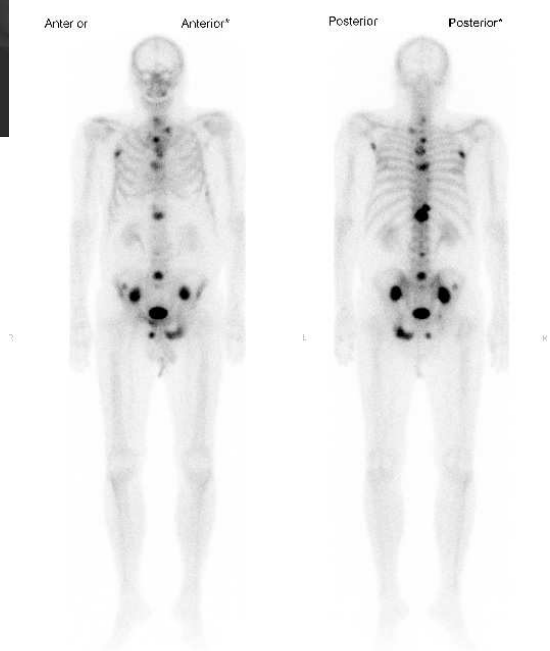
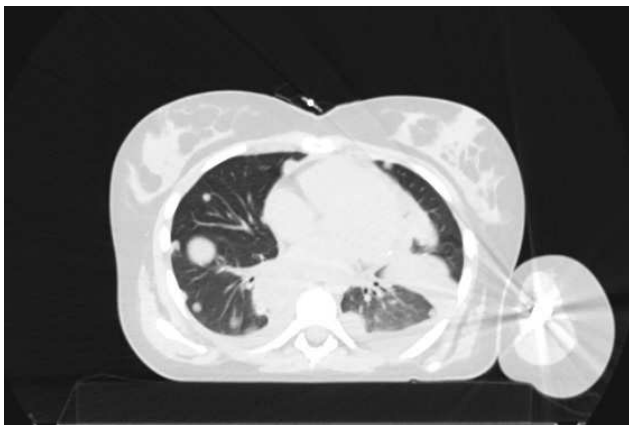
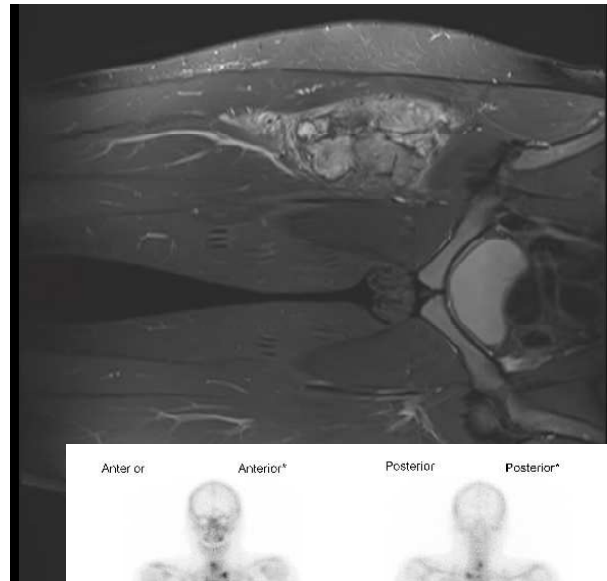
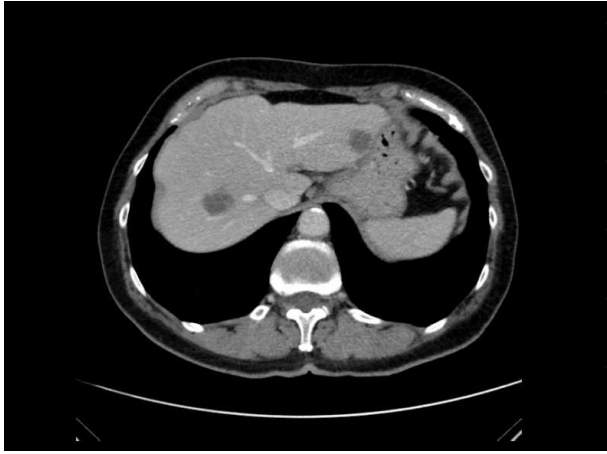
# Diagnostika nádorů

- Anamnéza (expozice karcinogenům), klinické vyšetření
- Laboratorní vyšetření – tumor markery (specifický PSA/ nespec. CEA)
- Ultrazvuk, RTG, CT – solidní nádory, MR-nádory mozku
- Metody nukleární medicíny scintigrafie kostí, PET, PET/CT, PET/MR

PET=pozitronová emisní tomografie

Odběr tkáně biopsií, punkcí na histologické vyšetření

Cytologické vyšetření



Created at 10/22/2019 10:15:31

Mediso Imaging Systems

# Typy nádorů dle původu

- epiteliální - KARCINOM
- mesenchymové - SARKOM
- z lymfoidní a krvetvorné tkáně – LYMFOM/LEUKÉMIE
- ze zárodečné tkáně - NON/GERMINOMY
- z neuroektodermové tkáně – nádory CNS a periferních nervů (meningeom)
- Prekancerózy – dysplázie epitelu (leukoplakie, CIN), adenomy tlustého střeva

# Klasifikace zhoubných novotvarů

Pro klasifikaci nádorů existuje řada podkladů a kritérií

- Klinický a patologicko-anatomický rozsah onemocnění
- Histologický typ nádoru a stupeň diferenciacce
- Doba trvání symptomů a známek choroby
- Přítomnost prediktivních či prognostických biologických znaků

**Typ nádoru a posouzení rozsahu onemocnění určuje prognózu a výběr vhodného léčebného postupu**

**„Parametrizovaný“ popis nádoru pro klinickou praxi**

# International Classification of Diseases

## International Classification of Diseases for Oncology – ICD-O-3

Česká verze

- Mezinárodní klasifikace nemocí MKN verze 2010

<http://www.uzis.cz/katalog/klasifikace/mkn>

Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii MKN-O-3, r.2004

Zhoubné nádory jsou klasifikovány na základě **topografického a morfologického kódu**

## Tabulka 7. Struktura topografického kódu

**C** \_ \_ . \_  
*lokality sublokality*

Příklad

**C50.2**

Prs

horní vnitřní kvadrant

Tabulka 4. Kódy biologického chování nádorů MKN-O a odpovídající úseky kapitoly II MKN-10

Kód chování	Kategorie	Označení
/0	D10 - D36	Benigní nádory
/1	D37 - D48	Nádory nejistého nebo neznámého chování
/2	D00-D09	Nádory in situ
/3	C00 - C76, C80 - C97	Maligní nádory prokazatelně nebo předpokládaně primární
/6	C77 - C79	Maligní nádory prokazatelně či předpokládaně sekundární

## Tabulka 8. Struktura morfologického kódu.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
*histologie chování grade (stupeň diferenciacce)*

Příklad: dobře diferencovaný adenokarcinom

**M - 8140/3**

Nádor/buněčný typ  
 [adeno-]

Chování  
 [karcinom]

**1**  
 Diferenciacce  
 [dobře diferencovaný]



**Tabulka 18. Číslice na 5. místě kódu označující chování nádorů**

**Kódové číslo:**

/0	Benigní
/1	Nejisté, zda benigní či maligní Hraniční malignita Nízký maligní potenciál Nejistý maligní potenciál
/2	Carcinoma in situ Intraepiteliální Neinfiltrující Neinvazivní
/3	Maligní v primární lokalizaci
/6*	Maligní, metastatický (v metastatické lokalizaci) Maligní v sekundární lokalizaci
/9*	Maligní, nejisté, zda primární či metastatický

\* Není používáno v onkologických registrech

**Tabulka 21. Číslice na 6. místě kódu označující histologický grading a diferenciaci**

**Kód**

1	Stupeň I	Dobře diferencovaný Diferencovaný, NS
2	Stupeň II	Středně diferencovaný Středně dobře diferencovaný Intermediárně diferencovaný
3	Stupeň III	Špatně (slabě, málo) diferencovaný
4	Stupeň IV	Nediferencovaný Anaplastický
9		Stupeň diferenciaci neurčen, neuveden nebo nepoužitelný

**Tabulka 9. Struktura úplného kódu MKN-O**

*Diagnostický termín:*

Nízce diferencovaný dlaždicový karcinom  
horního laloku plic

**C34.1 M – 8070/3 3**



# TNM klasifikace zhoubných novotvarů

Prvořadým kritériem TNM systému je klasifikace dle anatomického rozsahu nemoci, jež je určen klinicky (popřípadě histopatologicky)

- UICC- International Union Against Cancer ([uicc.org](http://uicc.org))
- Vznik komise pro nomenklaturu v roce 1950 (Committee on Tumour Nomenclature and Statistics)
- 1958 1. doporučení (nádor prsu a hrtanu)
- Od 5. vydání TNM je UICC klasifikace shodná s klasifikací American Joint Committee on Cancer (AJCC)

# TNM KLASIFIKACE

- **T (tumor)** = rozsah primárního nádoru  
T1-T4, T0, TX, Tis
- **N (noduli)** = přítomnost a rozsah metastáz v  
regionálních mízních uzlinách  
N1-3, N0, NX
- **M (metastases)** = přítomnost vzdálených  
metastáz  
M1, M0 orgánová specifikace

- **Příklad: karcinom prsu**
- T0 bez známek **primárního nádoru**
- Tis karcinom in situ
- T1 nádor 2cm nebo méně v největším rozměru
- T2 nádor větší než 2cm, ne však více než 5cm v největším rozměru
- T3 nádor větší 5cm v největším rozměru
- T4 nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do okolí, hrudní stěny a kůže
- TX nádor nelze hodnotit
  
- **NX regionální mízní uzliny** nelze hodnotit
- N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
- N1 metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině
- N2 metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách fixované jedna k druhé či k jiným strukturám
- N3 metastázy v infraklavikulárních nebo supraklavikulárních mízních uzlinách
  
- **MX vzdálené metastázy** nelze hodnotit
- M0 nejsou vzdálené metastázy
- M1 vzdálené metastázy
  
- Zápis pak např. T1N0M0, T3N2M0, T4N3M1 osseum, hepatis, TxNxM1 ..

**Klinická klasifikace TNM** = předléčebná klinická klasifikace  
TNM (nebo někdy cTNM)

založena na nálezech získaných před léčbou na podkladě klinického vyšetření,  
zobrazovacích vyšetřovacích metod, endoskopie ...

**Patologická klasifikace TNM** = pooperační histopatologická klasifikace  
pTNM

založena na nálezech získaných před léčbou doplněných nebo pozměněných  
dalšími nálezy, jež byly získány při chirurgickém výkonu a vyšetřením  
patologickým

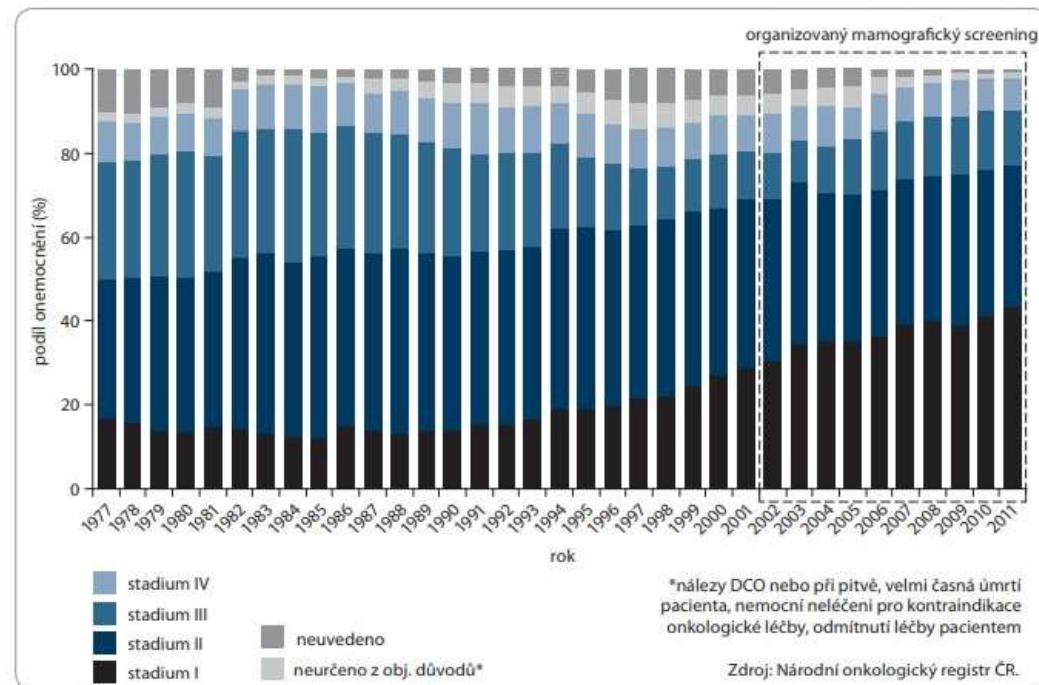
tedy, k patologickému hodnocení primárního nádoru (pT) je nutná resekce  
primárního nádoru (nebo biopsie dostačující pro stanovení nejvyšší  
kategorie pT)



# Po stanovení kategorií T, N, a M a/nebo pT, pN a pM je možno tyto rozdělit do **KLINICKÝCH STADIÍ (STAGE).**

**Tabulka 3.** Stadium onemocnění karcinomu prsu

Stadium	Tumor T	Uzliny N	Metastázy M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M1
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Jakékoli T	N3	M0
IV	Jakékoli T	Jakékoli N	M1



Obr. 2. Časový vývoj zastoupení klinických stadií ZN prsu v české populaci.

V praxi se volně používají následující termíny:

**Lokalizované onemocnění** - bez vzdálených metastáz (stadia I- III)

**Časný karcinom prsu** – stadia I a II

**Lokálně pokročilý karcinom prsu** – stadium III (někdy i IIB)

**Metastatické (diseminované) onemocnění** – se vzdálenými metastázami (stadium IV)

**Generalizované onemocnění** –jako synonymum k metastatickému onemocnění, nebo výskyt nádoru ve třech a více orgánových systémech (např. játra, plíce, skelet)

*Tab. 5.8 Pětileté přežití v závislosti na klinickém stadiu*

klinické stadium	pětileté přežití
0	100 %
I	100 %
IIA	92 %
IIB	81 %
IIIA	67 %
IIIB	54 %
IV	20 %

# Protinádorová léčba

- Chirurgická léčba
- Systémová terapie- cytostatika, cílená terapie, imunoterapie
- Radioterapie
  
- Podpůrná terapie
- Paliativní péče

# Chirurgická léčba

Význam z onkologického pohledu:

- dokončení diagnostiky nádorové nemoci (histologická verifikace procesu)
- léčba nízkých klinických stádií nádorového onemocnění (ve většině případů se jedná o nejúčinnější léčebnou modalitu)
- resekce metastického onemocnění, které by jinak nebylo vyléčitelné systémovou léčbou
- symptomatické a paliativní léčba nádorů (léčba bolesti, zajištění pasáže GIT anastomózou nebo stomií, provedení nefrostomie, tracheostomie apod.)



- **Hodnocení radikality zákroku**

**RX** přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit

**R0** bez reziduálního nádoru

**R1** mikroskopicky reziduální nádor

**R2** makroskopicky reziduální nádor

Tumory mozku - GTR = gross tumor resection, NTR, STR = subtotal tumor resection

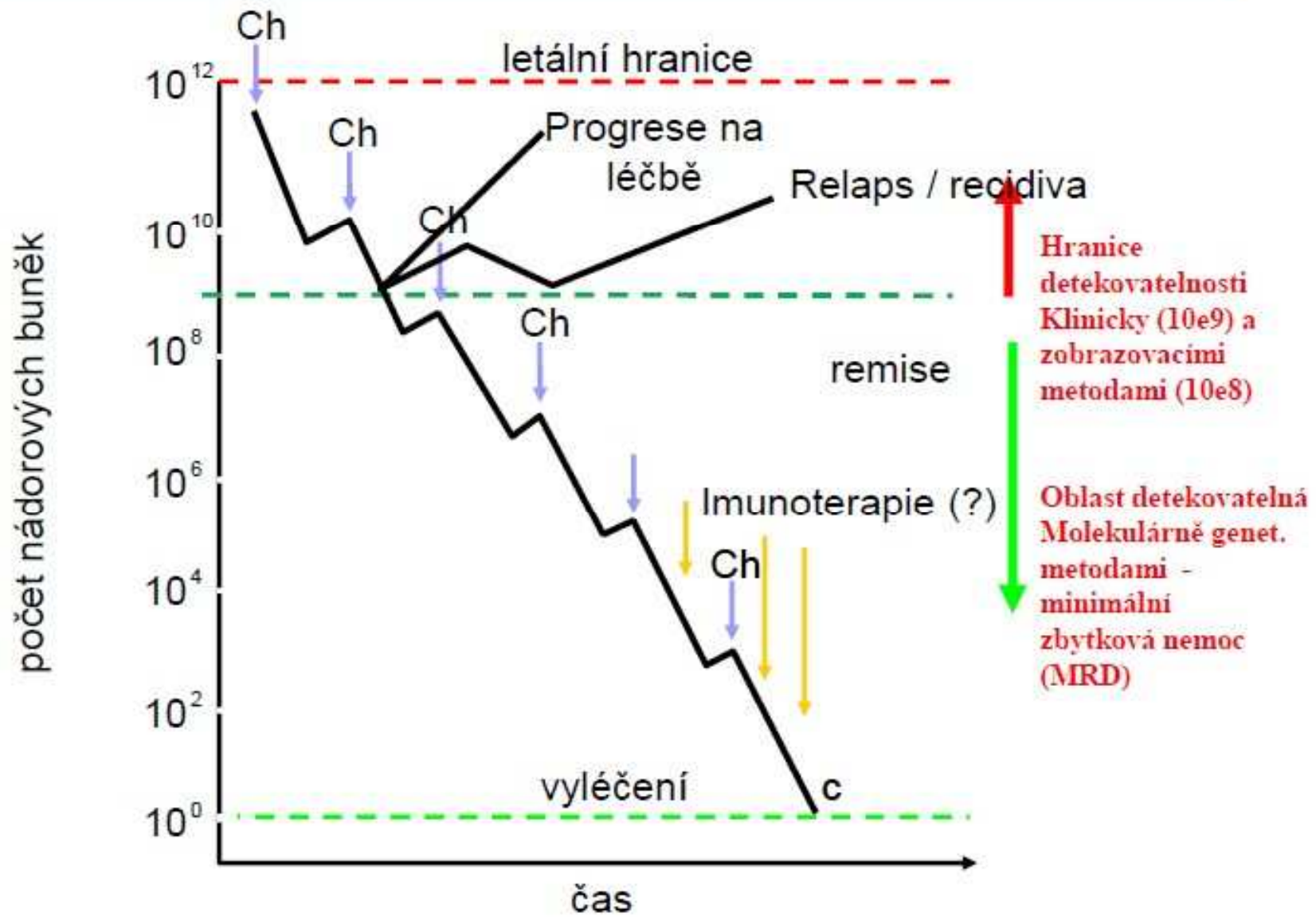
Sarkomy měkkých tkání – radikální resekce lem 1-2 cm, marginální resekce 0,1-2mm lem zdravé tkáně, intralezionální resekce < 0,1 mm

# Chemoterapie

- Léky s cytostatickým potenciálem, cílem je poškození DNA nádorové buňky (n.bb jsou více citlivé k cytotoxickým účinkům léčiv)
- Neselektivní účinek – vede i k poškození zdravých proliferujících buněk, především GIT a krevní dřeň (mukostitidy, cytopenie)
- Pozvolný účinek na tkáň
- Farmakokinetika – zničení buněk optimálně ve fázi zdvojení genetické výbavy, před zahájením mitózy, nábor z G0 fáze

## Podávání CHT

- nábor nádorových buněk z G0 fáze, ale také dostatečně krátký interval před zahájením další proliferace nádorových buněk
- **interval 21-28 dní**, buněčný cyklus nádorových buněk je pomalejší než zdravých – regenerace zdravých tkání včas
- klinická remise – pokles pod hranici detekce – tj.  $10^9$  buněk
- dávkování v přepočtu na velikost povrchu těla ***body surface area BSA*** – množství látky/m<sup>2</sup>, nebo dle průběhu plazmatické koncentrace v čase ***AUC area under curve***



# Chemosenzitivita

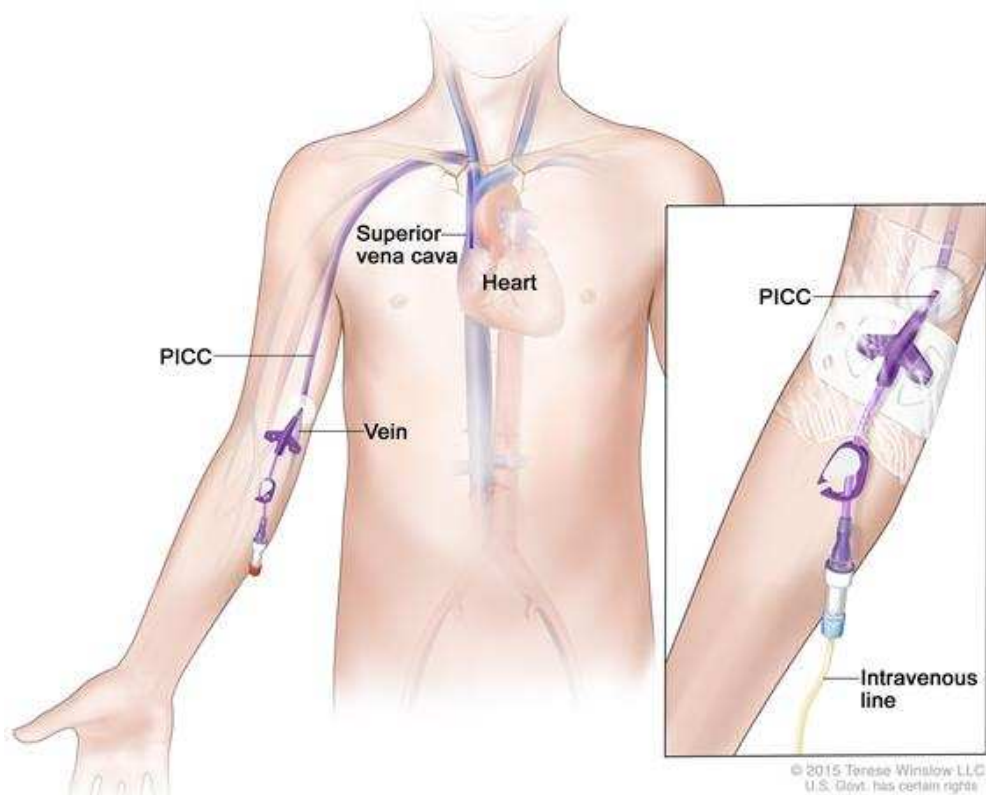
I.skupina	II.skupina	III.Skupina	IV. skupina
ALL u dětí	AML u dospělých	nádory ORL	světlobuněčný nádor ledviny
Burkittův lymfom	NHL indolentní	karcinomy GIT	karcinom močového měchýře
Hodgkinova choroba	mnohočetný myelom	nádory CNS	karcinom jícnu
testikulární nádory	neuroblastom	maligní melanom	nemalobuněčný karcinom plic
Ewingův sarkom	karcinom prostaty	Karcinoid	karcinom pankreatu
retinoblastom	karcinom prsu	sarkomy měkkých tkání	karcinom žlučníku
Wilmsův nádor ledviny	karcinom endometria		karcinom štítné žlázy

# Způsob podání chemoterapie

- Systémová aplikace – perorálně, nitrožilně
- Intrakavitárně – tělní dutiny
- Intrathekálně – do likvorového prostoru
- Intraluminálně – instilace do močového měchýře
- Intraarteriálně – nádory jater



### Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)

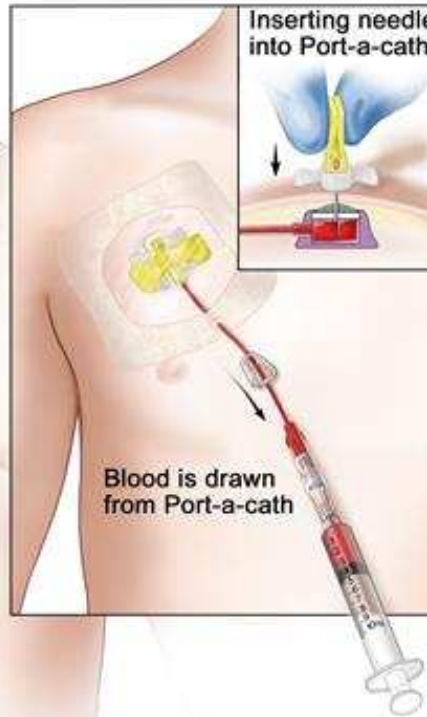
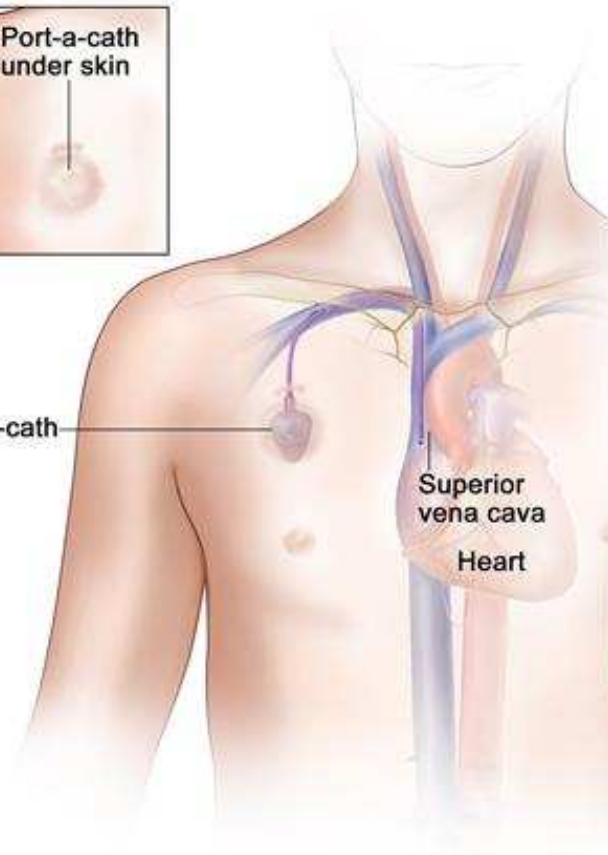


Maňásek: Výhody zavedení PICC (periferné implantované centrální kanyly) pro potřeby střednědobé parenterální terapie u pacientů s nádory ORL oblasti, JOD 2012

## Port-a-cath (Port)



Port-a-cath



© 2019 Torneo Wislow LLC  
U.S. Govt. has certain rights





# Specifika terapie cytostatiky



- **Chemoterapeutika** – látky s cytotoxickým účinkem, úzká terapeutická šíře, omezená chemická stabilita v roztoku
- Specifická příprava látek, podmínky podávání pacientům
- Individuální metabolismus látky - toxicita
- Absorpce a biologická dostupnost léčiva, *first pass effect*
- Biotransformace léčiva - oxidace/redukce, hydrolytické změny, P-450. acetylace, glukurinidace v játrech **aktivace či inaktivace léčiva**
- Syntetické látky, rostlinné alkaloidy

# Historické poznámky (1)

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 (2)

1786

Thomas Fowler

„Fowlerův roztok“  $\text{KH}_2\text{AsO}_4$

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,  $\text{As}_2\text{O}_3$ ) 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

## ROK ZAVEDENÍ DO KLINICKÉ PRAXE



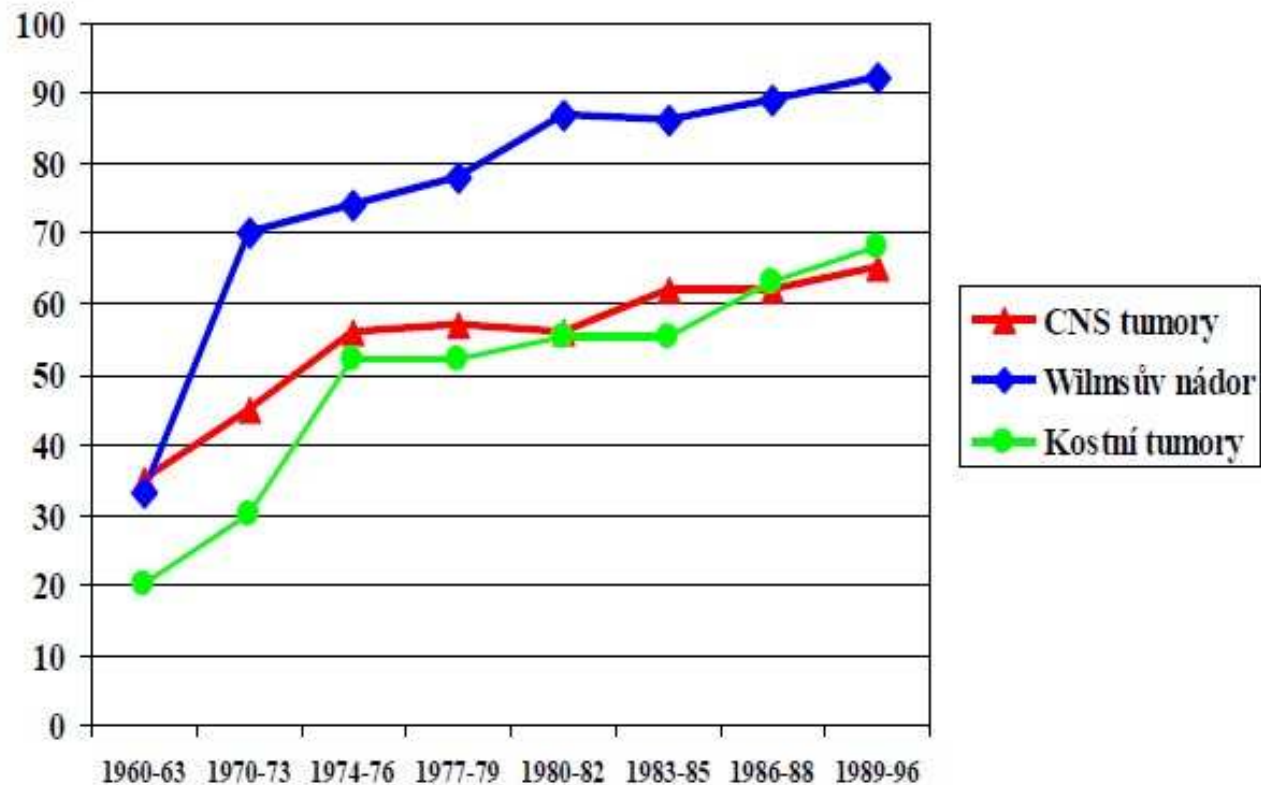
**Methotrexat  
Prednison**

Půl století protinádorové terapie a její perspektivy. P. Klener



# Protinádorová systémová léčba – konvenční chemoterapie

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



# Principy protinádorové terapie

- Kombinace s jiným druhem terapie- chirurgie, radioterapie

**Neoadjuvantní podání** (pokročilý ca prsu, tu konečnicku)- zvýšení pravděpodobnosti radikality zákroku

**Adjuvantní podání** (po operaci- ca prsu) k likvidaci mikroskopické choroby

- Kombinace více druhů cytostatik s odlišným mechanismem účinku a toxicitou – zvýšení účinnosti

- Konvenční režimy CHT jdou do **maximálně tolerovatelné dávky MDT**
  - **Režimy metronomické** – každodenní podání konvenčního cytostatika v malé dávce (etoposid, cyklofosfamid) spolu s antiangiogenním lékem (thalidomid) a další biologikem (COX2 inhibitor- celecoxib, PARP agonista fenofibrat)
- = ovlivnění nádorové angiogeneze, nádorového mikroprostředí**  
nižší toxicita, až po vyčerpání aktivní léčby



Drug	Dose	Mode	Days
(A)driamycin	25 mg/m <sup>2</sup>	IV bolus	Days 1 and 15
(B)leomycin	10 IU/m <sup>2</sup>	IV bolus	Days 1 and 15
(V)inblastine	6 mg/m <sup>2</sup>	IV bolus	Days 1 and 15
(D)acarbazine	375 mg/m <sup>2</sup>	IV infusion	Days 1 and 15

**Hodgkinův lymfom  
léčba 1. linie**

Drug	Base BEACOPP	Dose-Escalated BEACOPP	Method	Cycle Day
(B)leomycin	10 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v. push	day 8
(E)toposide	100 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	i.v. infusion	day 1–3
(A)driamycin (doxorubicin)	25 mg/m <sup>2</sup>	35 mg/m <sup>2</sup>	i.v. push	day 1
(C)yclophosphamide	650 mg/m <sup>2</sup>	1250 mg/m <sup>2</sup>	i.v. infusion	day 1
(O)ncovin=Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	i.v. infusion	day 8
(P)rocarbazine	100 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	orally	day 1–7
(P)rednisone	40 mg/m <sup>2</sup>	40 mg/m <sup>2</sup>	orally	day 1–14

Časná stádia  
**2x ABVD + RT IS 20 Gy**

Intermediární stádia (< 60 let)  
**2x AVBD → PET2 negativní →  
+ 2x ABVD + RT IS 30Gy  
PET2 pozitivní: + 2x BEACOPP eskalovaný  
+ RT ISF 30 Gy**

Pokročilá stádia (< 60 let)  
**2x BEACOPP → PET2 negativní (DS 1+2) →  
+ 2x BEACOPP eskalovaný  
PET2 pozitivní → + 4x BEACOPP eskalovaný  
± RT 30 Gy jen na PET pozitivní reziduum**

Starší pacienti ≥ 60 let - pokročilá stádia  
**2x ABVD + 4x AVD  
(vynechání bleomycinu u PET2 neg. pac.)  
+ RT na PET pozitivní reziduum 30 Gy**

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

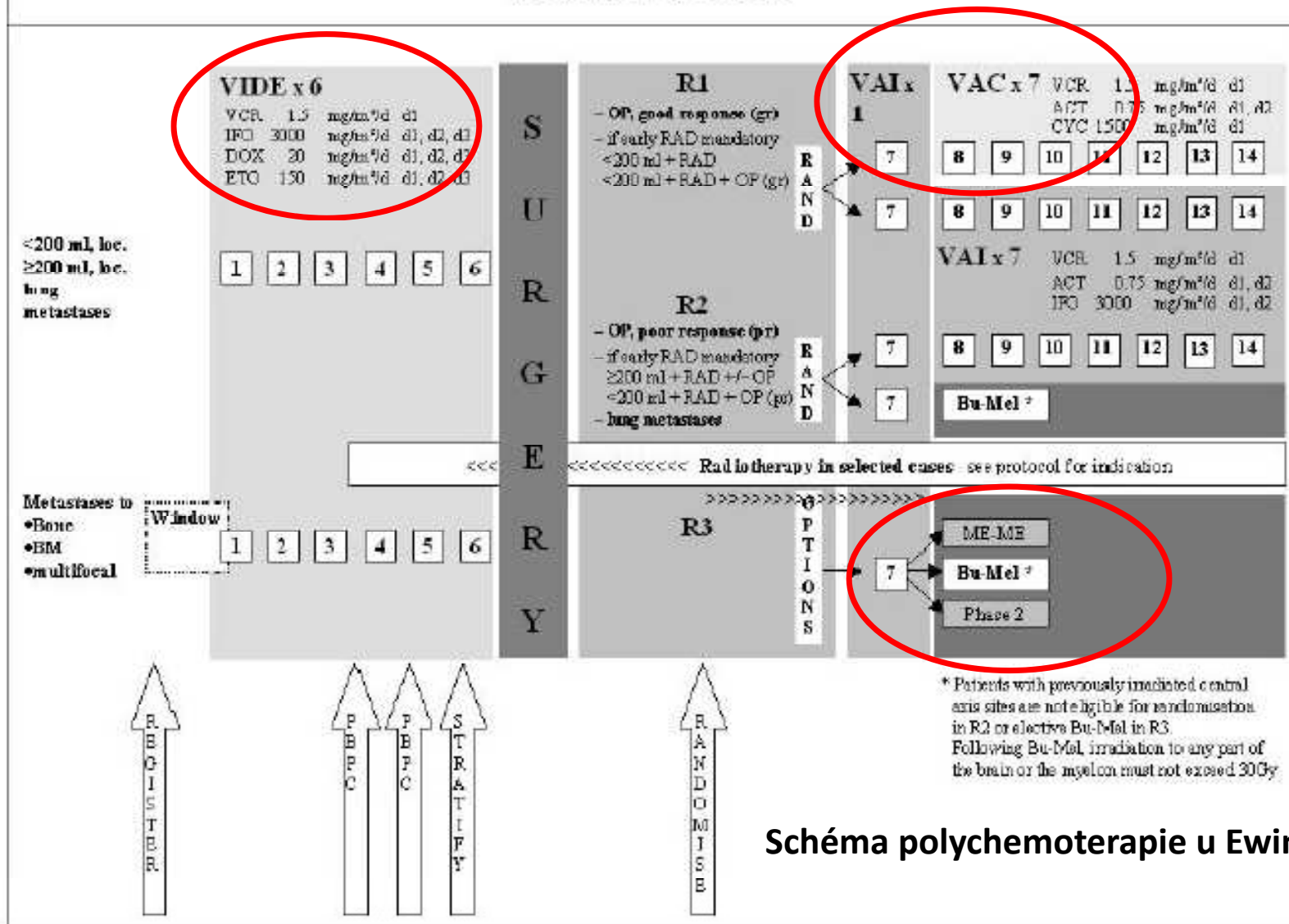
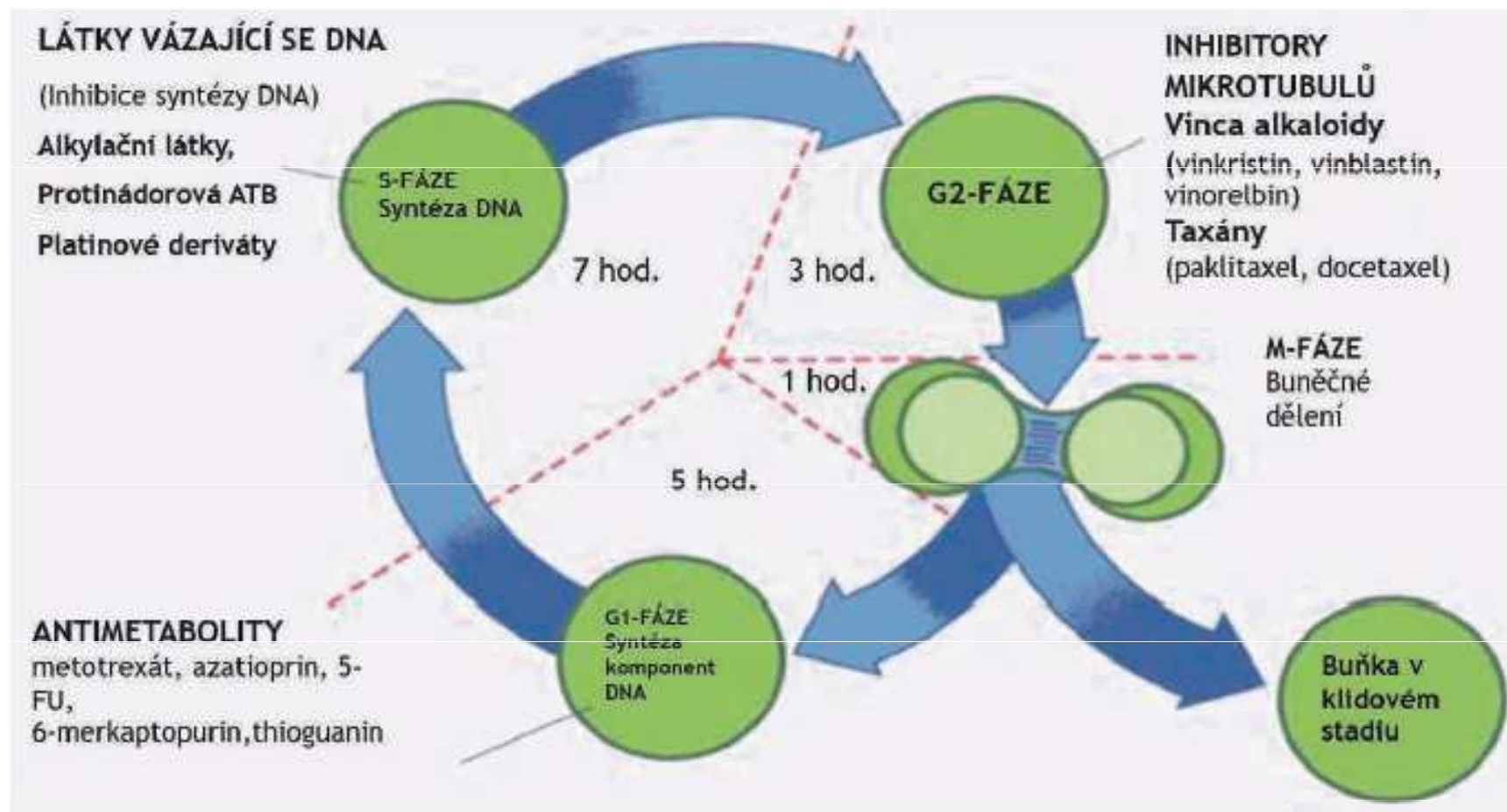


Schéma polychemoterapie u Ewingova sarkomu

# Mechanismus účinku cytostatik

- Inhibice enzymů nutných pro syntézu nukleových kyselin-**antimetabolity**
- Inkorporace falešných nukleoidů do nukleových kyselin-**interkalační cytostatika**
- Přímé poškození struktury již hotových nukleových kyselin-**alkylační cytostatika**
- Blokáda topoizomerázy I a II
- Poškození funkce mikrotubulárního systému – **vinca alkaloidy, taxany**
- Kombinované účinky

Obr. č. 1 Působení látek s cytotoxickým účinkem v různých fázích buněčného cyklu





# Antimetabolity

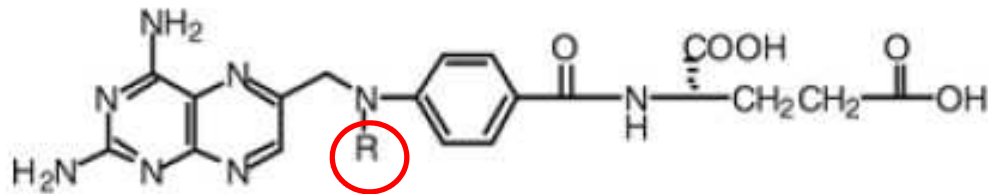
látky se strukturou podobnou purinům, pyrimidinům a jejich nukleotidům, folátům aj.

- 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

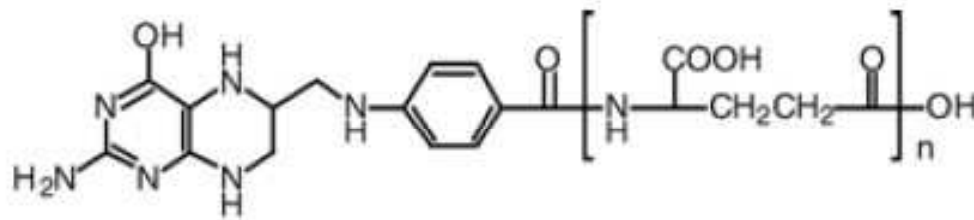
# Antagonisté kyseliny listové (anti-foláty)

- **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

Antidotum MTX -  
**LEUKOVORIN/redukovaná k.  
tetrahydrolistová**

Porušený transport pro foláty a  
antifoláty v n. bb



# 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

Neonkologická indikace

# Analoga pyrimidinů

## Fluorované pyrimidiny

**5-Fluorouracil (5-FU)** – metabolická přeměna v buňce na 5-fluorouridintrifosfát a fluorouridinindeoxymonofosfát – sy RNA a proteinů, vazba na tymidylátsyntetázu-defektní sy DNA

GIT nádory a ca prsu

**Capecitabin** – prodrug 5-FU- aktivace v nádorových bb., GIT nádory - **per os !**

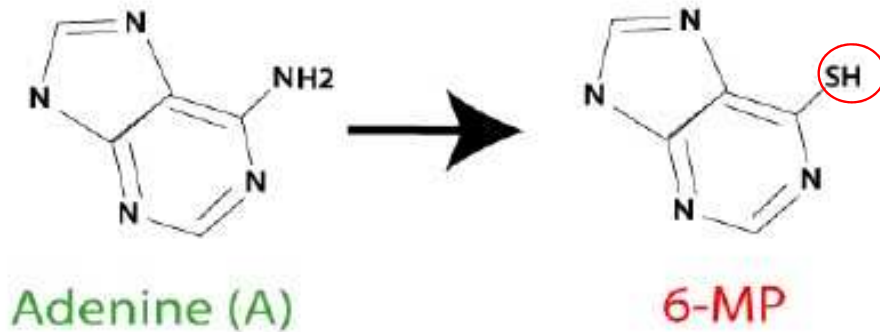
**Analoga cytosinu** – gemcitabin, cytarabin- ca pankreatu, žluč. cest, moč. měchýř

**Purinová analoga** – léčba hematologických malignit

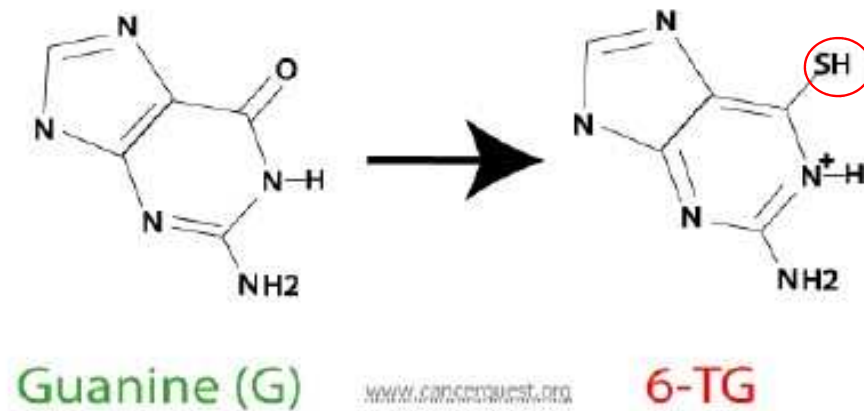
**Analoga guaninu**- 6-merkaptopurin, 6-thioguanin

**Analoga adeninu**- fludarabin, kladribin

# Analoga purinů/purinových nukleotidů



arabinosa-5-P



fludarabin  
(analog adenzinu)

Pozn. Geneticky vázaná intolerance cytostatik

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.

**U LEUKEMIÍ**

**Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)** – enzyme encoded by *DPYD* gene, is the rate-limiting step in pyrimidine catabolism and deactivates more than 80% of standard doses of 5FU and the oral 5FU prodrug capecitabine.

**True deficiency of DPD** affects approximately 5% of the overall population. In these patients, the lack of enzymatic activity increases the half-life of the drug, resulting in excess drug accumulation and toxicity

**GIT NÁDORY**

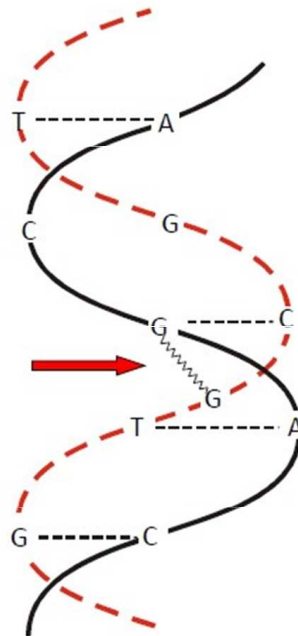
<https://emedicine.medscape.com/article/1746057-overview>

# Poškození funkce již hotových nukleových kyselin

ALKYLACE, INTERKALACE, INHIBICE TOPOIZOMERÁZ, ROZŠTĚPENÍ DNA

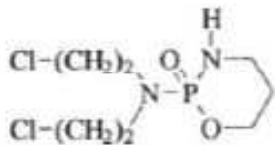
## Alkylující cytostatika

Cross link – zlom DNA

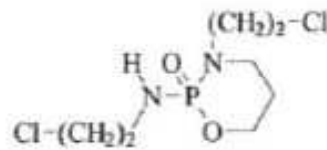


- první účinná cytostatika v klinické praxi
- kovalentně se váží na nukleofilní centra v molekulách nukleových kyselin a proteinů
- fázově nespecifický účinek
- genotoxické látky: riziko sekundárních malignit

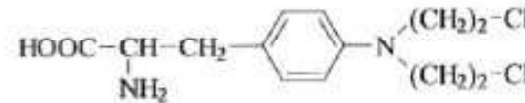
# Alkylující cytostatika: chemicky různorodé látky



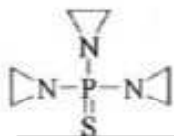
cyklofosfamid



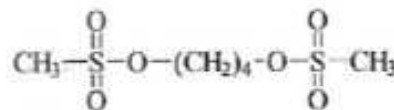
ifosfamid



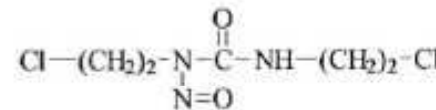
melfalan



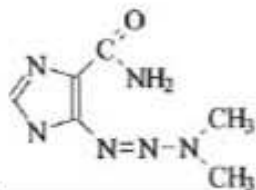
thiotepa



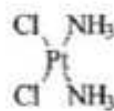
busulfan



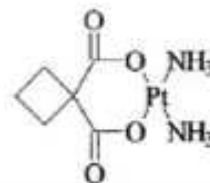
karmustin



dakarbazin



cisplatina



karboplatina

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

Cisplatina- nádory germinální, ORL, plic, cervix atd.

# Interkalační látky

Nekovalentní vazba mezi cytostatikem a DNA, změna terciární struktury, změna čtecího rámce - porucha replikace a transkripce

**Protinádorová antibiotika – doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin**  
- ca prsu, sarkomy, hematologické malignity

kombinovaný účinek – interkalace, inhibice topoizomerázy II, tvorba **kyslíkových radikálů**

**Kardiotoxicita – kumulativní dávka 450-550 mg/m<sup>2</sup>**



# 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


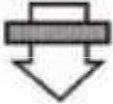
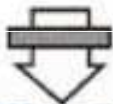
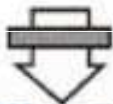

# Inhibitory mitózy

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

Inhibitory polymerace mikrotubulů	Vinka alkaloidy	Vinkristin	Hematologické malignity, solidná malignity	Neurotoxická, alopecie, lokální iritace až nekrózy, myelotoxicita
		Vinblastin	Lymfomy, testikulární nádory	
		Vinorelbin	Karcinom prsu, plic, ovaria	
		Vinflunin	Karcinom močového měchýře	
Inhibitory depolymerace mikrotubulů	Taxany	Paklitaxel	Karcinom prsu, vaječníků, žaludku, plic, pankreatu	Neutropenie, hypersenzitivní reakce, alergické reakce, neurotoxická, lokální iritace až nekrózy
		Docetaxel	Karcinom prsu, žaludku, prostaty, plic	Retence tekutin
		Cabazitaxel	Karcinom prostaty	Myelosuprese, astenie, nauzea
	Deriváty epotilonu	Ixabepilon	Karcinom prsu	Periferní neuropatie, alopecie, bolesti svalů, nevolnost

# 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

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

interkalační látky

antracykliny, mitoxantron,  
aktinomyciny, amonafid,  
amsakrin

radiomimetika

bleomycin

inhibitory topolizomeráz

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

cytostatika působící jinými  
nebo kombinovanými  
mechanismy

dakarbazin, temozolomid,  
atrasentan, zibotentan,  
bexaroten

inhibitory polymerace

vínka alkaloidy

inhibitory depolymerace

taxany, epotilony

# Rezistence k chemoterapii

Primární

Sekundární – vzniká až v průběhu léčby cytostatiky

**Změna farmakokinetiky**- snížená resorpce, zvýšené vylučování z buňky, zrychlený katabolismus

**Změna buněčné populace**- v G0 fázi

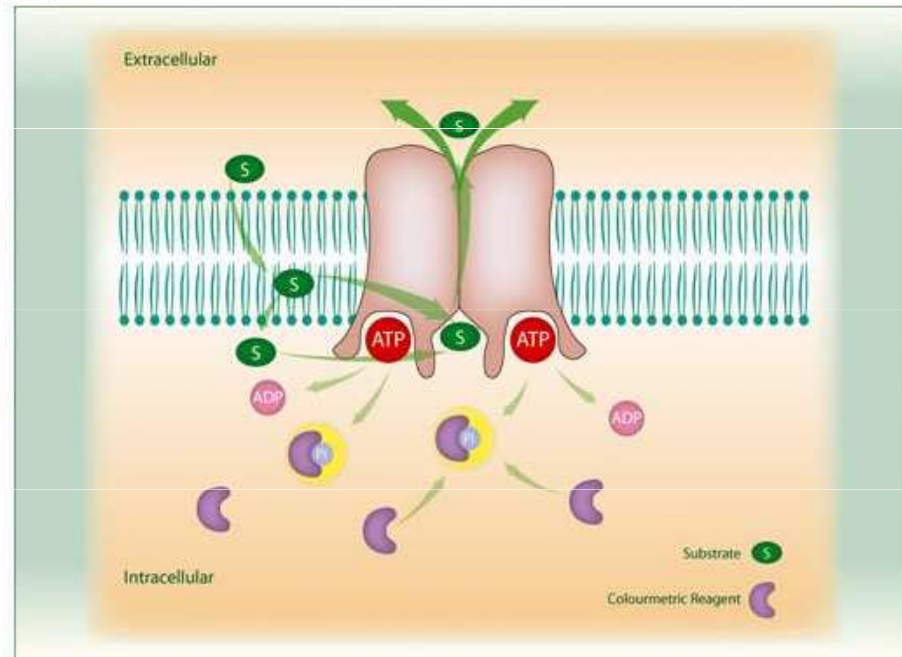
**Mnohočetná léková rezistence MDR** – urychlené vypuzování cytostatika z buňky, transportní proteiny rodiny ABC – P-glykoprotein



# MDR1: Multidrug resistant protein

Also known as P-gp = P-glycoprotein.

First member of ABC superfamily identified as P-glycoprotein, was overexpressed in tumor cells and conferred multidrug resistance (MDR).



## **ABCB1**

**Tissues:** intestine, liver, kidney, placenta, blood-brain barrier (apical)

**Substrates:** Neutral and cationic organic compounds, many commonly used drugs, numerous chemotherapeutics

**Human disease:** none known



Gene	Protein	Drugs transported by the protein	Other drugs and substrates
<i>ABCB1</i>	PGP/MDR	Doxorubicin, etoposide, vinblastine, paclitaxel	Digoxine
<i>ABCC1</i>	MRP1	Doxorubicin, daunorubicin, vincristine, etoposide, camptothecine, methotrexate	Rhodamine
<i>ABCC2</i>	MRP2	Vinblastine, cisplatin, doxorubicin, methotrexate	Sulfinpyrazone
<i>ABCC3</i>	MRP3	Methotrexate, etoposide	
<i>ABCC4</i>	MRP4	6-mercaptopurine, 6-thioguanine, methotrexate and its metabolites	cAMP, cGMP
<i>ABCC5</i>	MRP5	6-mercaptopurine, 6-thioguanine, methotrexate and its metabolites	cAMP, cGMP
<i>ABCC6</i>	MRP6	Etoposide	
<i>ABCG2</i>	MXR/BCRP	Mitoxantrone, topotecan, doxorubicin, daunorubicin, irinotecan, methotrexate, imatinib	Hoechst 33342. , Rhodamine

# Přehled nejčastějších klinických nežádoucích účinků

## Akutní

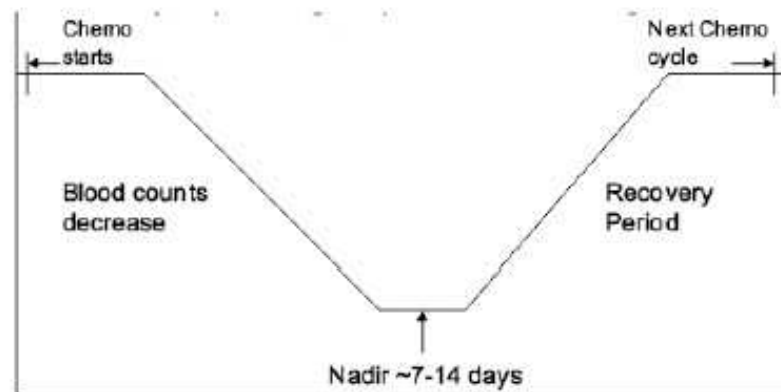
- hematologická toxicita – pancytopenie = anémie, leukopenie, trombocytopenie , z toho plynoucí infekční a krvácivé komplikace
- alopecie – ztráta buněk vlasových folikulů (alopecie)
- mukositida , tyfilitida = gastrointestinální toxicita na sliznicích
- nauzea, zvracení, nechutenství
- akutní nefrotoxicita,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

## Pozdní

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

## Vývoj krevního obrazu a poškození sliznic po MTD chemoterapii

febrilní neutropenie = oportunní infekce  
u onkologických pacientů



MTD = maximálně tolerované dávky léčiva

Chlazení pokožky hlavy k prevenci alopecie  
DigniCap

