

Základy klinické onkologie II obecná onkologie

MUDr. Jana Maistryštinová, Ph.D.

Protinádorová léčba

- **Chirurgická léčba**
- **Systémová terapie- hormonoterapie, chemoterapie, cílená terapie, imunoterapie**
- **Radioterapie**
- **Podpůrná terapie - léčba nevolností, bolesti, výživa, transfuze**
- **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 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

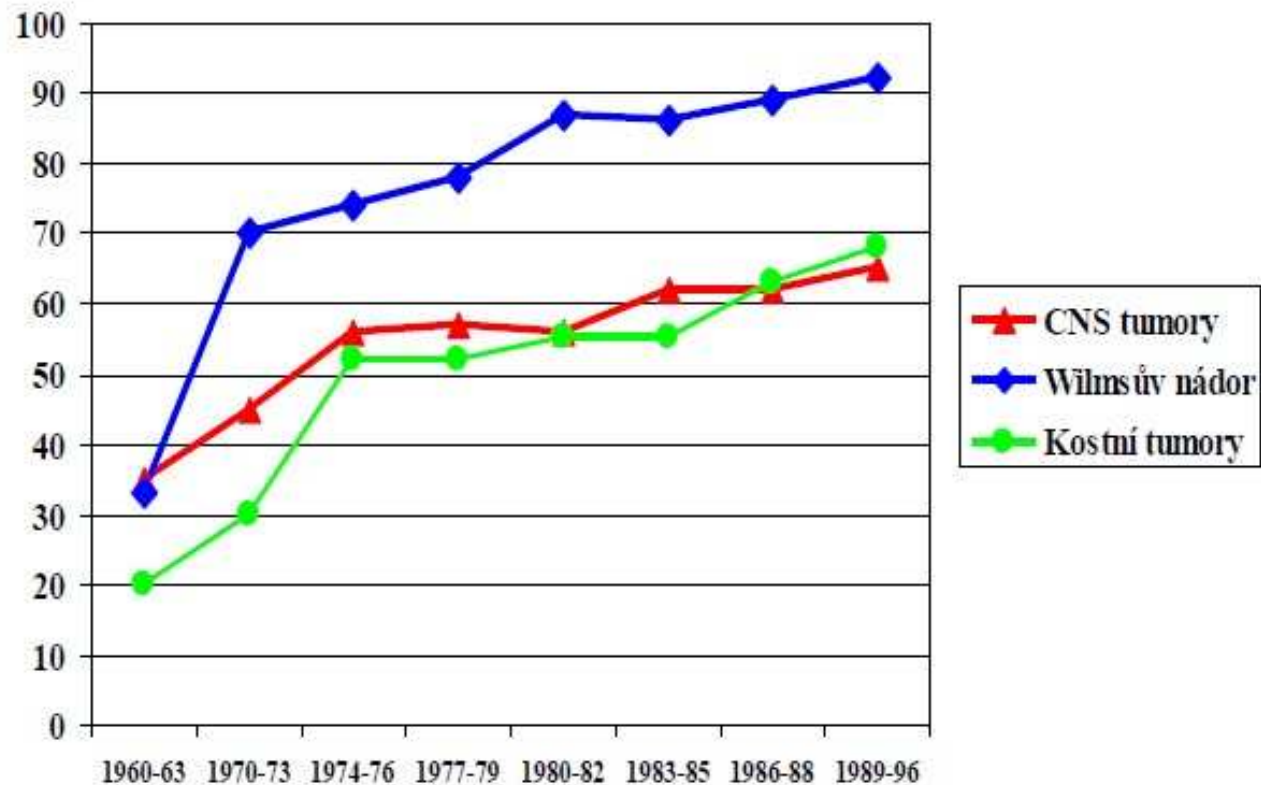
R2 makroskopicky reziduální nádor

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

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

Protinádorová systémová léčba – konvenční chemoterapie

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

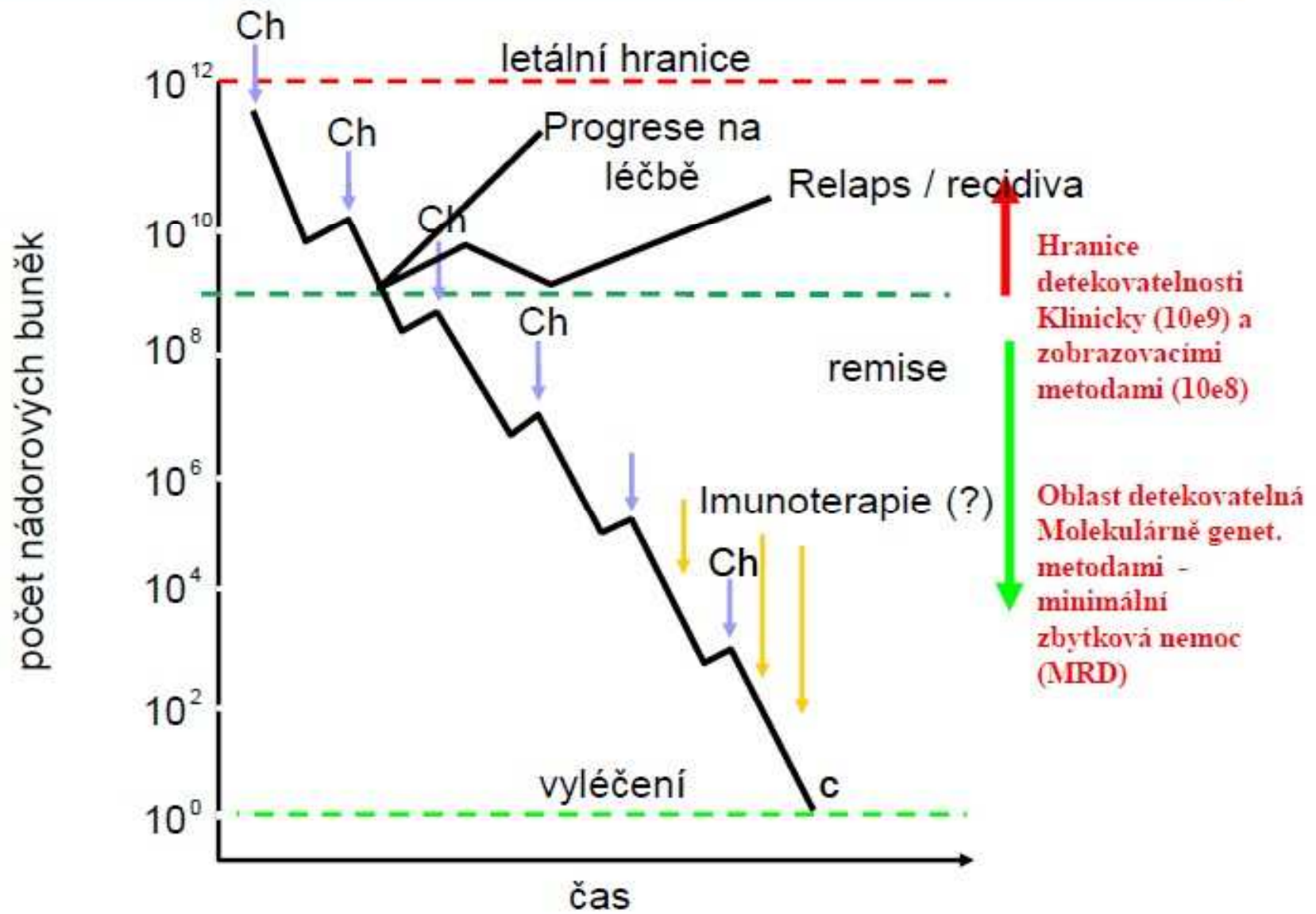


Chemoterapie

- 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

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



Principy podávání CHT

- **interval podání 21-28 dní**, buněčný cyklus nádorových buněk je pomalejší než zdravých – regenerace zdravých tkání včas
- nábor nádorových buněk z G0 fáze, ale také dostatečně krátký interval před zahájením další proliferace nádorových buněk
- klinická remise – pokles pod hranici detekce – tj. 10^9 buněk
- dávkování v přepočtu na velikost povrchu těla ***body surface area BSA*** – množství látky/m², nebo dle průběhu plazmatické koncentrace v čase ***AUC area under curve***

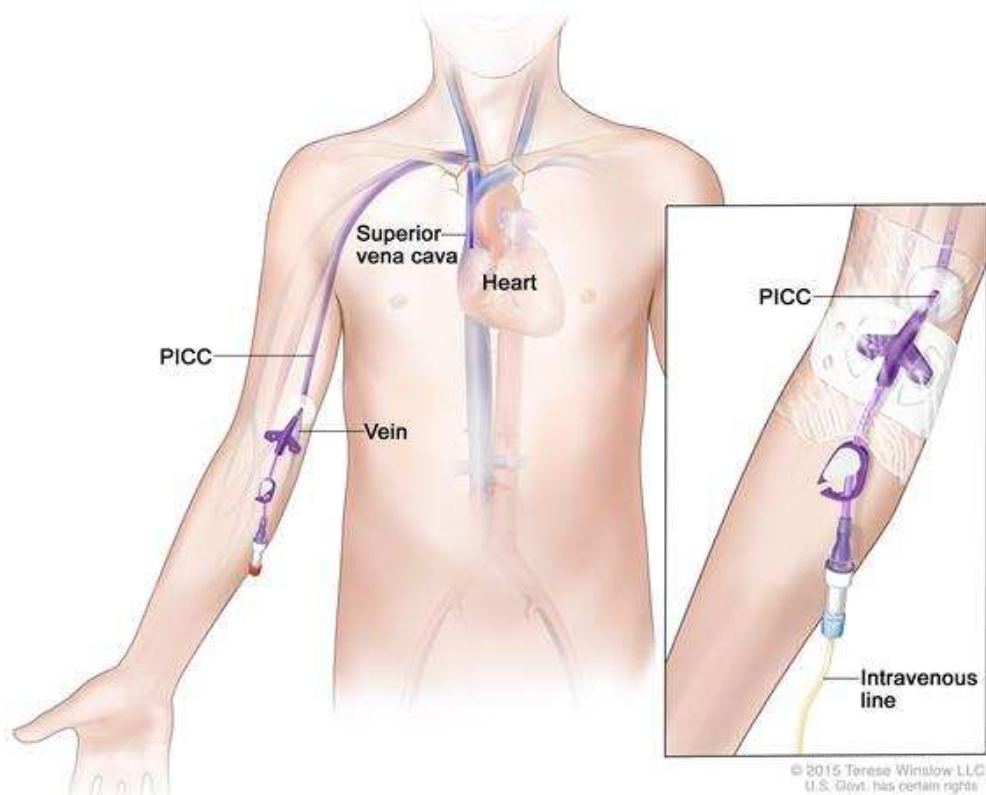
Způsob podání chemoterapie

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

Žilní vstup – periferní (flexila), centrální (PICC, port)



Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)

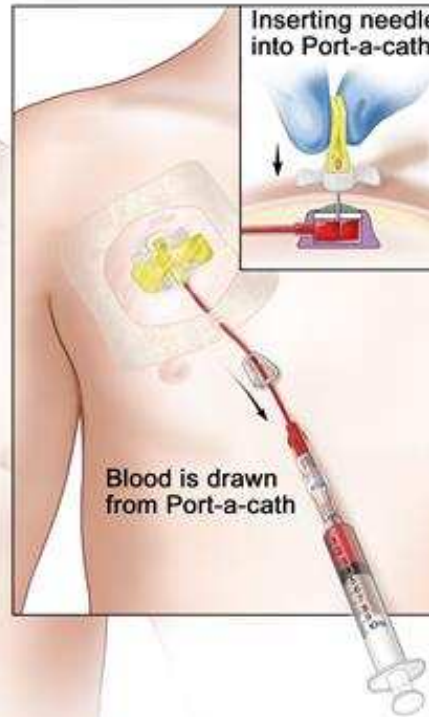
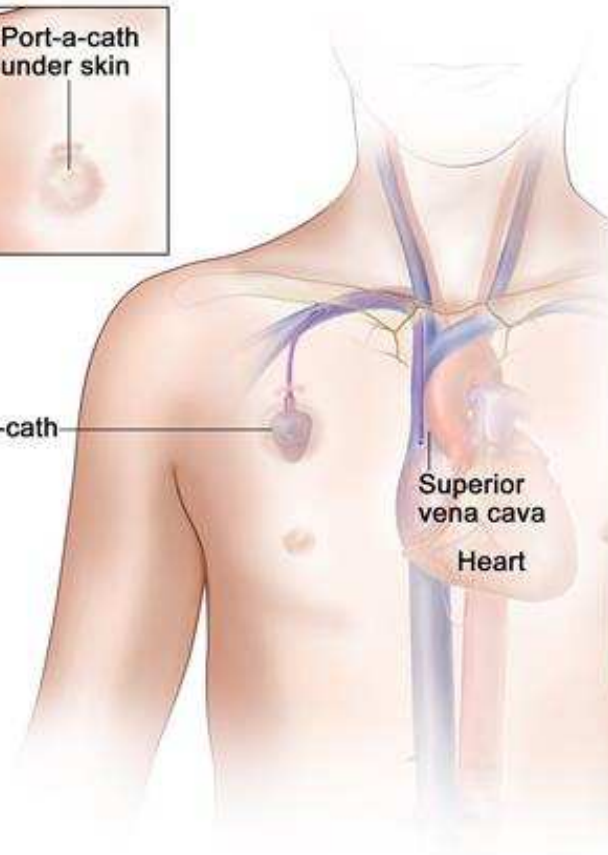


Maňásek: Výhody zavedení PICC (periferné implantované centrální kanyly) pro potřeby střednědobé parenterální terapie u pacientů s nádory ORL oblasti, JOD 2012

Port-a-cath (Port)

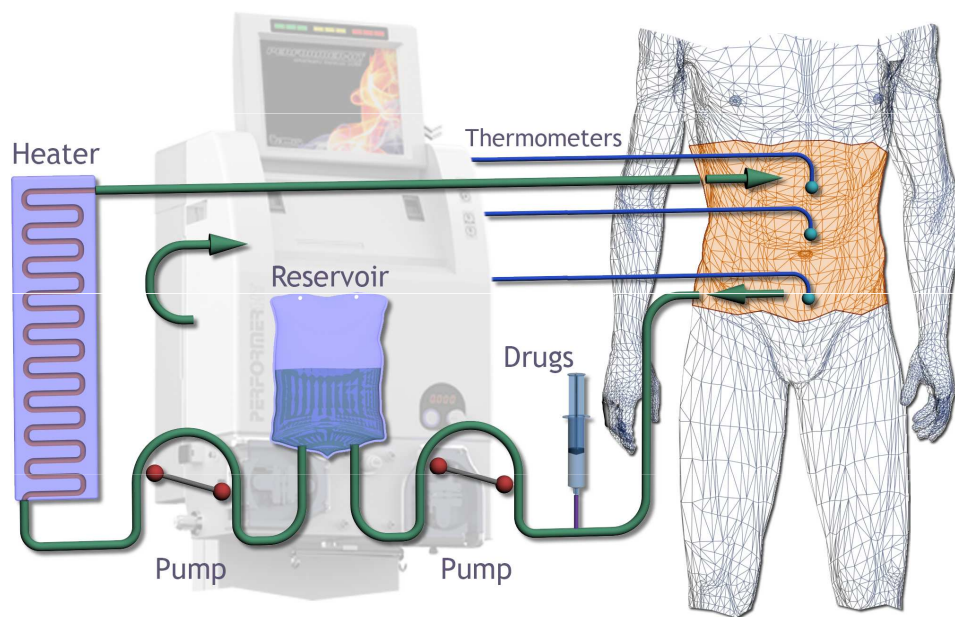


Port-a-cath



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





Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy (HIPEC)

Intraperitoneální chemoterapie peritoneální rozsev ca ovaria, karcinomů, mesotheliomy

Během HIPEC se malá část cytostatika vstřebává i do systémového oběhu, avšak v koncentracích výrazně nižších, než kterých je dosaženo při systémovém podání. Proto zde také chybí typické vedlejší účinky systémové chemoterapie.

- 1 HIPEC se provádí v celkové anestezii na operačním sále.
- 2 Při HIPEC se do dutiny břišní zakládají plnicí a vypouštěcí drény a břišní stěna se přechodně uzavírá svorkami.
- 3 Pomocí speciálního perfuzního přístroje se poté dutina břišní plní fyziologickým roztokem, který se postupně zahřívá až na 42 °C.
- 4 Po dosažení účinné teploty a objemu lavážovací tekutiny (bývá to 3–5 litrů) se do cirkulujícího roztoku přidá cytostatikum.
- 5 Vlastní proplach dutiny břišní trvá obvykle 60–90 minut.
- 6 Po výkonu je pacient transportován na anesteziologické oddělení (ARO) nebo jednotku intenzivní péče (JIP).

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“ 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)

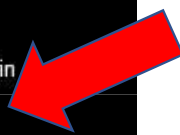
HN2: Bis(2-chlorethyl)methylamin (= mustin, Mustargen)

HN3: Tris(2-chlorethyl)amin

ROK ZAVEDENÍ DO KLINICKÉ PRAXE



**Methotrexat
Prednison**



Půl století protinádorové terapie a její perspektivy. P. Klener

Principy podání protinádorové chemoterapie

- Kombinace s jiným druhem terapie- chirurgie, radioterapie

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

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

*Kombinace více druhů cytostatik s odlišným mechanismem účinku a toxicitou
!tzv. režimy CHT – vede ke zvýšení účinnosti léčby!*

- 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)

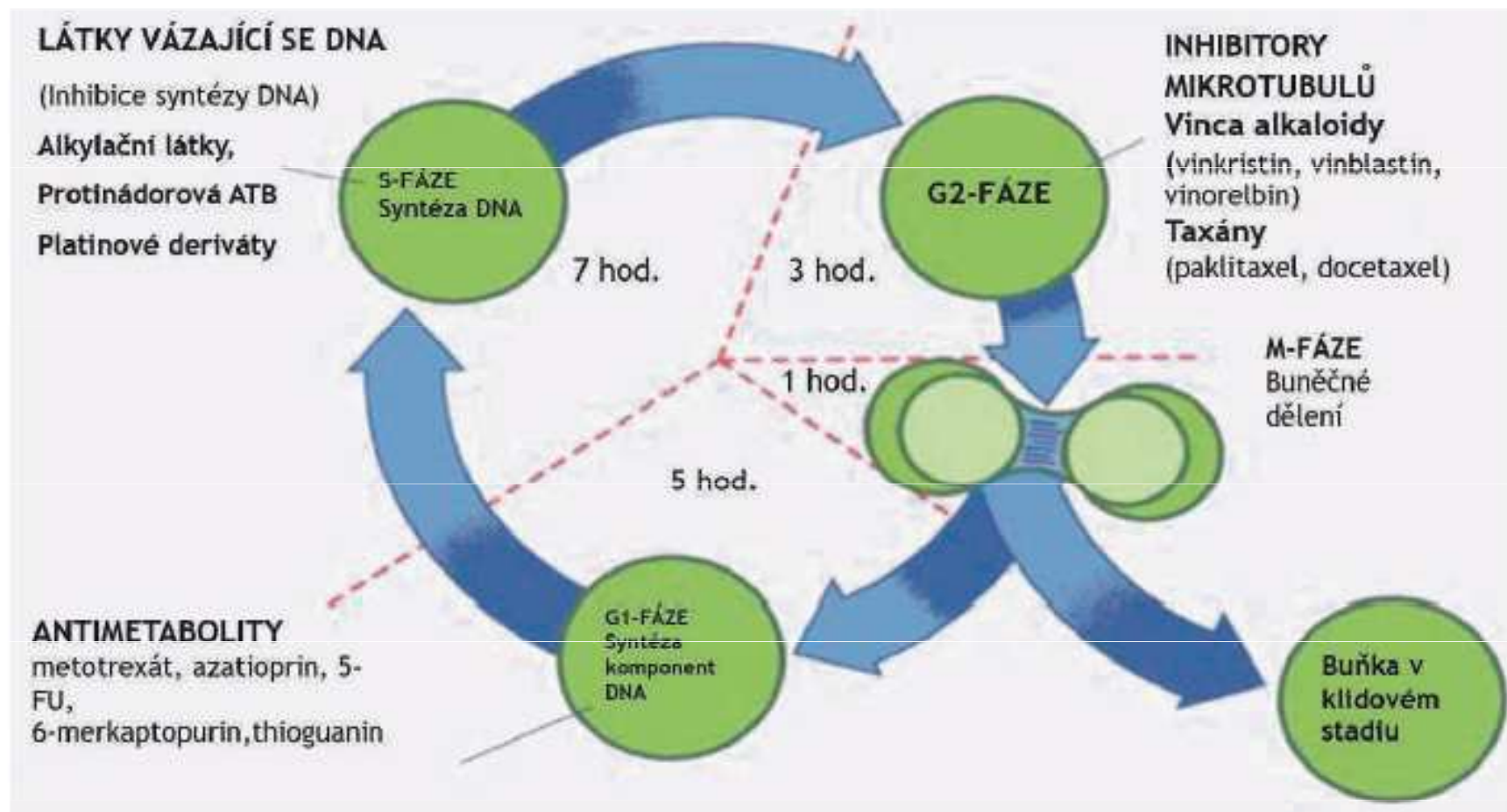
= ovlivnění nádorové angiogeneze, nádorového mikroprostředí

nižší toxicita, podává v době/po vyčerpání aktivní protinádorové léčby,
paliativní přístup

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



Drug	Dose	Mode	Days
(A)driamycin	25 mg/m ²	IV bolus	Days 1 and 15
(B)leomycin	10 IU/m ²	IV bolus	Days 1 and 15
(V)inblastine	6 mg/m ²	IV bolus	Days 1 and 15
(D)acarbazine	375 mg/m ²	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 ²	10 mg/m ²	i.v. push	day 8
(E)toposide	100 mg/m ²	200 mg/m ²	i.v. infusion	day 1–3
(A)driamycin (doxorubicin)	25 mg/m ²	35 mg/m ²	i.v. push	day 1
(C)yclophosphamide	650 mg/m ²	1250 mg/m ²	i.v. infusion	day 1
(O)ncovin=Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg)	1.4 mg/m ² (max 2 mg)	i.v. infusion	day 8
(P)rocarbazine	100 mg/m ²	100 mg/m ²	orally	day 1–7
(P)rednisone	40 mg/m ²	40 mg/m ²	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

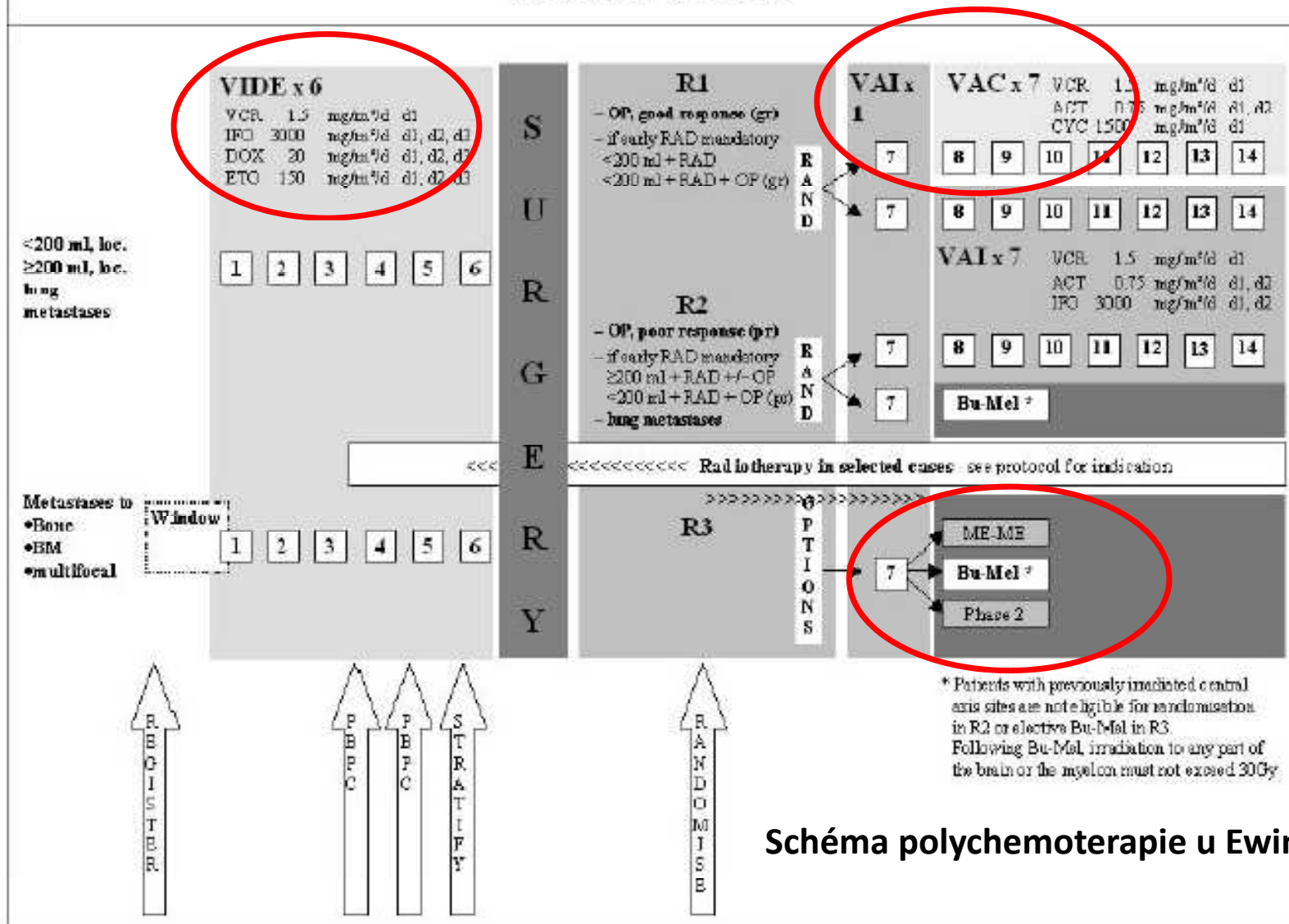


Schéma polychemoterapie u Ewingova sarkomu

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.

LÉČBA THIOPURINY 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>

Rezistence k chemoterapii

Primární daná typem nádoru

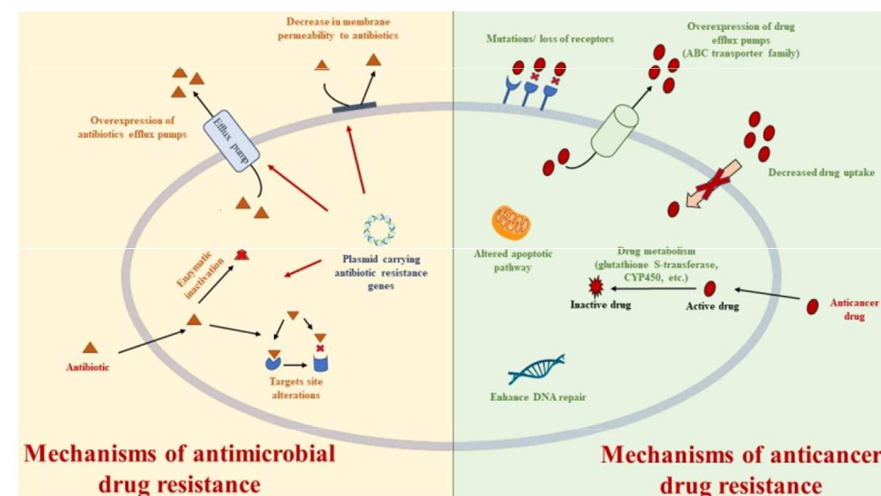
Sekundární – vzniká až v průběhu léčby cytostatiky

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, MRP, Breast Cancer Resistance Protein BCRP

Mechanismus resistance	Individuální procesy
Farmakokinetika	slabá resorpce cytostatika nadměrný metabolismus špatné pronikání do některých míst krevní zásobování nádoru rozptýlení léčiva
Cytokinetika	růst nádoru
Buněčné změny	vzrůstající vylučování léčiv z buňky snížení lékové absorpce odstavení léčiv změna cíle léčiva zvýšená intenzita oprav DNA blokování apoptózy poruchy signální cesty změny faktorů působících při regulaci buněčného cyklu

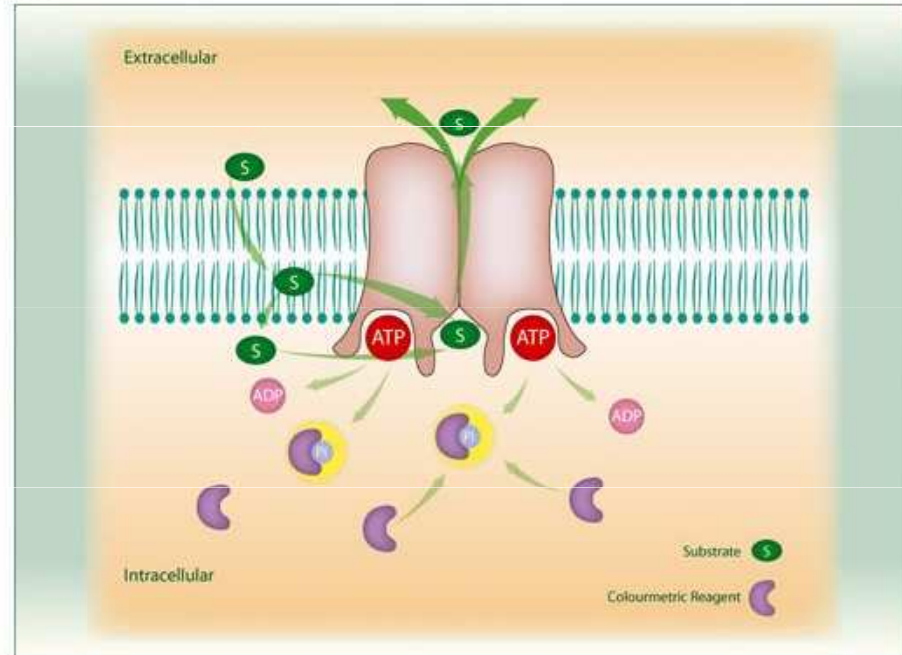


Tab. 1: Mechanismy vzniku resistance nádorových buněk (upraveno podle Filipits, 2004).

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

Breast Cancer Resistance Protein BCRP

Přehled nejčastějších klinických nežádoucích účinků CHT

Akutní

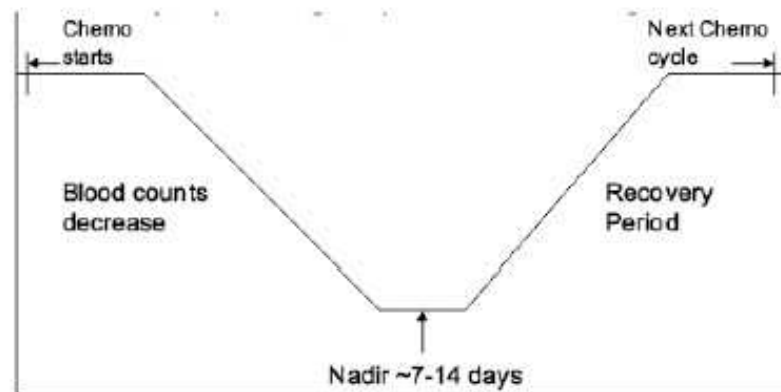
- hematologická toxicita – pancytopenie = anémie, leukopenie, trombocytopenie , z toho plynoucí infekční a krvácivé komplikace
- alopecie – ztráta buněk vlasových folikulů (alopecie)
- mukositida , tyfilitida = gastrointestinální toxicita na sliznicích
- nauzea, zvracení, nechutenství
- akutní nefrotoxicita,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

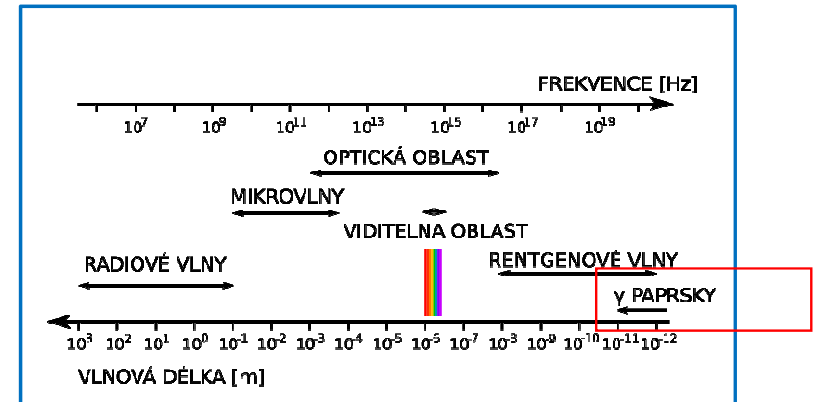


Radioterapie

ROLE RADIOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

- **Kurativní** – léčba nádorů citlivých k záření – tu děložního hrdla, prostata, head and neck, anální karcinom; hraničně operabilní a inoperabilní nádory
- **Neoadjuvantní** – s cílem zmenšit tumoru před operací – tu konečníku
- **Adjuvantní** – zajišťovací radioterapie, cílem je eliminovat zbytky choroby a riziko mikroskopického šíření – tu prsu, mozku
- **Paliativní** – ovlivnit bolest a subj. potíže pacienta způsobené nádorem
- **Nenádorová RT**- prevence bolestivosti, zánětu u nenádorových chorob – ostruha patní, artróza velkých kloubů, ale i arteriovenosní malformace mozku, stenózy dechových cest

RADIOBIOLOGIE

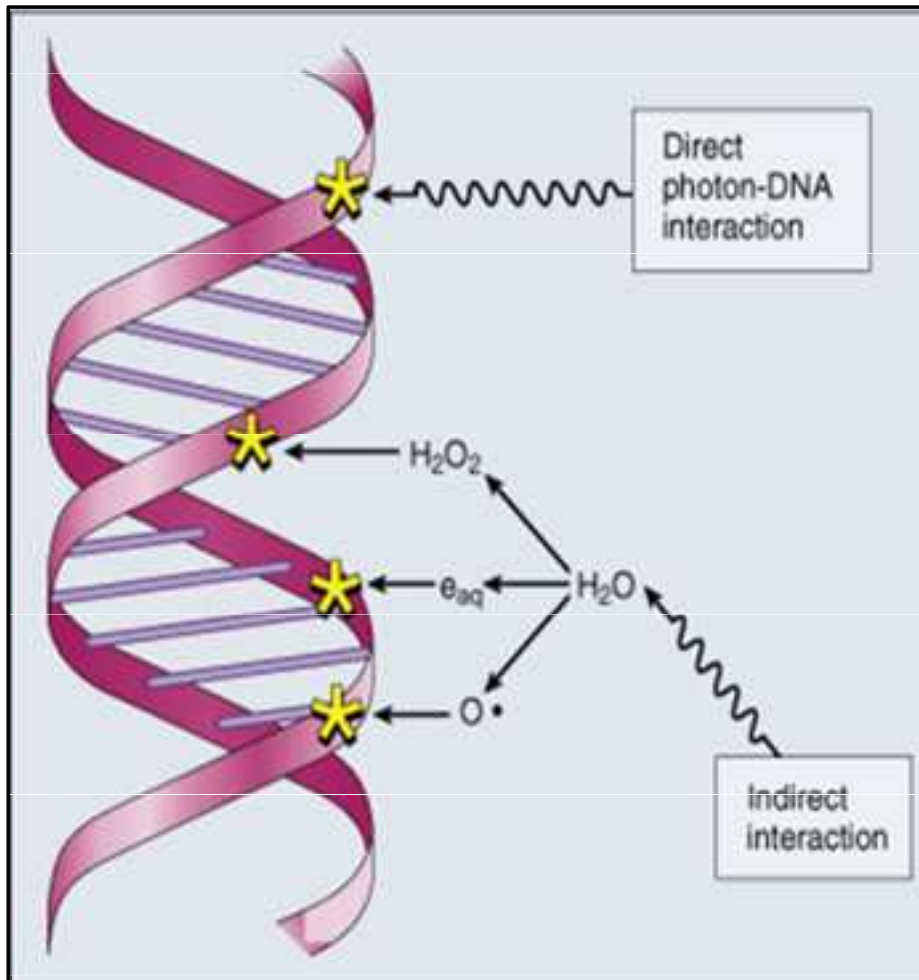


Ionizující záření – záření, jenž má takovou energii, která je schopná při průchodu látkou vyvolat **ionizaci** atomů

Energie je nesená

A/ elektromagnetickým zářením – kvanta energie „fotony“, záření X, záření γ (gama)

B/ korpuskulárním zářením – elektrony, alfa částice, protony, neutrony, piony, mezony, jádra atomu uhlíku



Přímo ionizující záření

– vyvolává ionizaci DNA přímo

Nepřímo ionizující záření – energie je předána sekundárním částicím s nábojem a schopností přímé ionizace

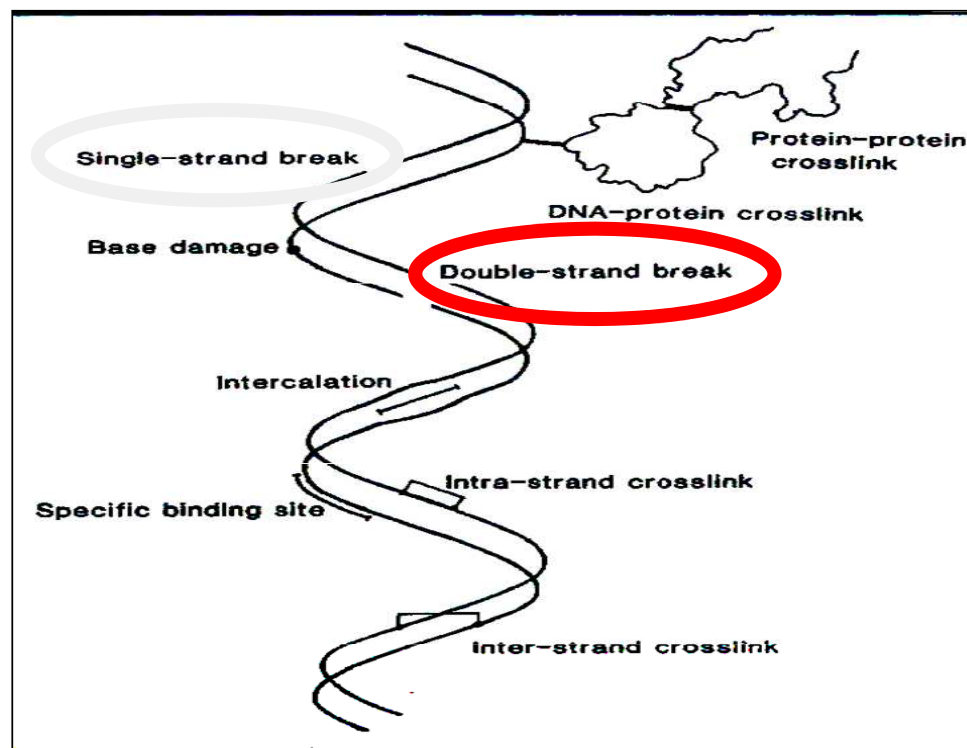
Efekt ionizujícího záření v živém organismu

A/Fyzikální reakce – ionizace, excitace

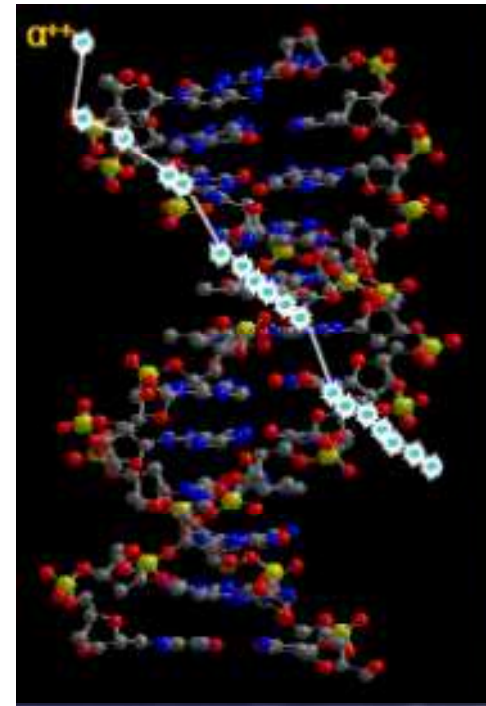
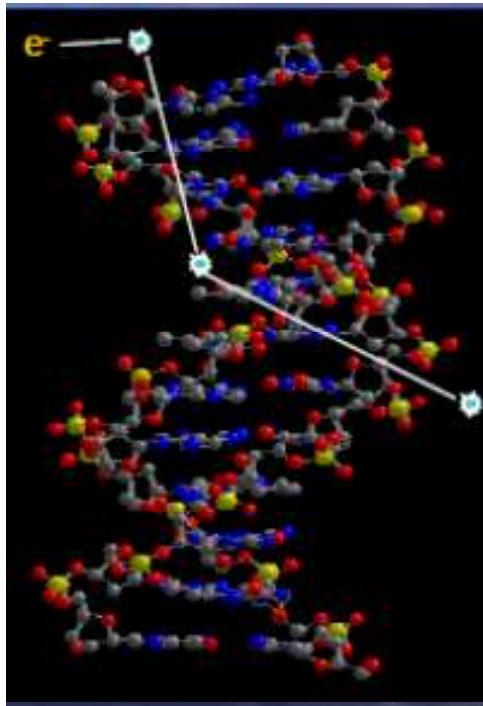
B/Chemické reakce – „radiolýza vody“ – tvorba volných radikálů

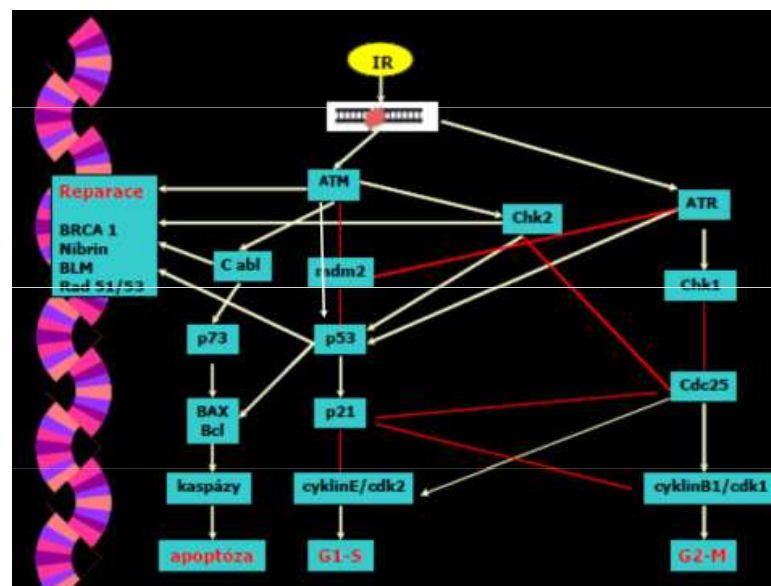
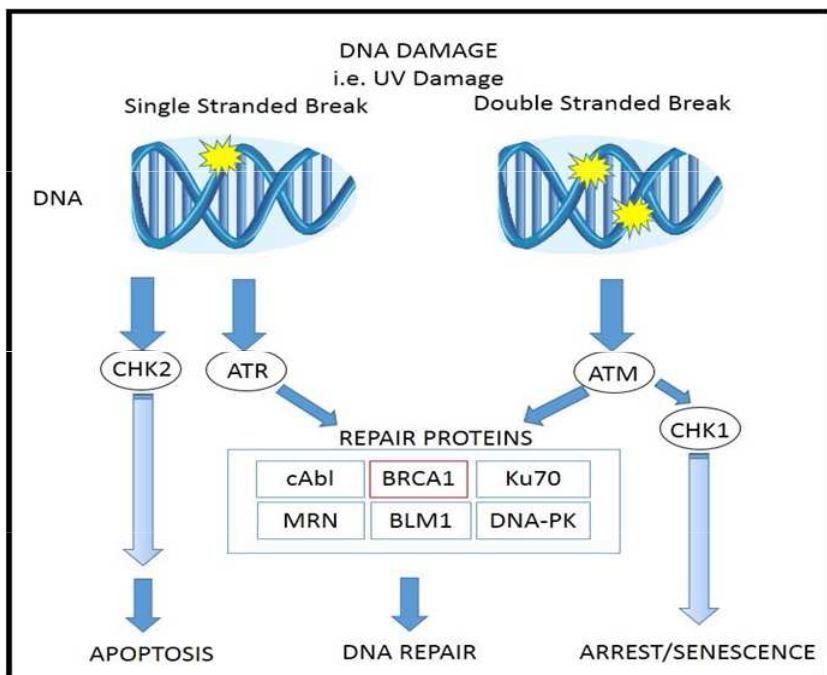
C/Biochemické reakce – působení na úrovni makromolekul (DNA, bílkoviny, enzymy..)

D/Biologické reakce – změny buněčných struktur vedoucí k smrti buňky, genetické poškození



Dvojité zlomy DNA – vznikají v důsledku dvou jednoduchých zlomů (SSB), závisí na hustotě ionizace, časové souslednosti SSB, aktivitě reparace DNA

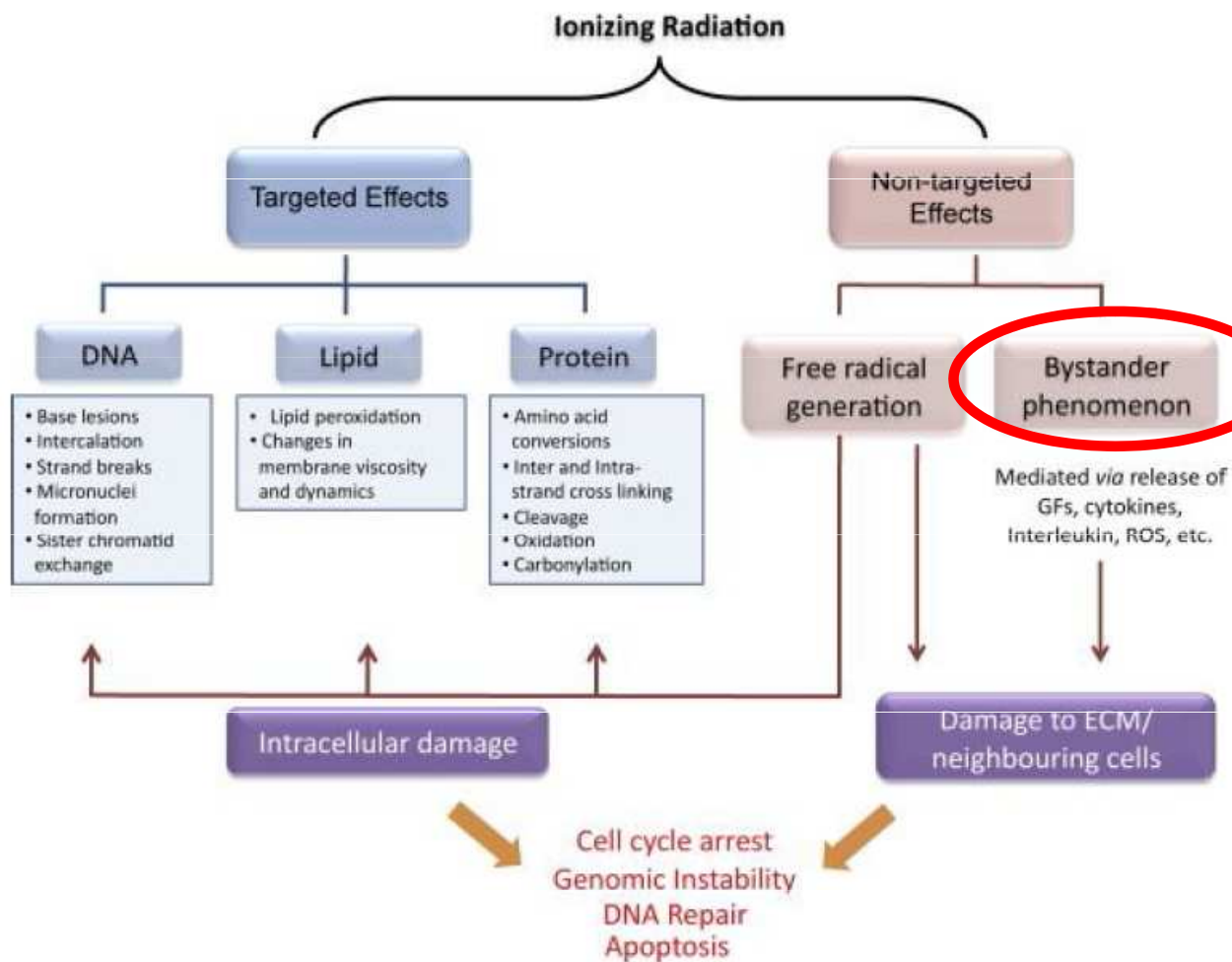




V reakci na ozáření se nádorové a normální buňky liší **různou schopností reparace a nastartování apoptózy.**

Omezená schopnost apoptózy a reparace nádorových buněk vede ke kumulaci chyb v genomu a následně k většímu usmrcování po ozáření v porovnání se zdravými buňkami, u kterých mechanismy apoptózy a reparace nejsou narušeny

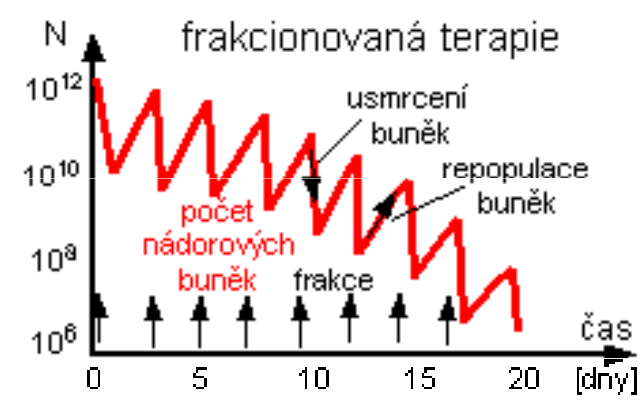
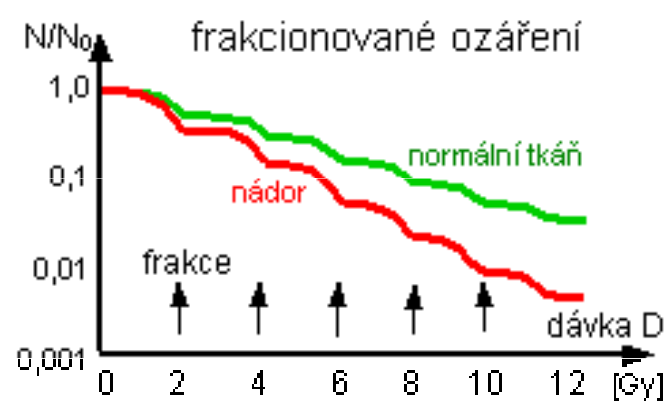
Poškození buňky vlivem ionizujícího záření

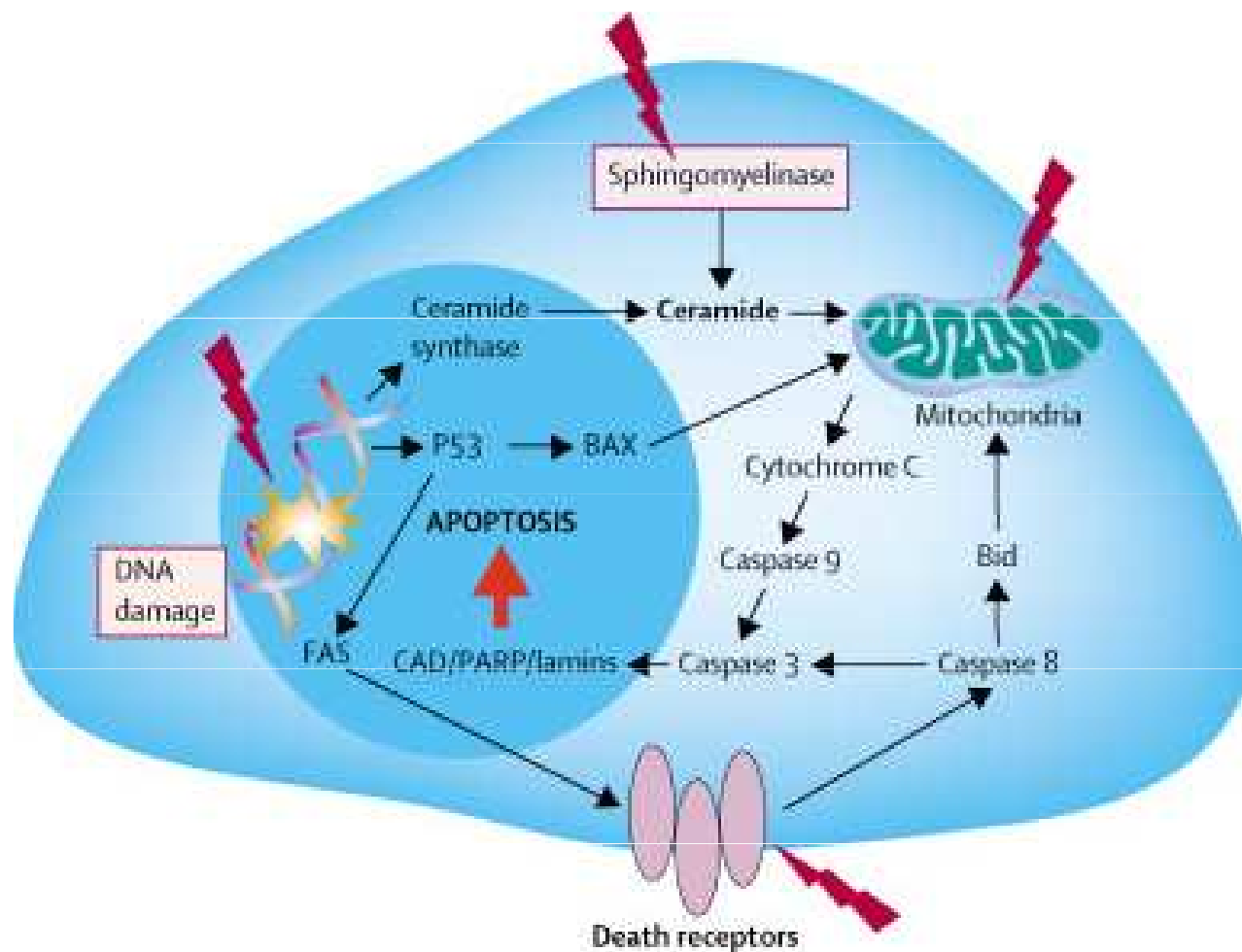


PRINCIP RADIOTERAPIE – ozáření nádoru či lůžka nádoru s maximálním šetřením okolní zdravé tkáně

FRAKCIONACE = celková dávka rozdělena do dílčích frakcí, **ochrana zdravých tkání**

Předpokládá se nižší reparační schopnost nádorových buněk





Jednorázová aplikace vysoké dávky -
letální efekt na nádorové buňky, riziko
nekrózy zdravé tkáně, proto **omezená**
velikost tumorů na 3-4 cm

Radiobiologicky odlišný efekt v tkáních –
na kyslíku nezávislý efekt,
přímý letální účinek na buňky vlivem
desintegrace buněčných membrán
cestou sfingomyelin-ceramid-apoptóza

Lancet Oncol. 2005 Jul;6(7):520-8.
New insights on cell death from radiation exposure.
Prise KM1, Schettino G, Folkard M, Held KD.0

Možnosti radioterapie

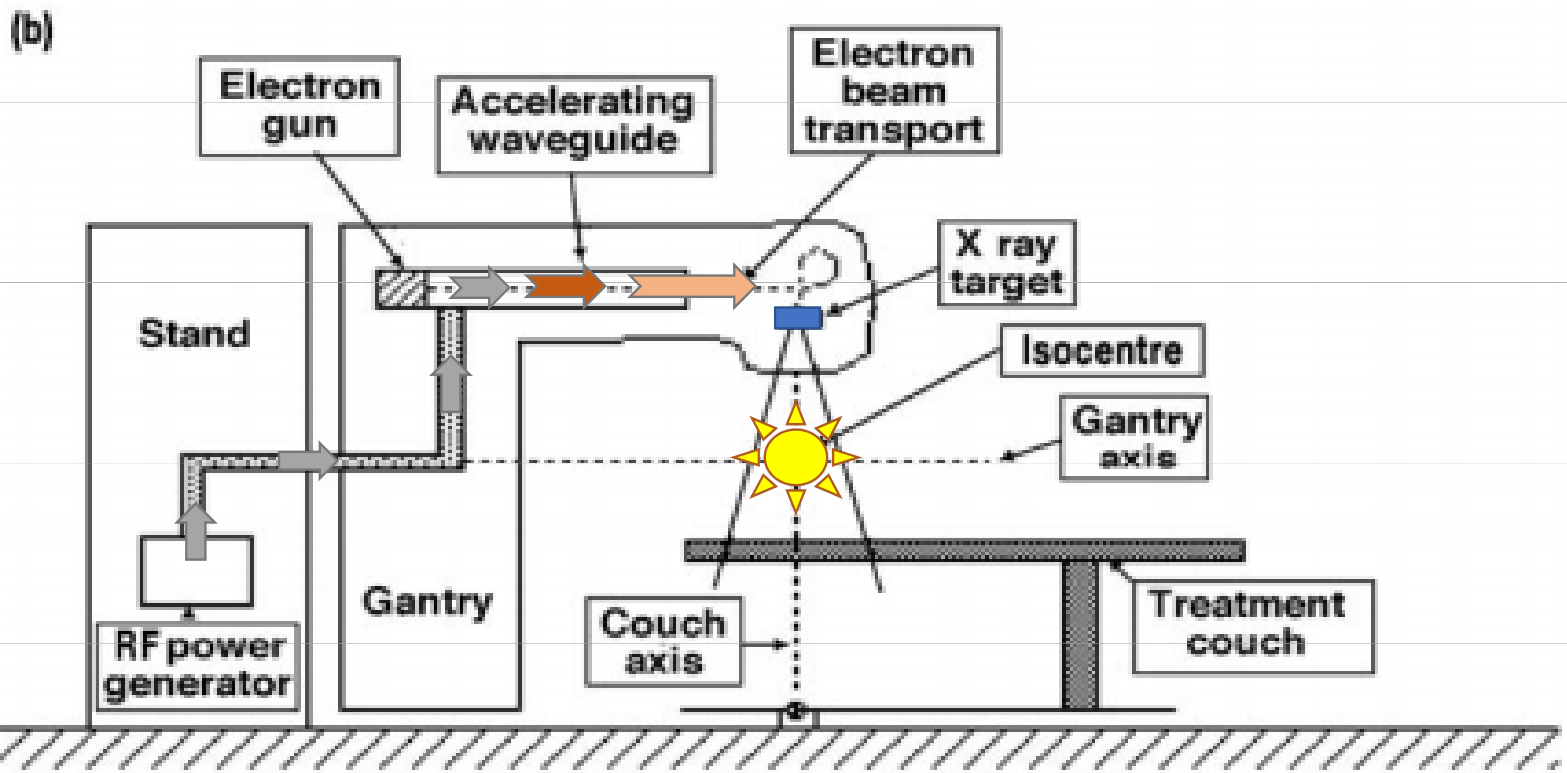
A/ TELETERAPIE – zdroj mimo tělo pacienta (lineární urychlovač)

B/ BRACHYTERAPIE – zdroj v blízkosti či přímo v tkáni
(radioizotopová zrna ^{192}Ir , ^{198}Au , ^{137}Cs , ^{125}I)

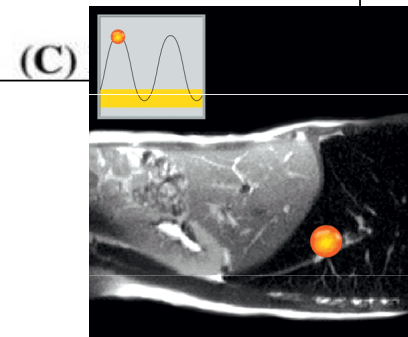
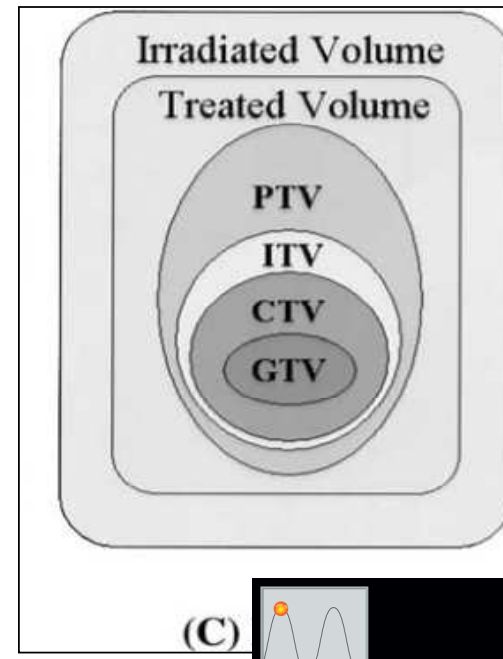
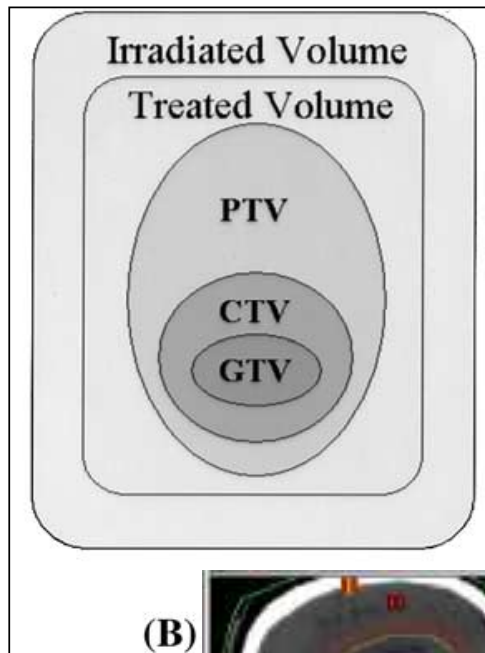


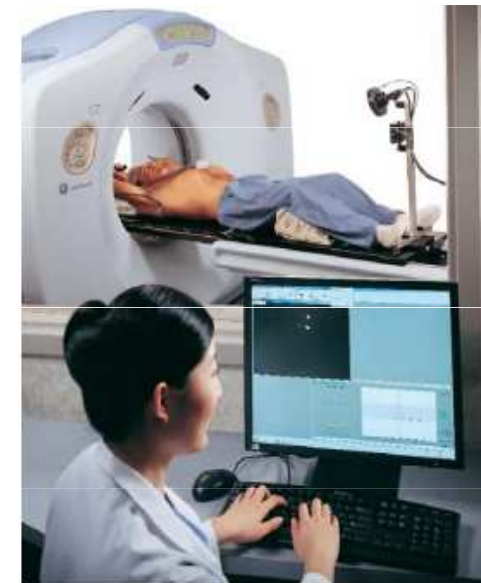
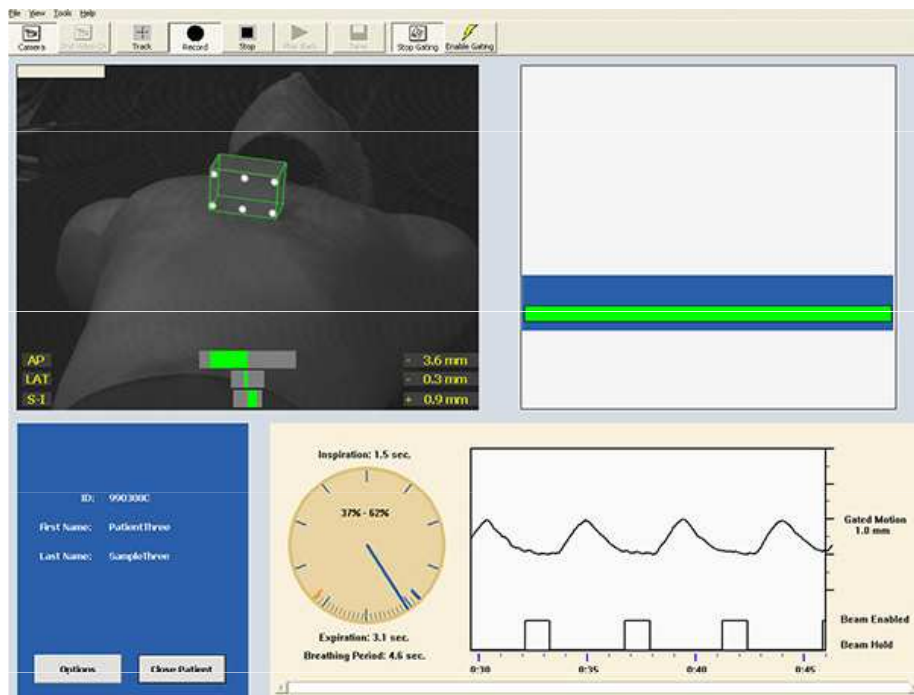
LINEÁRNÍ URYCHLOVAČ





Od 3D k 4D radioterapii

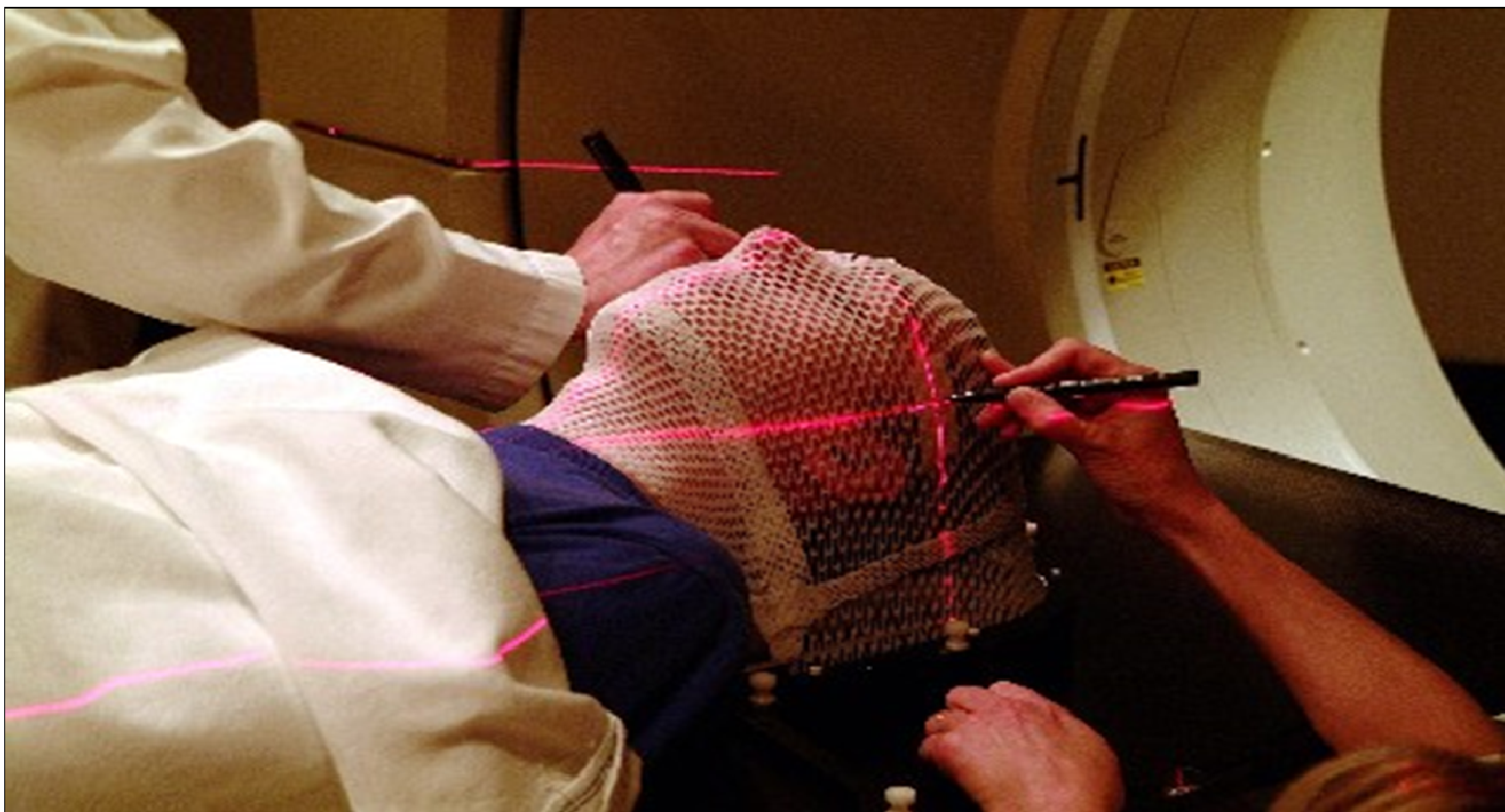




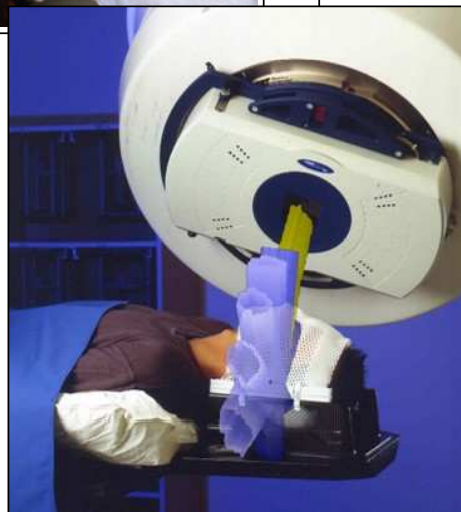
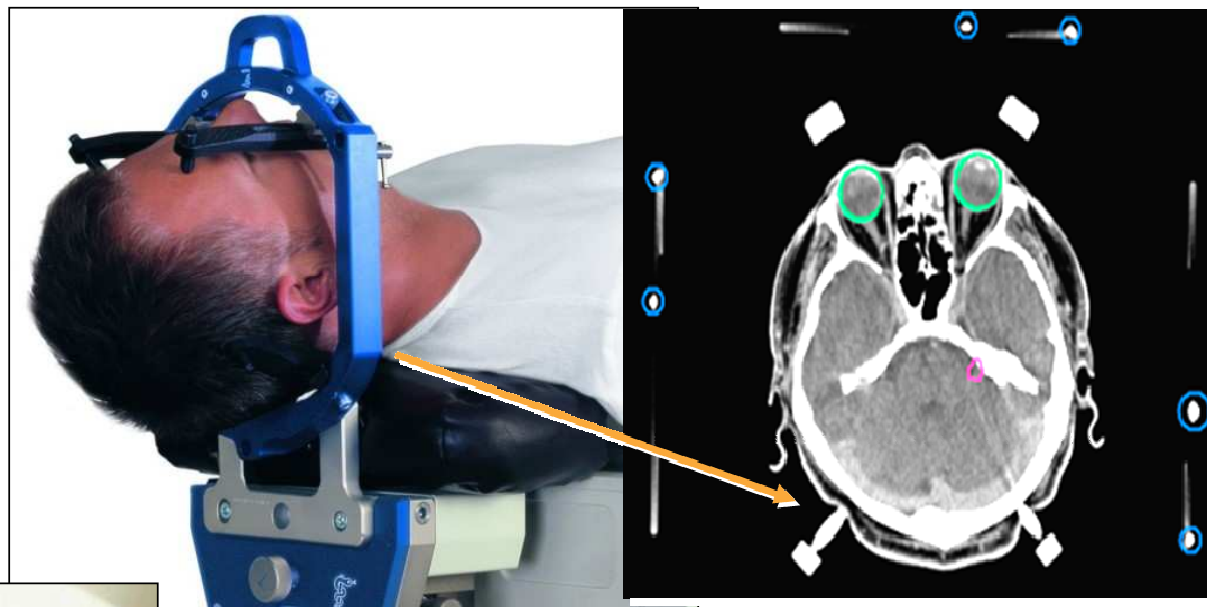
RPM, shown here with the GE LightSpeed™ RT CT Scanner.

4D RADIOTERAPIE respiratory gating– mapuje pohyb nádorů a orgánu v čase, ochrana zdravých tkání – **stereotaktická RT nádorů plic, jater, mts dutiny břišní**

DIBH deep inspiration breath hold – paprsek je spuštěn pouze ve fázi maximálního nádechu, kdy je přesně definovaný objem ozařování – pro pacienty s **ca prsu, lymfomy mediastina**



Fixační maska pro ozařování nádorů v oblasti mozku, hlavy a krku



**INTRAKRANIÁLNÍ
STEREOTAXE**

Leksellův gama nůž – intrakraniální stereotaxe

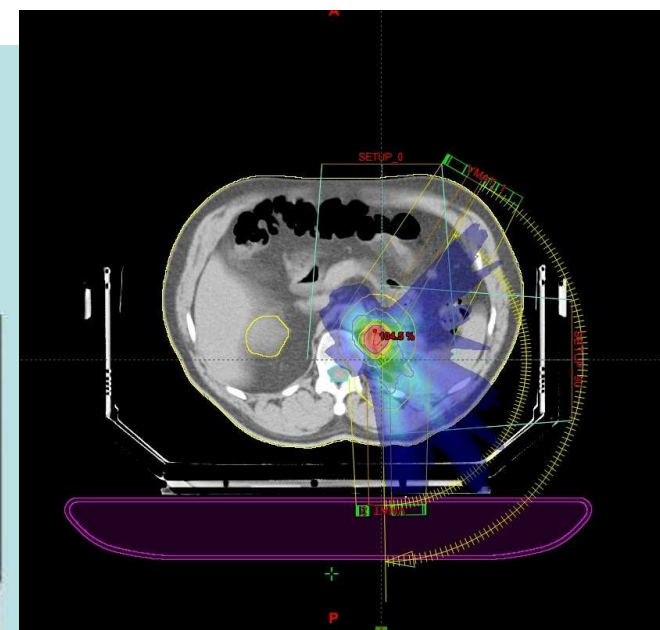
- Konto Míša - charitativní projekt Nadace Charty 77 v r. 1990



EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAXE

Fixace STX rámem

STX rám vystlaný pacientovi na míru připravenou vakuovou dlahou.
Komprese epigastria.

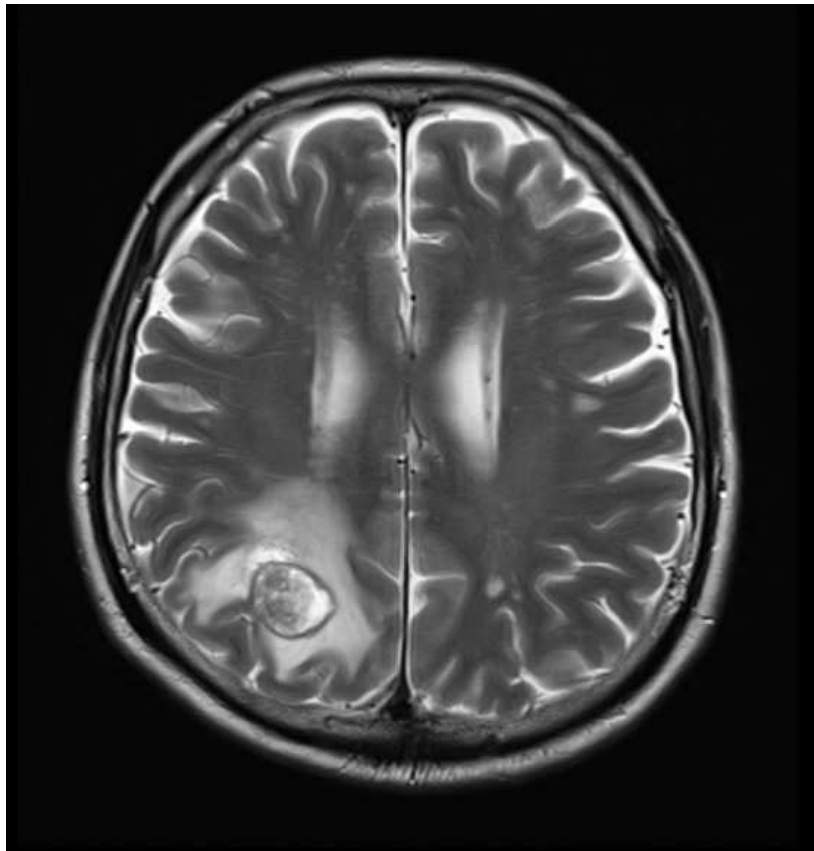


Archiv MOÚ, MUDr. Petr Burkoň

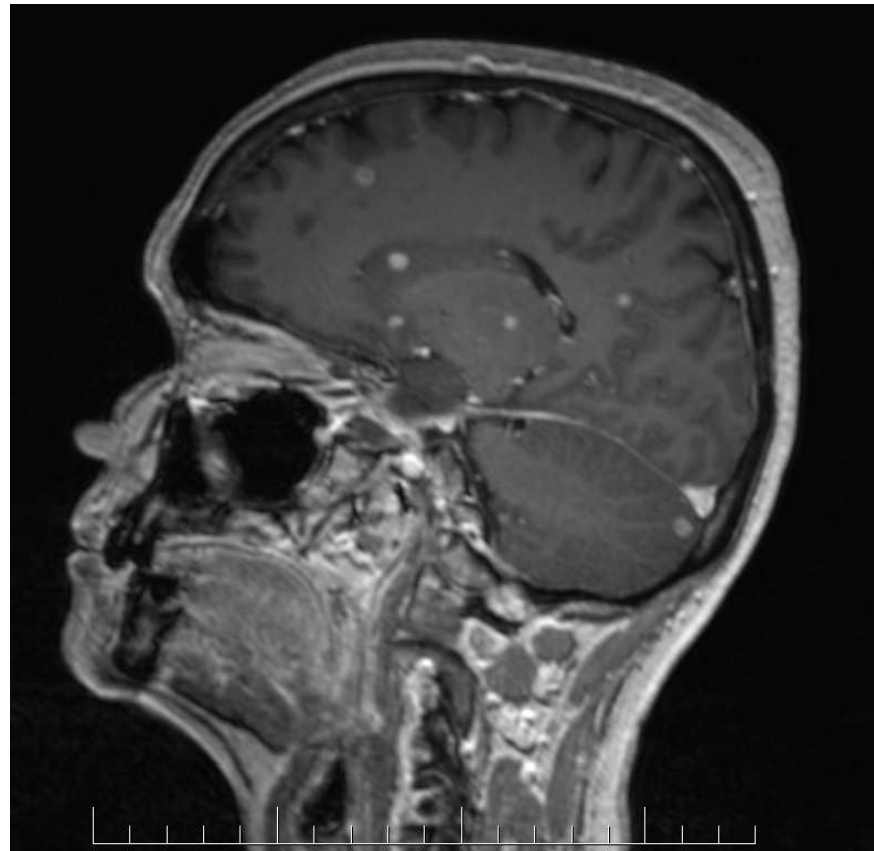


Indikace stereotaktické radioterapie a radiochirurgie

- **Intrakraniální SRT a SRS** – mozkové metastázy, meningeomy, uveální melanom, neurinom akustiku, kraniopharyngeomy, neuralgie trigeminu, arteriovenozní malformace mozku
- **Extrakraniální SRT** – metastázy jater, plic, obratlových těl, patologické lymfatické uzliny v retroperitoneu a mediastinu
primární nádory plic a ledviny – zejm. radiorezistentní tumory



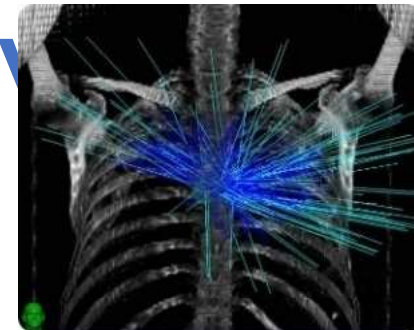
Solitární metastáza mozku



Miliární metastázy mozku

CYBERKNIFE – robotický ozařov

- Stereotaktické radiochirurgické zařízení pro intrakraniální i extrakraniální RT
- Lineární urychlovač na otočném rameni, 10-30x přesnější než běžný LU
- Sledování pozice nádoru během ozáření



cyberknife.fno.cz



Protonová terapie



Protony mají ve tkáni odlišné chování ve tkáni ve srovnání s fotonovou terapií

FIGURE 1

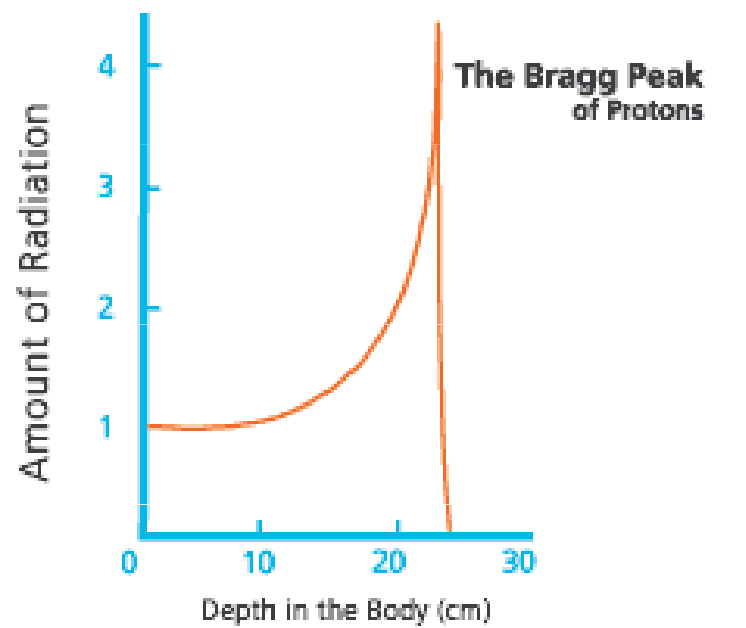
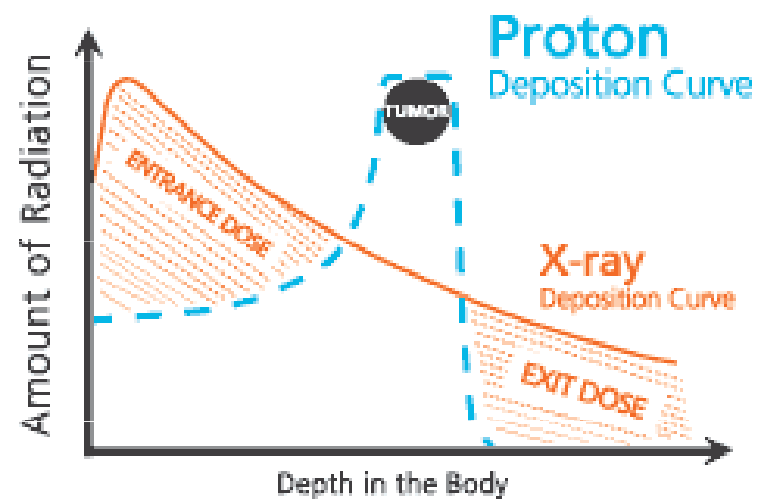
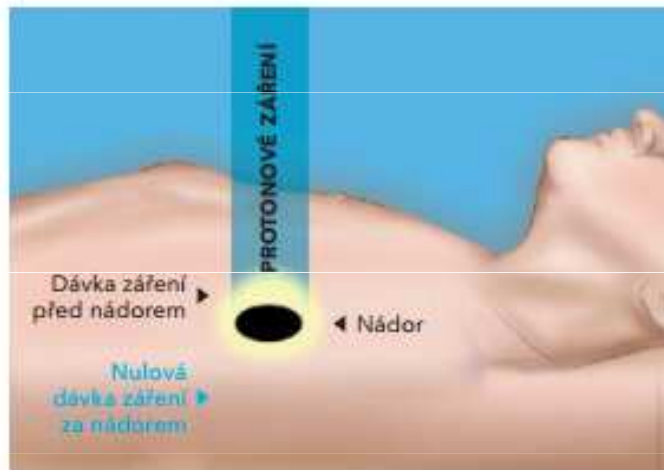


FIGURE 2



PROTONOVÁ LÉČBA (obrázek 1)



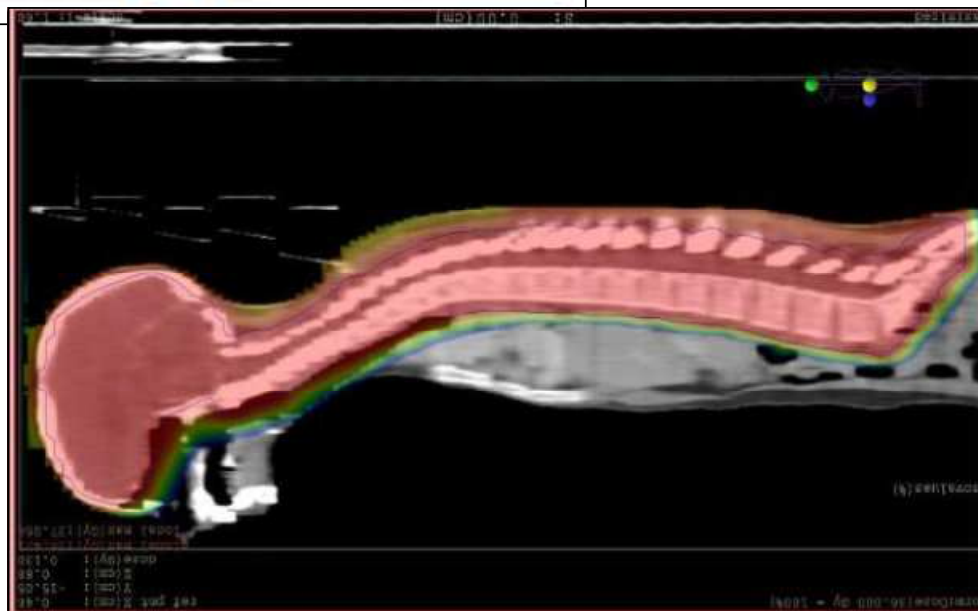
KONVENČNÍ RADIOTERAPIE (obrázek 2)



www.ptc.cz

Chordomy, chondrosarkomy
Oční nádory

Dětské tumory – nádory
mozku, sarkomy, velmi malé
děti



Summary

1960

První lineární urychlovač



1970



Lité bloky

1980



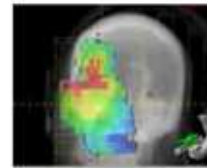
Počítačová tomografie
Počítačové plánování

1990



Vicelistový kolimátor

2000



IMRT

2010

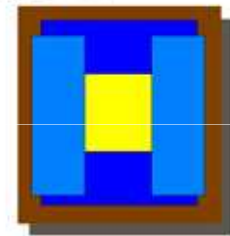


IGRT

2014



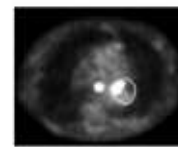
Protonová RT



Obyčejný kolimátor



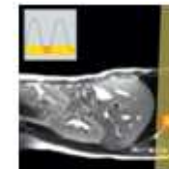
Vicelistový kolimátor



PET



IGRT



4D RT

VMAT
Adaptivní RT
MR-LINAC

Nežádoucí účinky radioterapie

dle časového faktoru :

- Akutní reakce orgánů a tkání - vznik do 3 měsíců
- Pozdní změny (late effect)
- Velmi pozdní změny (very late effect)
 1. Genetické
 2. Indukce vzniku sekundárních zhoubných nádorů

dle lokalizace:

- Lokální reakce
- Systémová reakce

Možnosti ovlivnění nežádoucích účinků radioterapie

- výše jednotlivé dávky, časový faktor
- velikost ozařovaného objemu
- zvolená technika radioterapie – vykrytí zdravých tkání
3D konformní radioterapie, IMRT, VMAT
- frakcionace
- radiopotenciace – chemoterapie, imunoterapie, radioprotekce - ???
- celkový stav pacienta, režimová opatření

NÚL - skórovací systémy pro jednotlivé tkáně a orgány (RTOG/EORTC, LENT/SOMA score)

modelování rizika pravděpodobnosti komplikací zdravých tkání - využití DVH, matematické modely

Akutní reakce

jsou reverzibilní

- vznikají během vlastního ozařování a do 1 měsíce po jeho ukončení
- odeznívají do 3 měsíců po RT
- lokální a celkové, hematologická toxicita pouze při velkých objemech!

POSTIRADIAČNÍ SYNDROM = choroba z ozáření

celková únava, slabost, nechutenství, bolesti hlavy, porucha spánku, nauzea, zvracení, hematologická toxicita

Akutní reakce po RT

I. Na kůži (radiodermatitida)

1. stupeň – erytém
2. stupeň – vlhká deskvamace
3. stupeň – nekróza, vřed

II. Na kožních adnexech

– epilace, alopecie

III. V dutině ústní

1. stupeň – erytém, prosáknutí
2. stupeň – epitelolýza s fibrinovými povlaky
3. stupeň – nekróza, vřed

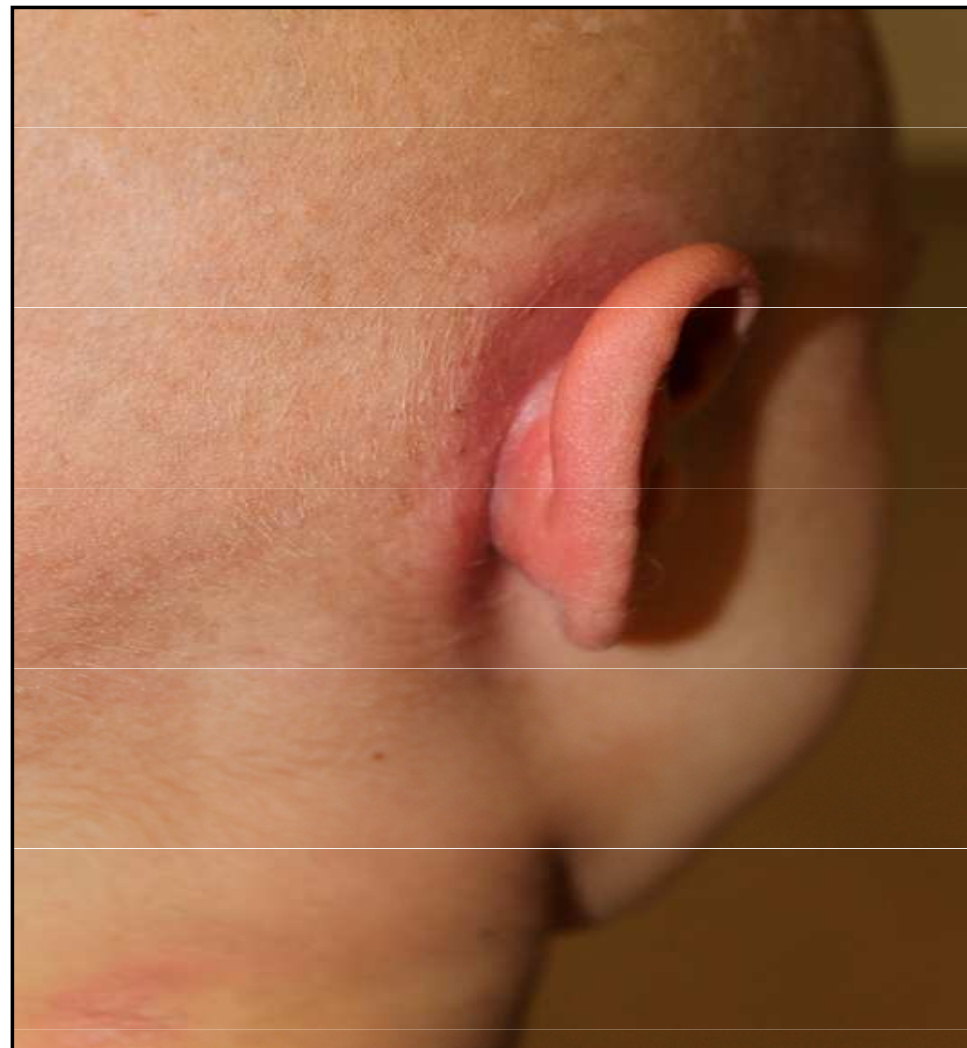
Mukositida, ztráta chuti, nedostatek slin

IV. Na tenkém střevě

edém, překrvení, porucha resorbce – průjem

V. Změny v krvi a krvetvorných orgánech

leukopenie, anemie, trombocytopenie



Akutní reakce pokožky kraniospinální osa, konkomitance s CBDCA



Ewingův sarkom pravé poloviny pánve, akutní reakce pokožky predisponované po CHT

Chronické reakce

vznikají 3-18 měsíců po RT

- **jsou ireverzibilní** - tedy limitujícím faktorem pro aplikaci záření
- vznikají na základě jiných procesů než reakce akutní (vazivovatění tkáně - fibroza, atrofie, poškození cév)

Léčba symptomatická: pomazávání, vitaminozní krémy a potravinové prostředky (vit. E), vasodilatantia

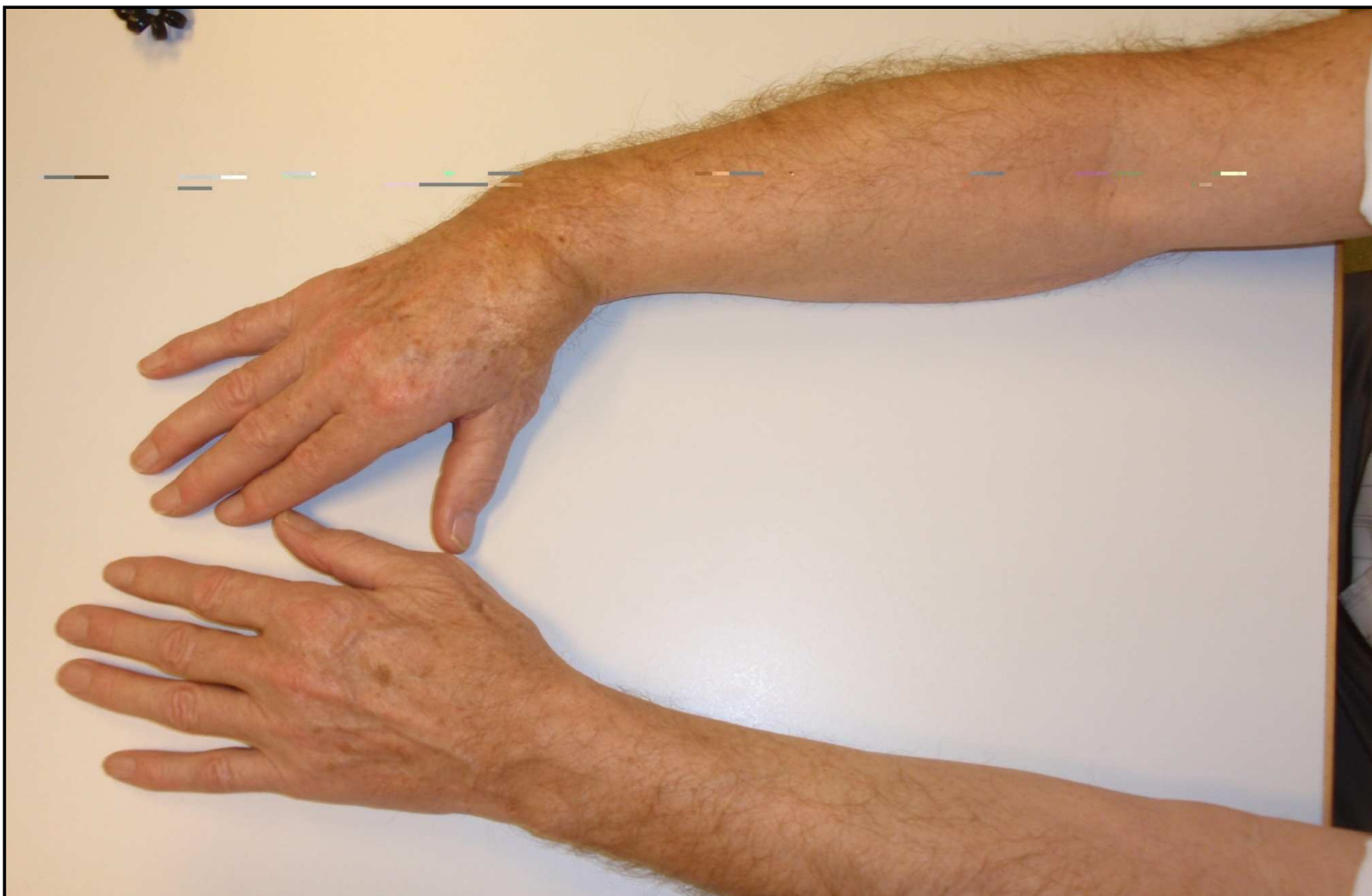


**Chronické změny kůže a podkoží paže po předchozí RT,
odstup cca 1 roku**

Pozdní změny

- **Kůže a podkoží** : atrofie, teleangiectasie, pigmentace, fibróza podkoží, chronický vřed
- **Sliznice** : xerostomie, obstrukce, atrofie, píštěle
- **Plíce** : fibróza, pleuritida
- **Uropoetický systém** : selhávání ledvin, sraštění moč. Měchýře
- Sekundární nádory - radioterapií indukované

RT hemangiomu dx zápěstí v 1 roce života- deformace, zkrácení





Děkuji za pozornost

Cílená léčba vs biologická léčba

Stejně jako zdravé buňky, jsou schopny i ty nádorové přijímat ze svého okolí signály, převádět je do nitra buňky a odpovídat na ně. Tímto signálem může být pokyn k růstu a její dělení či k zániku buňky. Jedná se o sérii složitých, na sebe navazujících, procesů, do kterých je zapojené velké množství molekul - bílkovin, včetně s nimi svázaných enzymů. Zatímco zdravé buňky mají tyto procesy přísně regulovány, nádorové buňky se této kontrole vymkly.

Cílená léčba se zaměřuje právě na zmíněné signální a regulační bílkoviny, a to především nádorových buněk. To ji odlišuje od standardní chemoterapie. Ta necíleně poškozuje DNA nádorových buněk, ale současně i těch zdravých.

Pozn: Biologická léčba – často se nesprávně zaměňuje za léčbu cílenou. Biologická léčba ale představuje léky odvozené od přirozených, tělu vlastních molekul, nejčastěji proteinů, zatímco většina cílených léků jsou syntetické malé molekuly (výjimkou jsou monoklonální protilátky).

① Jaké jsou nejčastější typy cílené léčby?

Pod pojmem cílená léčba je zahrnuto několik skupin léků s různými mechanismy účinků.

V praxi se nejčastěji používají **monoklonální protilátky**. Ty většinou rozpoznají specifické bílkoviny na povrchu buněk a navazují se na ně. Tím zjednodušeně blokují signály pro růst a dělení, obnovují signály pro zánik nádorové buňky (tzv. apoptózu) nebo umožňují imunitnímu systému adekvátně zareagovat na přítomnost nádorové buňky (imunoterapie).

Druhou velkou skupinou jsou léky o nízké molekulární hmotnosti z anglického *small drugs*, které blokují některé důležité regulační enzymy tzv. **kinázové inhibitory**.

Většina cílených léků je zaměřena na procesy v nádorových buňkách, výjimku tvoří **antiangiogenní léky**, preparáty cílené na cévní zásobení nádoru, které je klíčové pro další růst a metastázování nádoru.

Nežádoucí účinky – alergická reakce, akneiformní vyrážka, suchost kůže, poruchy metabolismu minerálů, hand-foot sy

Cílená léčba v onkologii

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹; MUDr. Luděk Pour¹; Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.¹; Doc. MUDr. Roman Hájek, CSc.¹; Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.²; Doc. RNDr. Jana Šmardová, CSc.³

Interní hematologická klinika FN Brno¹; Centrum biostatistiky a analýz MU Brno²; Patologicko-anatomický ústav FN Brno³

Historie imunoterapie – od Coley toxinů ke kontrolním bodům imunitní reakce

History of Immunotherapy – from Coley Toxins to Checkpoints of the Immune Reaction

Říhová B.^{1*}, Šťastný M.^{2**}

¹ Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

² Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha

Nežádoucí účinky a efekt imunoterapie

Side Effects and Efficacy of Immunotherapy

Fiala O.^{1,2}, Šorejs O.^{1,2}, Šustr J.¹, Fínek J.¹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

Děkuji za pozornost