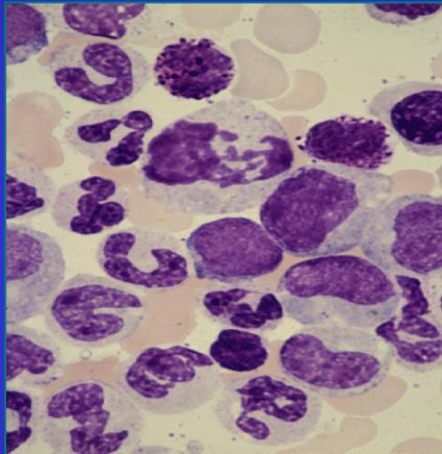


PROTINÁDOROVÉ LIEČIVÁ

I. časť



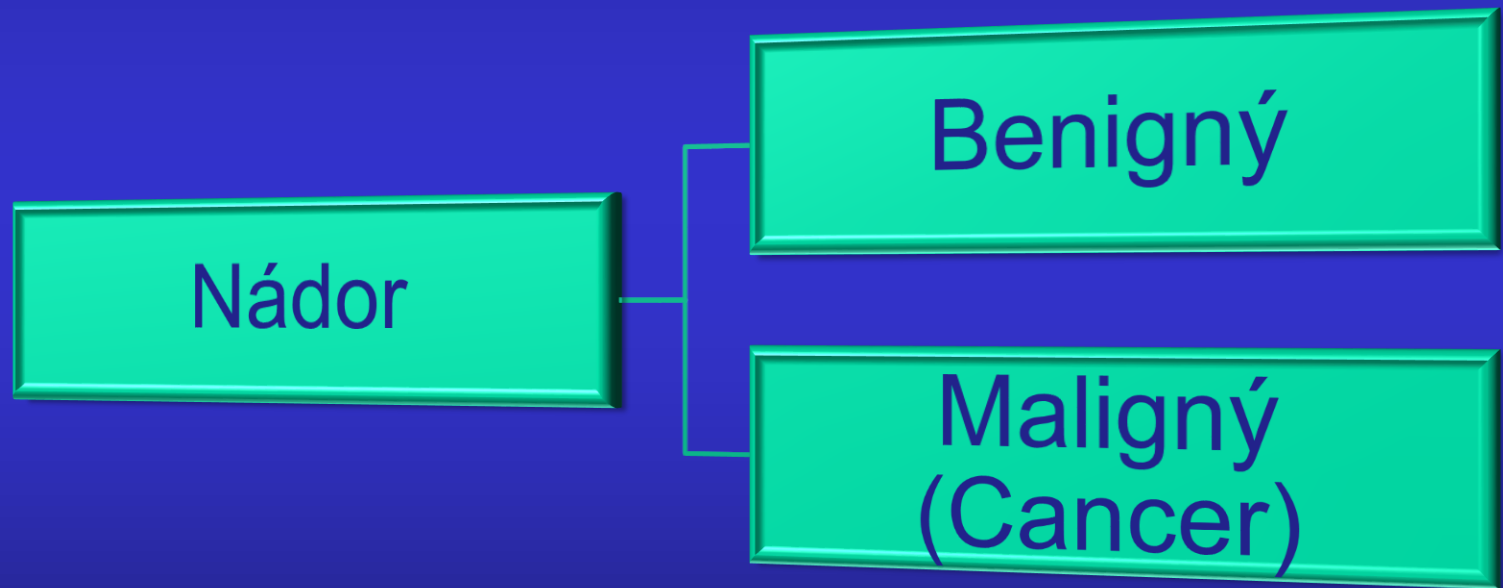
J. Mojžiš



Úvod

Napriek tomu, že terapia malígnych nádorových ochorení sa odohráva na špecializovaných pracoviskách, ostatná **kontinuálna starostlivosť** o týchto pacientov je súčasťou zodpovednosti každého lekára, **vrátane praktického lekára.**

Tumor



Karcinogenéza

somatic mutation theory (SMT) – rakovina je ochorenie spôsobené **genetickými mutáciami** (vrodené, získané)

- Nádor vzniká zo somatickej bunky, ktorá postupne akumuluje mutácie DNA
- Mutácie génov kontrolujúcich bunkovú proliferáciu a BC
- neoplastické lézie sú výsledkom procesov na **úrovni DNA**

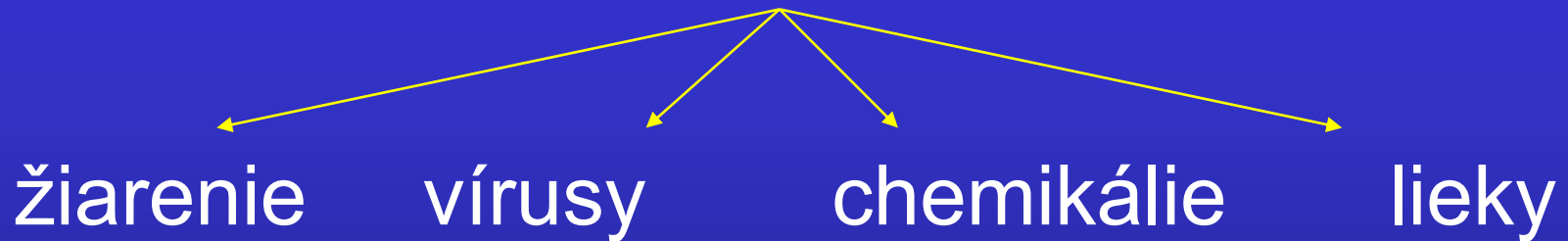
tissue organization field theory (TOFT) - prvým krokom v karcinogenéze je **strata normálnej organizácie tkaniva** a nie mutácie DNA

- Karcinogény poškodzujú tkanivo a narúšajú normálnu medzibunkovú komunikáciu s následným ohrozením génovej integrity
- pri TOFT, **mutácie DNA** sú **dôsledkom** a nie **príčinou** udalostí na úrovni tkanív

STM

DNA mutácia

- hereditárna
- získaná



Kategórie genetických zmien vedúcich k malignite

a) inaktivácia tumor supresorových génov:

- mutácia
- väzba na vírusový proteín
- väzba na zmenený celulárny proteín

b) aktivácia a zmena protoonkogénov na onkogény:

- bodová mutácia (single nucleotide polymorphisms-SNPs)
- génová amplifikácia
- chromozómová translokácia
- vírusová interakcia

Významné onkogény

Prispievajú k deregulácii bunkového delenia ak sú mutované

HER-2/neu (erbB-2): receptor rastového faktora

ras: molekula v signálnej transdukcii

myc: transkripčný faktor

src: PTK

hTERT: enzým zapojený do replikácie DNA

Bcl-2: antapoptický gén

Významné tumorsupresory

Blokujú delenie buniek ak sa vyskytne problém (poškodenie DNA, defektný mitotický aparát...). Strata ich kontrolnej funkcie - problém

p53 (TP53): transkripčný faktor, kontrola b. delenia

Rb: zmena aktivity transkripčných faktorov - kontrola delenia

APC: kontrola transkripcie génov zapojených do bunkovej proliferácie

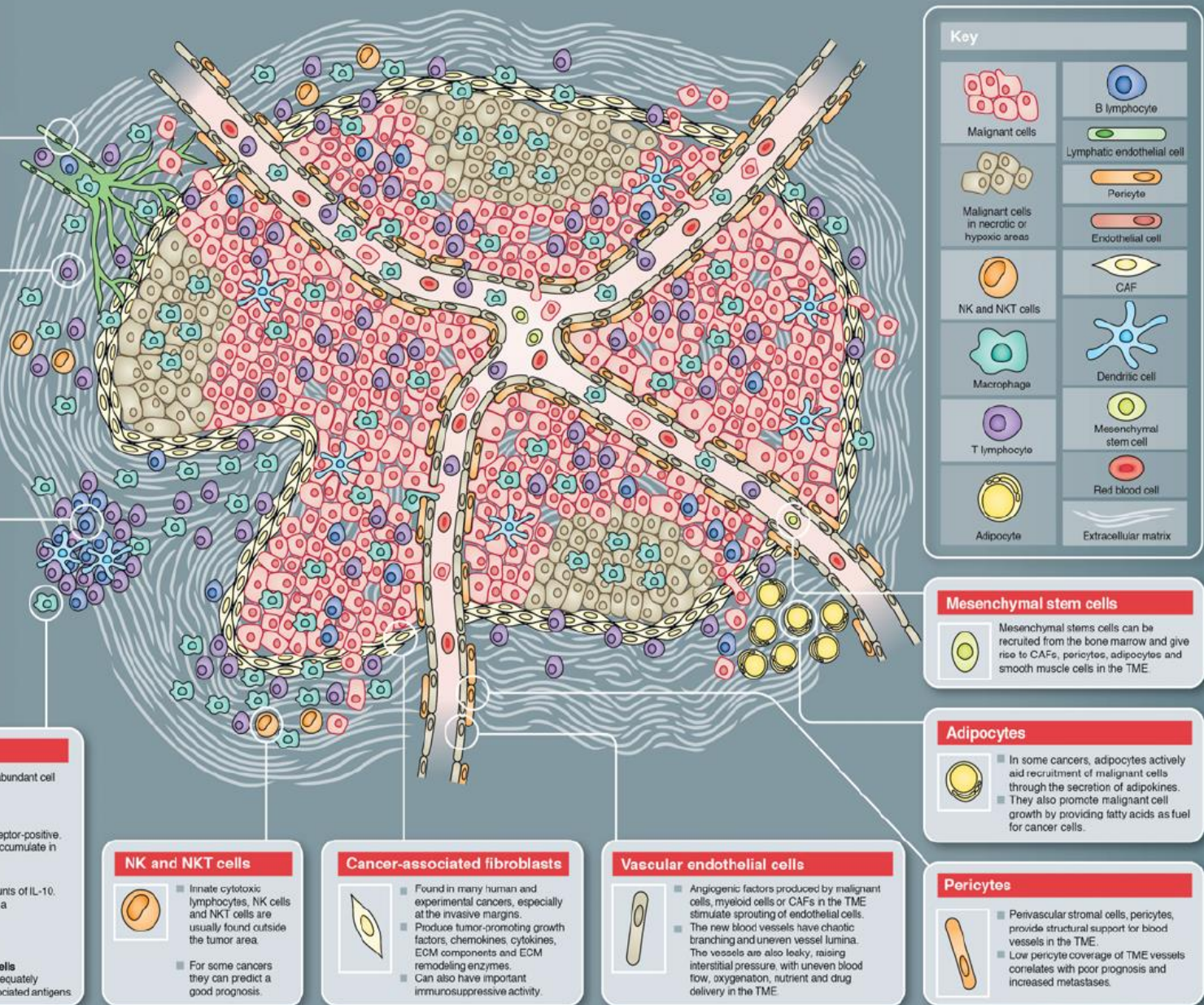
BRCA: DNA repair

TOFT

- Nádory – zmes maligných a nemalígných buniek
- Interakcie medzi nimi – nádorové mikroprostredie (TME)
- Nemalígne bunky TME – často podporujú rast malígných buniek
- TME – cieľ pre terapiu nádorov

The Tumor Microenvironment at a Glance

Frances R. Balkwill, Melania Capasso and Thorsten Hagemann



Lymphatic endothelial cells



- Tumor cells can invade existing lymphatics or stimulate lymphatic vessel sprouting with the production of factors, such as VEGFC or VEGFD.
- Lymphatic vessels are important in the dissemination of malignant cells, but they might also promote tumor development by mechanomodulation of the TME and altering the host immune response to the tumor.

T lymphocytes



- Abundant in the majority of human and experimental cancers (up to 10% of all cells in the tumor).
- Found within and surrounding the tumor mass.
- Phenotypes of pro- and anti-tumor T cells can vary with disease type and stage. CD8⁺ cytotoxic T cells, CD4⁺ Th1 helper T cells and $\gamma\delta$ T cells are usually associated with a good prognosis.
- FOXP3⁺ T regulatory cells, CD4⁺ Th2 helper T cells and TH17 cells are usually associated with a poor prognosis.

B lymphocytes



- Sometimes found at the invasive margin of some tumors, but more often in secondary and tertiary structures adjacent to the TME.
- B cell infiltration is associated with good prognosis in some human cancers. However, deposition of B cells and immunoglobulin is tumor-promoting in some mouse cancer models.
- Immunosuppressive IL-10 producing subtypes of B cells, B10 or Breg cells also have tumor-promoting activity in mouse models.

Myeloid cells



Consist of several subtypes; probably the most abundant cell lineage in the TME.

Tumor-associated macrophages (TAMs)

- Typically tumor-promoting.
- IL-10⁺, IL-12^{low} phenotype and mannose-receptor-positive.
- TAMs also produce angiogenic factors and accumulate in hypoxic or necrotic areas of the TME.

Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)

- Inhibitory immune cells producing large amounts of IL-10.
- Inhibit cytotoxic T cells and polarize TAMs to a tumor-promoting phenotype.

Tumor-associated neutrophils (TANs)

- Can have both pro- and anti-tumor activity.

Terminally-differentiated myeloid dendritic cells

- Might be defective in the TME and cannot adequately stimulate an immune response to tumor-associated antigens.

NK and NKT cells



- Innate cytotoxic lymphocytes, NK cells and NKT cells are usually found outside the tumor area.

- For some cancers they can predict a good prognosis.

Cancer-associated fibroblasts



- Found in many human and experimental cancers, especially at the invasive margins.
- Produce tumor-promoting growth factors, chemokines, cytokines, ECM components and ECM remodeling enzymes.
- Can also have important immunosuppressive activity.

Vascular endothelial cells



- Angiogenic factors produced by malignant cells, myeloid cells or CAFs in the TME stimulate sprouting of endothelial cells.
- The new blood vessels have chaotic branching and uneven vessel lumina.
- The vessels are also leaky, raising interstitial pressure, with uneven blood flow, oxygenation, nutrient and drug delivery in the TME.

Key



Malignant cells



Malignant cells in necrotic or hypoxic areas



NK and NKT cells



Macrophage



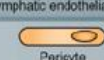
T lymphocyte



Adipocyte



B lymphocyte



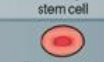
Lymphatic endothelial cell



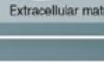
Pericyte



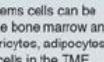
CAF



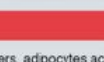
Dendritic cell



Mesenchymal stem cell



Red blood cell



Extracellular matrix

Mesenchymal stem cells



- Mesenchymal stem cells can be recruited from the bone marrow and give rise to CAFs, pericytes, adipocytes and smooth muscle cells in the TME.

Adipocytes



- In some cancers, adipocytes actively aid recruitment of malignant cells through the secretion of adipokines.
- They also promote malignant cell growth by providing fatty acids as fuel for cancer cells.

Pericytes



- Perivascular stromal cells, pericytes, provide structural support for blood vessels in the TME.
- Low pericyte coverage of TME vessels correlates with poor prognosis and increased metastases.

Onkogénmi zaručená autonómia bunkového rastu

Onkogény interferujú s:

- mechanizmami proliferácie
- mechanizmami diferenciácie

cestou:

- tvorby a sekrécie autokrinných rastových faktorov
 - receptorov rastových faktorov
- cytozolových a nukleárnych signálnych ciest
 - transdukčných systémov kontrolujúcich bunkových cyklus

Charakteristika nádorových buniek

- nekontrolovaná proliferácia
- dediferenciácia a strata funkcie
 - invazivita
- schopnosť metastazovať
 - ↓ apoptóza

Cancer hallmarks



Delenie

Karcinómy: je nádorové ochorenie, vychádzajúce z epitelu; väčšina karcinómov pochádza z krycieho epitelu alebo žľazového epitelu; 80-90% všetkých malignít

Sarkómy: nádorové ochorenie svalov, kostí, chrupaviek, spojivového tkaniva

Leukémie: nádory bielych krviniek alebo ich prekurzorov

Lymfómy: lymfoproliferatívne ochorenia, ktoré postihujú predovšetkým lymfatické uzliny, ale môžu sa objaviť v ktoromkoľvek orgáne

Myelómy: transformácia a kumulácia B-lymfocytov do ich vývojových foriem – plazmocytov

Terapia

- Chirurgia
- Rádioterapia
- **Chemoterapia**
- Hormonálna terapia
- Selektívne inhibítory PTK (*imatinib, sunitinib, sorafenib*)
- Protilátky (*trastuzumab, bevacizumab*)
- Vakcíny (*HPV*)
- Látky modifikujúce biologickú odpoveď

História chemoterapie

- Éra modernej terapie - 1940
- **Goodman a Gilman** – prvý krát aplikovali dusíkatý yperit pacientovi s lymfómom
 - dusíkatý yperit - bojová otravná látka
 - Toxický účinok na lymfatický systém – klinické skúšky; *cyklofosfamid, chlorambucil, melfalan, ifosfamid*

- 1900 – prežívanie pacientov so sarkómom, karcinómom alebo hematomalignanciami – menej ako 10%
- 2000: viac ako 50%
 - Detská ALL > 70%
 - Hodgkinova choroba > 90%
 - pankreas (4%), pečeň (7%), glioblastómy (5%), pľúca (15%)
 - Ca. prostaty a mliečnej žľazy 5-ročné prežívanie viac 80%, ale závisí od stupňa
- Zlepšenie v diagnostike aj v terapii

Ciele chemoterapie

Vyliečiť

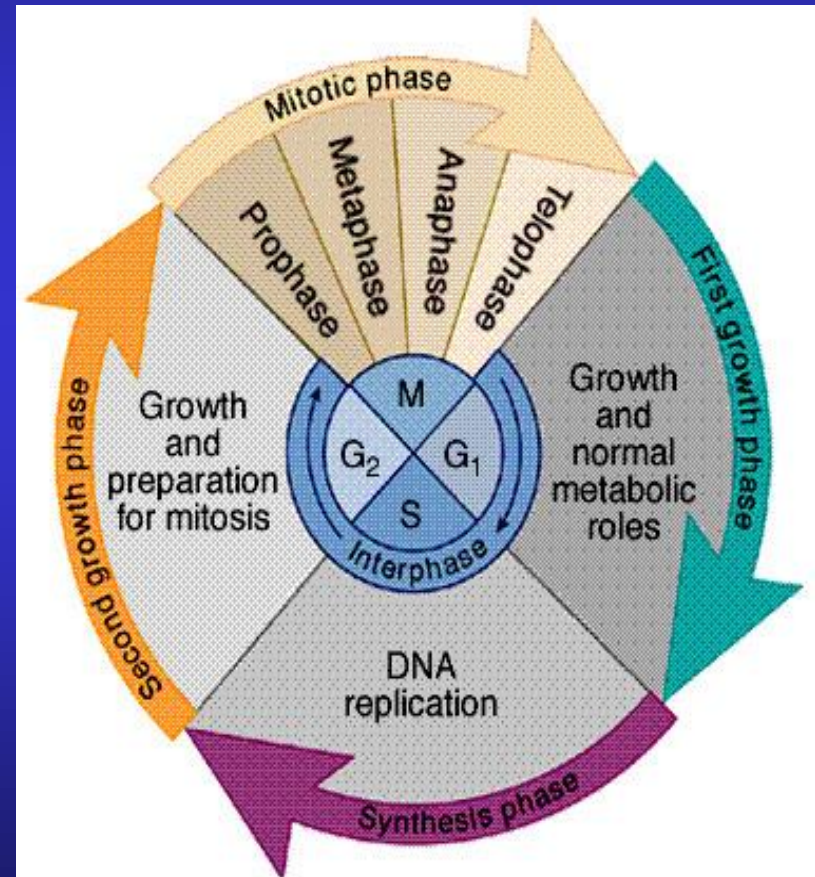
Predĺžiť prežívanie

Zlepšiť kvalitu života

Radiosenzitivita

Mechanizmus účinku antineoplastík - bunkový cyklus

- interkalácia
- blokáda metabolických ciest pri syntéze DNA
- ↓ enzýmov regulácie bunkového cyklu
- ↓ syntézy RNA
- ↓ syntézy proteínov
- ↓ mikrotubulárnych funkcií



Intervaly zásahu antineoplastik do bunkového cyklu

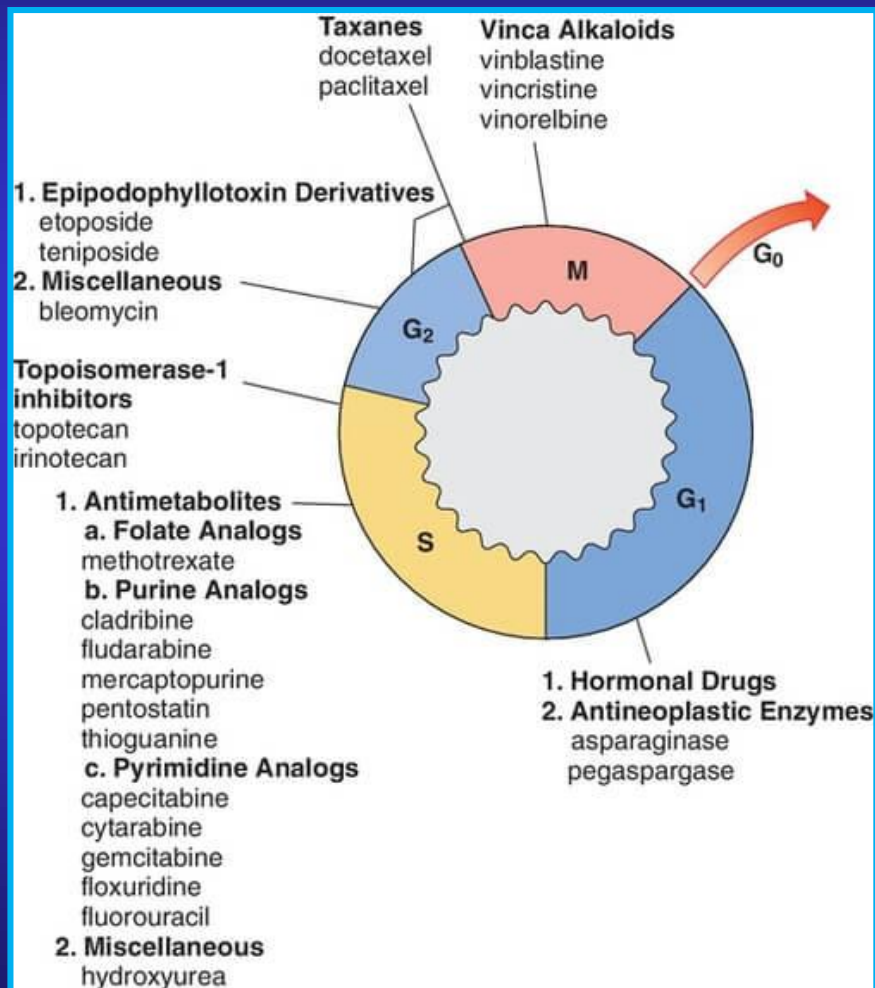
Nezávislé na bunkovom cykle

- alkylačné látky

(cyklofosfamid, lomustín, karmustín, chlorambucil)

- deriváty platiny

- antracyklínové ATB



Závislé na BC

SENZITIVITA NÁDOROV NA CHEMOTERAPIU

- chemosenzitivne nádory
- stredne chemosenzitivne nádory
- chemorezistentné nádory

Chemosenzitivne nádory

- sú všeobecne senzitivne na viaceré liečivá
 - preferuje sa kombinovaná chemoterapia
- chemoterapia sa má použiť v každom prípade

Stredne chemosenzitivne nádory

- majú malú kompletnú odpoveď (okolo 10%)
- majú vysokú parciálnu odpoveď (okolo 50%)
- kombinovaná chemoterapia je mierne efektívnejšia
- chemoterapia môže byť použitá (nie ako liečba prvej voľby)

Chemorezistentné nádory

- majú malú odpoveď na liečbu (okolo 20%)
- kompletná remisia je raritou
- chemoterapia má **adjuvantnú úlohu** (po chir. zákroku)
 - **neoadjuvantná terapia** (pred chir. zákrokom)

Faktory ovplyvňujúce odpoveď na chemoterapiu

- **frakcia proliferujúcich buniek**
populácia buniek v cykle v určitom čase
- **rýchlosť bunkového cyklu**
čím rýchlejší cyklus = terapia zachytí bunku v senzitivnej fáze
- **synchronizácia bunkového cyklu v rámci nádoru**
ak sú bunky synchronizované v senzitivnej fáze =
↑ šanca odpovede nádoru
- **veľkosť tumoru**
veľké tumory sú relatívne necitlivé:
1. mnoho buniek v G0 2. ↓ penetrácia liečiv
- **rezistencia nádorových buniek**

Mechanizmy rezistencie I.

- Defektná aktivácia

- *cyklofosamid* vyžaduje metabolickú aktiváciu
- *metotrexát* vyžaduje konverziu na *MTX*-polyglutamát v bunkách

- Zvýšená inaktivácia

- sulfhydrylové zlúčeniny - glutatión, metalotioneín – zhášajú vysokoreaktívne molekuly
- aldehyddehydrogenáza – inaktivácia *cyklofosamidu*

- Zvýšené hladiny nukleotidov

- môžu ovplyvniť účinok antimetabolitov

- Zmenená oprava DNA

- ↑ opravných mechanizmov, schopnosť odstrániť krížne väzby (cross-links)
- *bleomycín* a iné s DNA-interferujúce látky

Mechanizmy rezistencie II.

- **Zmenená cieľová štruktúra**
 - aktívny enzým, ale s nižšou afinitou pre liečivo: zmeny DHFR-*metotrexát*
- **Redukcia cieľovej štruktúry**
 - ↓ množstva topoizomerázy II: *etopozid*
- **Amplifikácia génu**
 - *metotrexát*: ↑ DHFR vyžaduje viac MTX na zablokovanie aktivity

Mechanizmy rezistencie III.

- **Znížená akumulácia**

- **Znížené vychytávanie**

- *MTX* - ↓ proteínového prenášača; *melfalan*/leucín transport

- **Zvýšený eflux**

- mnohopočetná lieková rezistencia (MDR):
 - najčastejšie prirodzené látky ako *doxorubicín, etopozid, aktinomycín D, vinca alkaloidy*
 - Pgp je normálne exprimovaný v niektorých bunkách, napr. kmeňové bb v kostnej dreni

Kombinačná chemoterapia

- malignity majú tendenciu byť **rezistentné na niektorú látku** (bunková heterogenita)
- rezistencia je často získaná počas terapie **jediným chemoterapeutikom** (proliferácia mutantných buniek)
- **viaceré miesta účinku** sú možné použitím liečiv s rozdielnymi toxickými účinkami u normálnych buniek
- počas terapie vznikajú v bunkách **kumulatívne biochemické poruchy**

MODALITY PROTINÁDOROVEJ CHEMOTERAPIE

1. Intermitentná aplikácia

- čas na regeneráciu kostnej drene
- čas na regeneráciu imunitných funkcií

2. Kontinuálna terapia

- počas udržiavacej terapie
(*chlorambucil* u CLL, *busulfan* u CML, *hormóny* alebo *ich antagonisty* u karcinómu prostaty a mammy)

3. Špeciálne aplikácie

- **instilácia do malígnych výpotkov** (*bleomycín, tiotepa*)
(môže byť paliatívna redukciou veľkosti výpotku)
- **intratekálne** (*metotrexát*)
(infiltrácia CNS u leukémií)

INDIVIDUALIZÁCIA TERAPIE

Typ tumoru bude určovať:

- najvhodnejšie cytostatikum
- druh kombinácie (alebo nie)

Opakované hodnotenie klinického obrazu:

- pokračovanie (alebo nie) v agresívnej terapii

Kontinuálne monitorovanie stavu kostnej drene:

- pred a počas terapie
- redukcia (alebo nie) intenzity liečebného režimu

Cielené používanie liečiv modifikujúcich vedľajšie účinky chemoterapie:

- antiemetiká, kolónie-stimulačné faktory
- zlepšenie terapeuticko:toxického pomeru

PRAKTICKÉ POUŽITIE CYTOSTATÍK

- väčšina dávok je vyjadrovaná v
mg na meter štvorcový
telesného povrchu

(užšia súvislosť medzi dávkou a účinkom)

Toxické prejavy antineoplastík

- myelotoxicita
- alopécia
- strata apetítu a hmotnosti
- nauzea a vomitus
- zmena chuti
- stomatitída, ezofagitída, obstipácia, hnačka
- únavnosť
- kardiotoxicita
- neurotoxicita
- poškodenie pľúc
- sterilita a teratogenita
- hepatotoxicita a nefrotoxicita
- spomalenie hojenia rán
- spomalenie rastu detí
- karcinogenita

Myelosupresia

- jeden z najviac sa vyskytujúcich NÚ
- znížený počet RBC, WBC, doštičiek
- zníženie nie je okamžité \Rightarrow bunky v cirkulácii nie sú zničené
- dĺžka „života“ buniek RBC – 120, WBC – 3-4 dni, doštičky – 5-7 dní
- najnižšie koncentrácie – WBC, doštičky – 7-14 dní, RBC – týždne

Myelosupresia – leukopénia

infekcie

- horúčka
- kašeľ, sťažené dýchanie
- kongescia nosa
- triaška
- začervenanie

horúčka – prvý znak infekcie

profylakticky antibiotiká (pri nízkom počte WBC)

hemopoetické rastové faktory (GM-CSF, G-CSF)

Myelosupresia – *anémia*

- únavnosť
 - ospalosť
 - bolesť hlavy
 - iritabilita
 - tachykardia/tachypnoe
- erythropoetín (rastový faktor)**

Myelosupresia – *trombocytopenia*

- ľahké krvácanie
- predĺžená koagulácia
- krvácajúce ďasná, krvácanie z nosa
- petéchie
- možné vnútorné krvácanie
- **transfúzia doštičiek**

Myelosupresia

Liečivá s vysokým potenciálom myelotoxicity
(napr.)

vinblastín, ifosfamid, cyklofosfamid, cisplatina,
etopozid, paklitaxel, deriváty nitrozourey

Liečivá s nízkym potenciálom myelotoxicity:

vinkristín, bleomycín

Strata vlasov

- rýchlo rastúce bunky vlasových folikulov
- čiastočná strata alebo úplná
- nie u každého
- obyčajne sa vyskytuje 2-3 týždne po začatí terapie
- strata rias, obrv, ochlpenia na trupe je menej výrazná – pomalší rast
- prechodná
- po ukončení terapie vlasy obyčajne narastú – možná zmena farby a kvality

Nauzea a vomitus

- priame dráždenie žalúdka
 - dráždenie nervových zakončení
 - faktory: mladý vek, alkohol, fertíltný vek u žien, predchádzajúca zlá skúsenosť
- terapia: **setrony, NK-1 blokátory, BDZ, dexametazón, kanabinoidy**

Chemoterapiou indukované vracanie

Akútne	Opozdené	Anticipované
Najvyššia intenzita 2-6 h po aplikácii chemoterapeutika	Najvyššia intenzita 48-72h. Najčastejšie pri cisplatine, karboplatine, cyklofosfamide, doxorubicíne	Po predchádzajúcej zlej skúsenosti s chemoterapiou 10-60% incidencia

Emetogénny potenciál antineoplastík

EMETOGENIC POTENTIAL	TYPICAL AGENTS	DEFINITION
High	Cisplatin Dacarbazine Nitrogen mustard	Emesis in nearly all patients
Moderate	Carboplatin Anthracyclines Cyclophosphamide Irinotecan	Emesis in >70% of patients
Low	Mitoxantrone Taxanes	Emesis in 10%–70% of patients
Minimal	Hormones Vinca alkaloids Bleomycin	Emesis in < 10% of patients

Akútna nauzea a vracanie

Emetic risk group	Antiemetics
High	Serotonin antagonist + dexamethasone + aprepitant
Anthracycline + Cyclophosphamide (AC)	Serotonin antagonist + dexamethasone + aprepitant
Moderate (other than AC)	Serotonin antagonist + dexamethasone
Low	Dexamethasone
Minimal	No routine prophylaxis

The Antiemetic Subcommittee of MASCC. Ann Oncol 2006;17:20-28.

ESMO Minimum Clinical Recommendations. Ann Oncol: in press.

Opozdená nauzea a vracanie

Emetic risk group	Antiemetics
High	Dexamethasone + aprepitant
Anthracycline + Cyclophosphamide (AC)	Aprepitant or dexamethasone
Moderate (other than AC)	Dexamethasone A serotonin antagonist may be used as an alternative
Low	No routine prophylaxis
Minimal	No routine prophylaxis

The Antiemetic Subcommittee of MASCC. Ann Oncol 2006;17:20-28.

ESMO Minimum Clinical Recommendations. Ann Oncol: in press.

Strata apetítu a hmotnosti

- väčšina chemoterapeutík spôsobuje rozličný stupeň anorexie
- môže byť ľahká, stredná alebo môže viesť ku kachexii
- strata chuti – prechodná avšak môže trvať aj niekoľko týždňov po ukončení terapie
- **nádorová KACHEXIA** (↑ katabolické faktory produkované nádorom alebo hostiteľom ako reakcia na nádor)
 - proteolýzu indukujúci faktor (PIF);
 - lipid mobilizujúci faktor (LMF)

Zmena chuti

- chemoterapeutiká môžu zmeniť chuť pacienta
- odpor k sladkej chuti
- odpor k horkej chuti
- odpor k paradajkám
- odpor k hovädziemu resp bravčovému mäsu
- kovová chuť v ústach
- chemotrapia môže meniť chuťové bunky v ústach
- týždne po chemoterapii – úprava

Stomatitída, ezofagitída

- mukozitída
- faryngitída
- ezofagitída
- suché a bledé ústa
- neskôr – červené d'asná, ústa – zápal
- 5-14 dní po chemoterapii
- prechodné

Obstipácia

- asi u 50% ľudí s nádormi
- opioidy, znížená telesná aktivita, diéta, znížený príjem tekutín, dehydratácia, depresie, chemoterapeutiká (vinca alkaloidy)

Hnačka

- sliznica žalúdka – rýchlo sa deliace bunky
- 5-FU, MTX, docetaxel, aktinomycín D
- radiácia zhoršuje diarheu
- dehydratácia, poruchy rovnováhy elektrolytov, malnutrícia !!!!!

Únavnosť

- často sa vyskytujúca
- slabosť, strata energie, pokles schopnosti pre fyzickú a psychickú prácu
- spomalené rozmýšľanie
- iná ako bežná únava

Poškodenie srdca

- daunorubicín, doxorubicín (10% ľudí)
- akútna, subchronická, chronická
- kontrola srdca pred aplikáciou a počas aplikácie liečiv
- voľné radikály

dexrazoxan

Zmeny NS

- CNS, periférne nervy
- zmeny krátko po terapii alebo po rokoch
- vinkristín – znížená citlivosť rúk, nôh, strnulosť, problémy v denných aktivitách (otvoriť zubnú pastu)
- dvojité videnie, zvýšený citlivosť na vône, strata sluchu, zvonenie v ušiach, depresie

Poškodenie pľúc

- bleomycín
- zvýšené riziko + radioterapia
- sťažené dýchanie, kašeľ, horúčka

Poškodenie reprodukčných orgánov

- prechodná alebo trvalá sterilita
- nepravidelná menštruácia
- zastavenie menštruácie
- zmeny libida
- predčasné klimaktérium
- muži – zníženie počtu žijúcich spermii
- ženy – strata ovulácie
- ženy nad 30 rokov – menej problémov
- gravidita !!!
- zníženie tvorby hlienu na penise a vo vagíne -
bolestivý styk

Poškodenie pečene

- ikterus
- bolesť v oblasti pečene
- MTX, ARA-C, cisplatina, cyklofosfamid
- väčšinou sa jedná o prechodné poškodenie

Obličky

- predchádzajúca nefropátia – riziko ↑
- cisplatina, MTX, ifosfamid
- bolesť chrbta, únavnosť, nauzea, vomitus, zmeny farby moča, edémy

Protinádorové chemoterapeutiká

1. **alkylačné látky** (*cyklofosfamid, cisplatina*)
2. **antimetabolity** (*metotrexát*)
3. **cytotoxické antibiotiká** (*antracyklíny*)
4. **inhibítory mitózy** (*vinkristín, taxány*)
5. **inhibítory topoizomeráz** (*topotekan, etopozid*)
6. **hormóny** (*kortikoidy, tamoxifén, flutamid*)
7. **enzýmy a iné chemoterapeutiká**
(*asparagináza, prokarbazín, hydroxyurea*)
8. **inhibítory PTK** (*imatinib*)
9. **monoklonálne protilátky**
(*rituximab, trastuzumab*)
10. **rádioaktívne izotopy** (^{131}I)

Protinádorové chemoterapeutiká

- **modulanciá biologickej odpovede**
(interferóny)
- **inhibítory CDK** *(olomoucín, roskovitín)*
- **inhibítory angiogenézy**
(bevacizumab, talidomid, endostatín)
- **fotoaktívne látky** *(porfyríny, hypericín)*

I. Alkylačné látky

- *cyklofosfamid*
- *deriváty platiny*
- *deriváty nitrozourey (lomustín, karmustín)*
- *estramustin*
- *melfalan*
- *chlorambucil*
- *busulfan*
- *dakarbazín*

Mechanizmus účinku

- tvorba karboniového iónu
- inter- alebo intra-ret'azcový **cross-linking**
- interferencia s transkripciou a replikáciou (S fáza a blok G2)
 - apoptóza

Alkylačné látky

NÚ

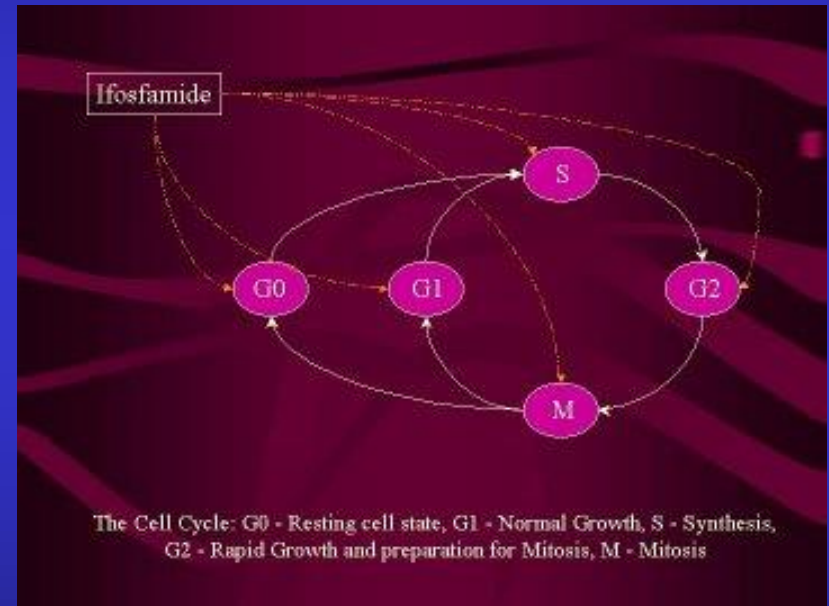
- myelosupresia
- GIT toxicita
- inhibícia gametogenézy
(sterilita-muži)
- sekundárne malignity
(akútne leukémie)



Cyklofosfamid

(dusíkatý iperit)

- najčastejšie používaný
- aj ako imunosupresívum
- aktivovaný metabolizmom (P-450)
- p.o., i.v, i.m.
- derivát **ifosfamid**



Cyklofosamid

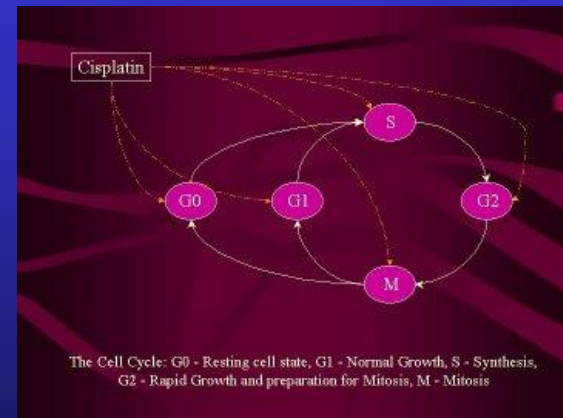
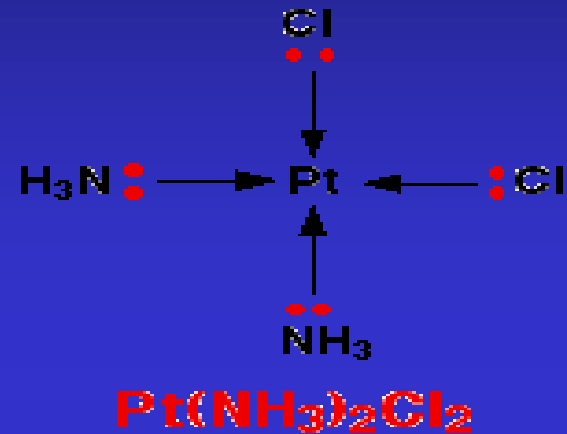
NÚ

- myelosupresia
- GIT toxicita
- hemoragická cystitída –
akroleín
⇓
N-acetylcyst., **mesna**

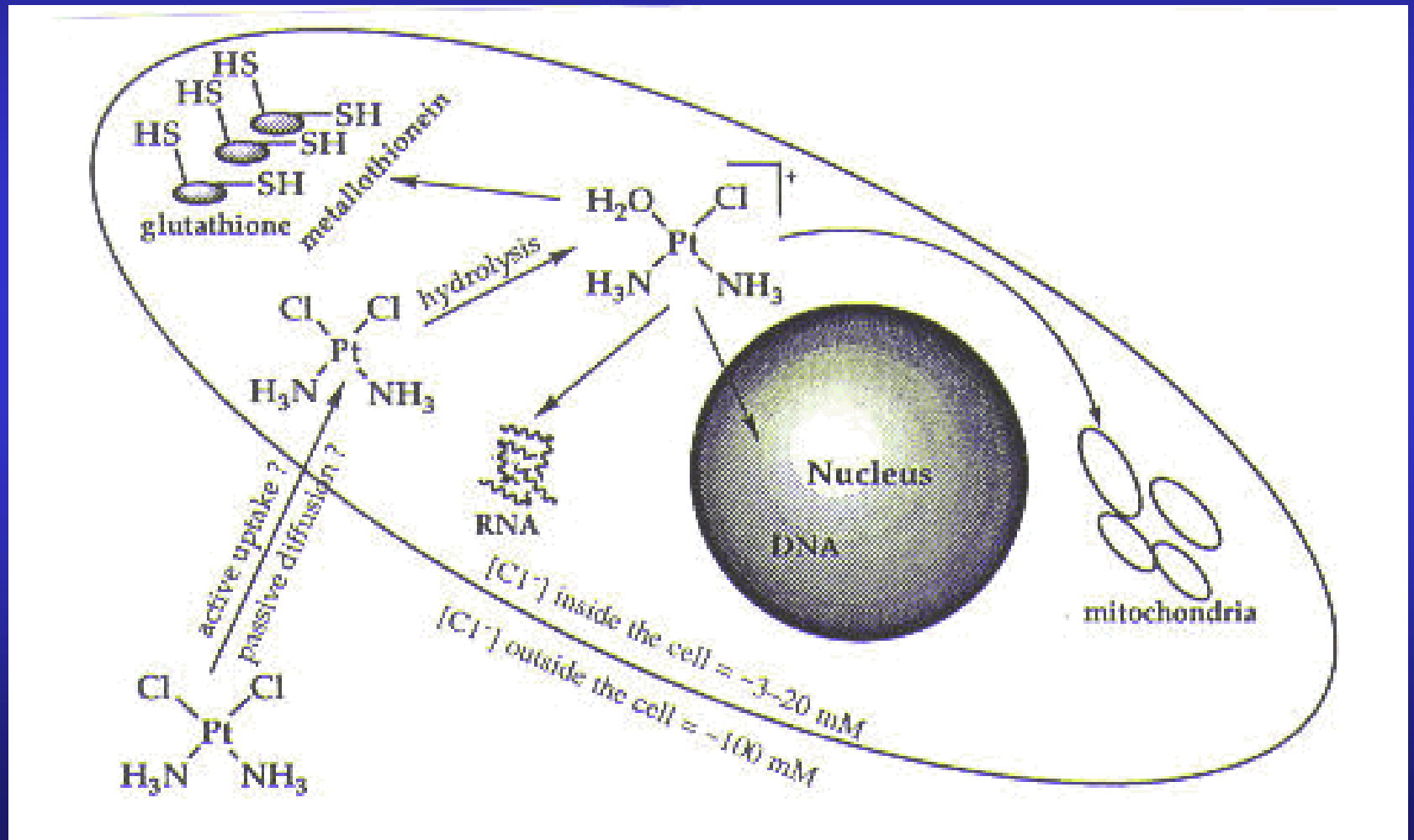


Cisplatina, karboplatina

- komplex platiny
2 chloridové ióny
2 amoniové skupiny
- cross-linking,
denaturácia DNA
- solídne tumory
testes a ovárií



Mechanismus účinku *cisplatin*



Cisplatina

Kinetika

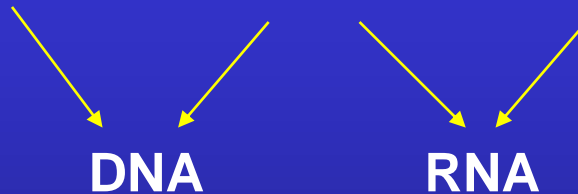
pomalá i.v. infúzia
(vo vode rozpustná)

NÚ

- myelosupresia
- GIT toxicita
- nefrotoxicita
- **emetogenita**
- strata sluchu
- neuropatie

II. Antimetabolity

- **Antagonisty folátov**
- **Deriváty pyrimidínov**
(tymín, cytozín, uracil)



- **Deriváty purínov**
(adenín, guanín)

Metotrexát

(antifolát)



Mechanismus účinku

- foláty – purínové nukleotidy – tymidilát – DNA
 - redukcia na FH_4
- DHFR - vysoká afinita pre FH_4 - **klúčový enzým**
 - prenos jednouhlíkatých skupín
- metylácia uracilu na 2-deoxyuridylát (DUMP) a tymidylát (DTMP)
 - syntéza DNA a purínov *de novo*

Metotrexát



Kinetika

- slabá liposolubilita
- p.o., i.v., i.m., i.t.
- folátový transport
(do bunky)
- polyglutamácia
(intracelulárne)
- vyššia afinita k DHFR
ako FH_2
- deplécia FH_4

NÚ

- myelosupresia, GIT,
pneumonitis,
nefrotoxicita
(precipitácia v tubuloch-
hydratácia)
- vysokodávkovaný –
následne kyselina
listová



Fluorouracil (5-FU)

(derivát pyrimidínu-uracilu)

Mechanizmus účinku

- interferencia so syntézou tymidylátu a DNA
- vznik fluorodeoxyuridínmonofosfátu (FDUMP)

Kinetika a indikácie

- aplikácia parenterálna
- najmä solídne tumory (GI)

NÚ

- poškodenie epitelu GIT
- myelotoxicita

Cytarabín



(derivát pyrimidínu-cytidínu)

Mechanizmus účinku

- analóg prirodzeného 2' deoxycytidínu
- fosforylácia v bunke
- inkorporácia do DNA a RNA
- inhibícia DNA polymerázy formou trifosfátu
- inhibícia replikácie a reparačných syntéz

Kinetika a indikácie

- s.c. (myelodysplastický syndróm), i.v., i.t.
- remisia AML, blast. zvrst CML, lymfómy, myelodysplast. sy

NÚ

- myelosupresia, GIT, nausea, vomitus

III. Cytotoxické ATB

- **Antracyklíny**

(daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín)

- **Aktinomycíny**

(aktinomycín D)

- **Bleomycíny**

- **Mitomycín**

- **Chromomycíny**

(chromomycín A₃, olivomycín)

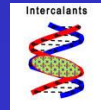


Daunorubicín

(antracyklín)

Mechanizmus účinku

- interkalačné ATB
- inhibícia topo II stabilizáciou komplexu topo-DNA



Kinetika

- i.v. infúzia
- metab. a exkrécia prevažne pečeňou

NÚ

Indikácie

- indukčná terapia ALL, AML, blast. trans. CML
- myelotoxicita
- kumulatívna kardiotoxita (voľné radikály)
- alopecia
- lokálna nekróza (pri extravazácii)

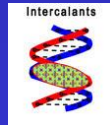


Doxorubicín

(antracyklín)

Mechanizmus účinku

- interkalačné ATB
- inhibícia topo II stabilizáciou komplexu topo-DNA
- podstatne širšie uplatnenie ako **dau**
- Hodgkin, NHL, myelóm, skoro všetky lokalizácie solídnych nádorov



- i.v. infúzia, intravezikálne

NÚ

- myelotoxicita
- kardiotoxicita (*dexrazoxan*)
- alopecia, mukozitídy, nekrózy v ústach a pri paravenózne aplikácii



Bleomycíny

(glykopeptidové ATB-rádiomimetikum)

- chelácia iónu Fe, interakcia s O₂
- superoxidové a hydroxylové radikály
- degradácia preformovanej DNA
- fragmentácia reťazca
- **rádiomimetický efekt**
- najúčinnnejšie v G₂ a M fáze, ale aj v G₀
- testikulárne nádory a malígne lymfómy
- orofaciálne nádory, ca vulvae, penisu, kože
- i.v., i.m.

NÚ

- triaška, horúčka
- pľúcna fibróza
- alergie, mukokutánne reakcie
- nízka hemat. tox.

IV. Inhibítory mitózy

- **Vinca alkaloidy**

(vinkristín, vinblastín, vinorelbín)

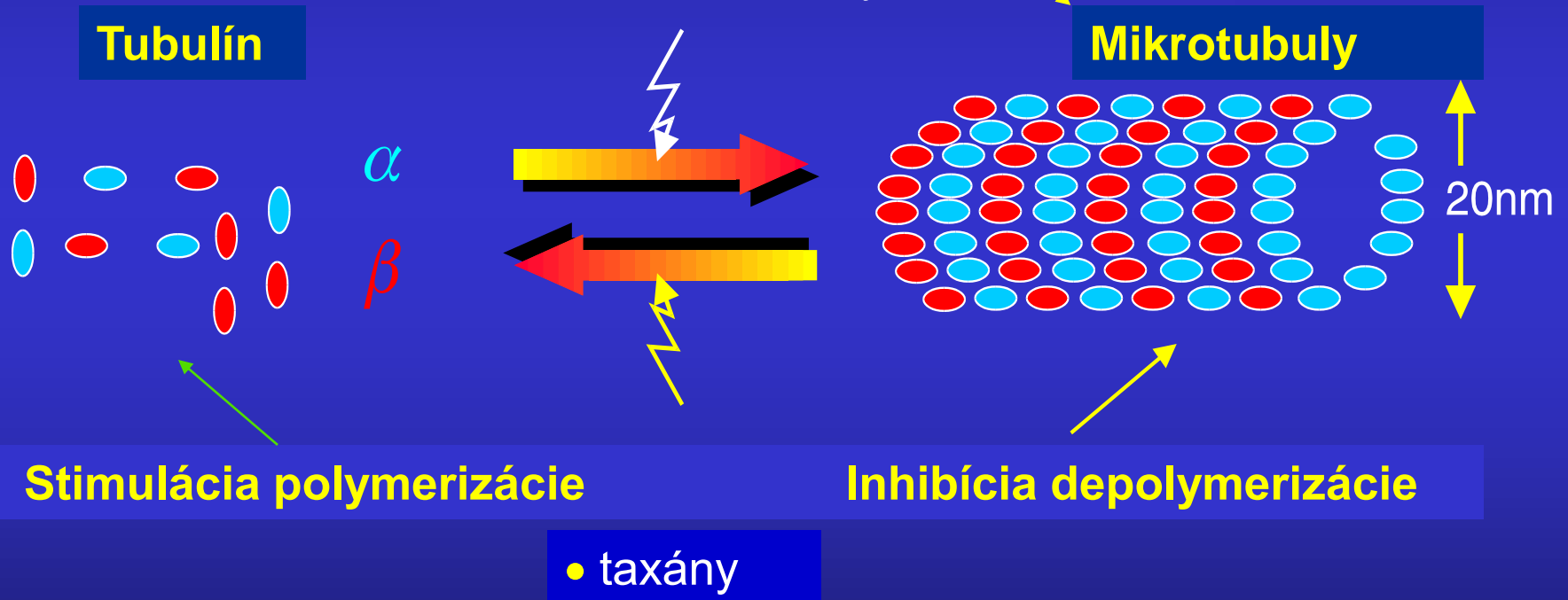
- **Taxány**

(paklitaxel, docetaxel)

Mechanizmus účinku

Inhibícia polymerizácie:

- kolchicín
- vinca alkaloidy



Vinkristín (vinblastín, vinorelbín)

(inhibítory mitózy)

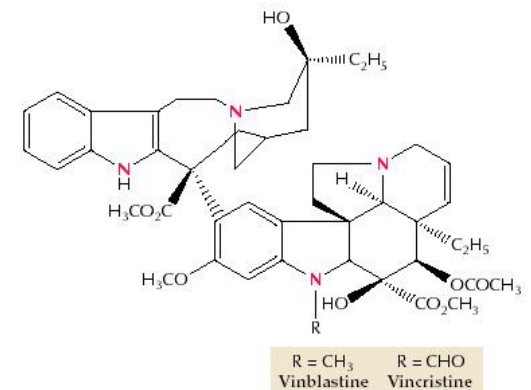


Mechanizmus účinku

- inhibícia polymerizácie tubulínu
- inhibícia tvorby mitotického vretienka
- účinné v G₂/M fáze

NÚ

- mierna myelosupresia (vinkristín)
- ↓ fagocytózy, chemotaxie leukocytov
- ↓ axonálny transport v neurónoch
- parestézie, neuromuskulárne abnormality



Vinkristín, vinblastín



Indikácie

Vinkristín

- akútne lymfoblastické a myeloblastické leukémie
- Hodgkinova choroba, nehodgkinovské lymfómy
- mnohopočetný myelóm
- súčasť kombinácií u niektorých solídnych nádorov

Vinblastín

- Hodgkinova choroba, nehodgkinovské lymfómy
- testikulárne nádory
- choriokarcinóm
- Grawitzov tumor



Paklitaxel, docetaxel

(inhibítory mitózy)

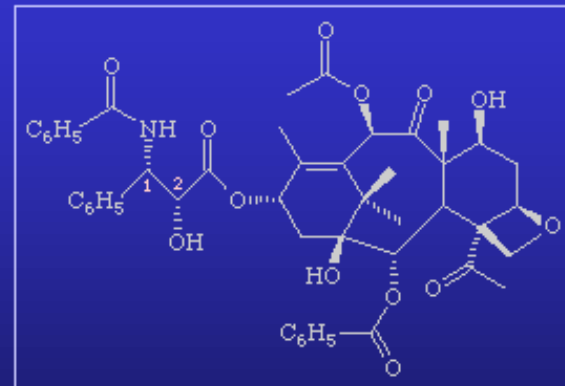
Mechanizmus účinku

- stabilizácia mikrotubulov
- výsledný efekt ako vinca alkaloidy



Kinetika

- veľmi zle rozpustné vo vode
- len i.v. infúzia





Paklitaxel, docetaxel

NÚ

- **myelosupresia**
- **neurotoxicita**
- **hypersenzitivita**
(premedikácia steroidmi
a antihistaminikami)

Indikácie

- **metastázujúce nádory
mliečnej žľazy**
- **pokročilé nádory ovárií**
- **NSCLC**
- **Kaposiho sarkóm
(AIDS)**

V. Inhibitory topoizomeráz

- **Inhibitory topo I**
(topotekan, irinotekan)
- **Inhibitory topo II**
(etopozid, tenipozid)



Topotekan (irinotekan)

(inhibítory topo I)

Mechanizmus účinku

- inhibícia topo I
- jej hladiny sú ↑ počas celého bunkového cyklu

NÚ

- hnačka, reverzibilná myelosupresia
- relatívne slabo toxické

Indikácie

- metastázujúce nádory ovárií v prípade zlyhania terapie prvej voľby (*topotekan*)
- pokročilý kolorektálny ca (*irinotekan*)

Etopozid (tenipozid)

(inhibítory topo II)



Mechanizmus účinku

- inhibícia mitochondriálnych funkcií a transport nukleozidov
 - inhibícia topoizomerázy II
- NÚ**
- nausea, vomitus
 - myelosupresia, alopecia

Indikácie

- solídne tumory (pľúc-SCLC, testikulárne, trofoblastu, ovárií, močový mechúr)
- maligne lymfómy, akútne nelymfatické leukémie

VI. Hormóny

- **Glukokortikoidy**
(prednizolón, dexametazón)

- **Antihormóny**
(tamoxifén, flutamid)

Tamoxifén (toremifén)



Mechanizmus účinku

- nesteroidný antiestrogén
- inhibuje väzbu estradiolu na receptory (prsník)

antagonista v mliečnej žľaze
(ER+ nádory prsníka)

agonista v kostiach
(prevencia osteoporózy)

parciálny agonista v endometriu
(riziko karcinómu endometria)

Indikácie

- p.o. aplikácia u karcinómov prsníka s pozitívnymi estrogénnymi receptormi

NÚ

- metrorágie
- tromboflebitídy
- návaly tepla
- alopecia
- estrogénový efekt v endometriu

Flutamid

- syntetický, nesteroidný **antiandrogén**
- uvedený do klinickej praxe v 1975
- primárne na liečbu **karcinómu prostaty**
- **hyperandrogenizmus** u žien (ako napr. polycystický ovariálny syndróm & hirsutizmus)
- indukuje gynekomastiu, sexuálne poruchy, zriedkavo závažné (niekedy fatálne) poškodenia pečene, návaly, GI poruchy (diarhea, nausea, vracanie), mentálne/náladové zmeny (depresia, anxieta, nervozita)

Anastrozol

- nesteroidný inhibítor **aromatázy**
- inhibuje syntézu estrogénu (konverzia androgénov estrogény) v **periférnych tkanivách** (extra-gonadálna)
- liečba **karcinómu prsníka** po chirurgii, ako aj pri metastázach u pre- & post-menopauzálnych žien
- osteopénia... (ako najzávažnejší vedľajší účinok)

VII. Enzýmy a iné chemoterapeutiká

- **Enzým**
(asparagináza)
- **Iné chemoterapeutiká**
(prokarbazín, hydroxyurea)



Asparagináza

(enzým)

Mechanizmus účinku, kinetika, indikácie

- štiepi asparagín, vhodná u malignít kde bunky stratili schopnosť jeho syntézy
- i.m., i.v. pri ALL

NÚ

- slabá myelosupresia, GIT toxicita a alopecia
- nausea, vomitus, depresia CNS, anafylaxia, hepatotoxicita

VIII. Inhibítory tyrozín kináz

- malé molekuly, inhibítory TK
- spôsob účinku: modulácia signalizácie rastových faktorov

Mechanizmus účinku:

- **súťažia o väzbové miesto s ATP** na katalytickej doméne TK
- alebo substrátu
- alebo sa viažu na miesto mimo aktívneho miesta s následnou konformačnou zmenou



Imatinib mesylát

Mechanizmus účinku, kinetika, indikácie

- inhibícia PTK
- ↓ prenosu fosfátových skupín z ATP a fosforylácie tyrozínových zbytkov substrátových proteínov
- znemožnenie prenosu transdukčných signálov
- p.o. aplikácia v liečbe CML a GIST

NÚ

- nausea, vracanie, hnačka
- edémy, bolesti hlavy a svalov
- neutropénia a trombocytópénia

Sorafenib

- nízkomolekulový inhibítor viacerých proteín TK

Indikovaný pri:

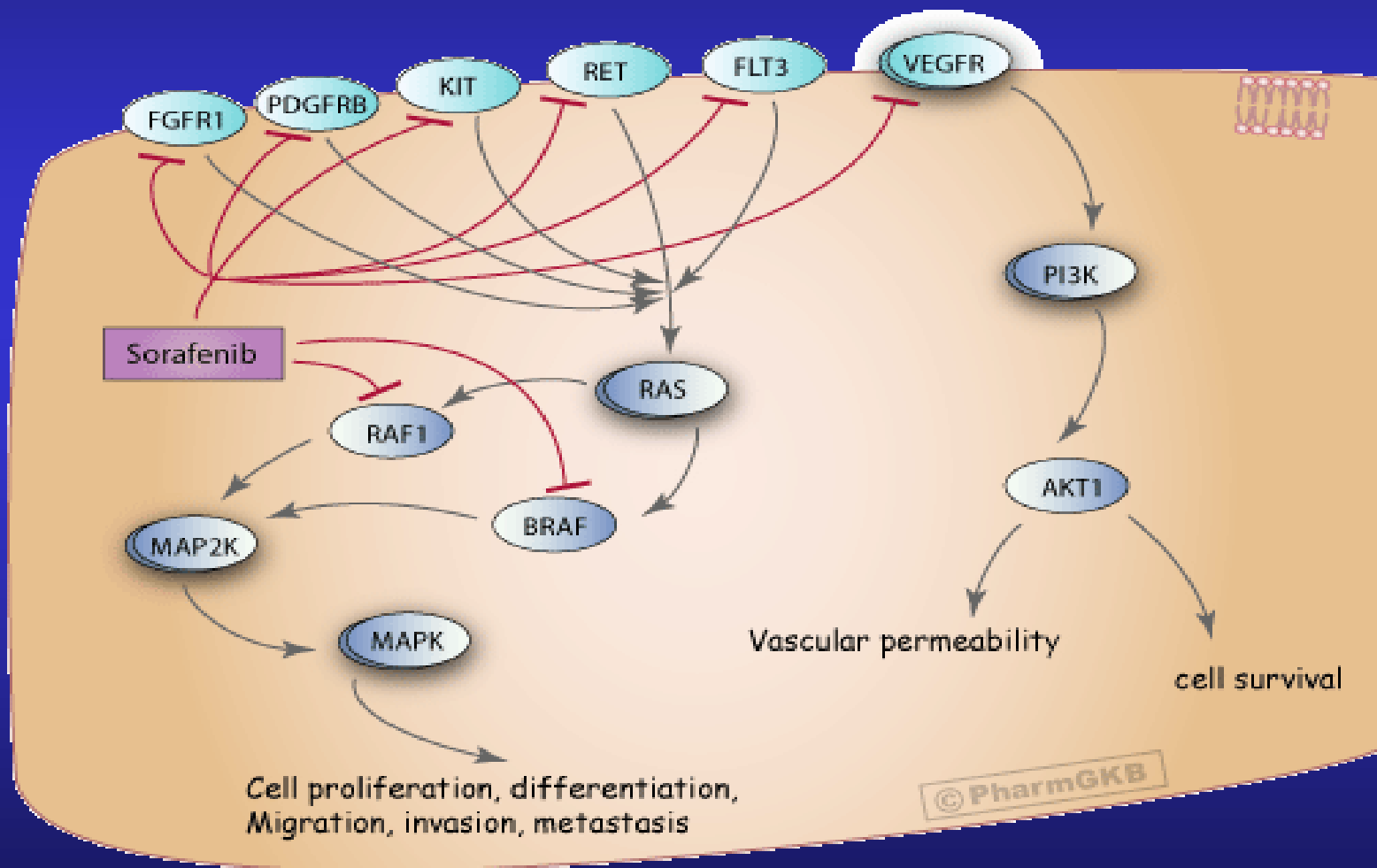
- pokročilý **RCC**
- **hepatocelulárny** karcinóm
- na ^{131}I resistantný pokročilý **tyroidálny** karcinóm

NÚ (> 10% veľmi časté):

- lymfopénia, hypofosfatémia, krvácanie, hypertenzia, hnačka, rash, alopecia, akrálny erytém, svrbenie, \uparrow amylázy & lipázy, únava...

Sorafenib

Mechanizmus účinku



Použitie TKI liečbe nádorov (príklady)

TKI	Produkt	Cieľ	Indikácia
<i>imatinib</i>	Glivec	BCR-Abl TKI	Ph ⁺ CML, GIST
<i>gefitinib</i>	Iressa	EGFR TKI	NSCLC
<i>erlotinib</i>	Tarceva	EGFR TKI	NSCLC
<i>sorafenib</i>	Nexavar	VEGFR, PDGFR, RAF serín/treonínkinázy (v RAF/MEK/ERK transdukcii)	karcinóm renálnych bb (RCC)
<i>sunitinib</i>	Sutent	VEGFR, PDGFR, c-Kit (okrem ďalších kináz)	pancreatické neuroendokrinné nádory, RCC, GIST

IX. Monoklonálne protilátky

(*rituximab, trastuzumab*)



Rituximab

- monoklonálna protilátka pre výhradne i.v. aplikáciu indikovaná v terapii lymfómov

Trastuzumab

- monoklonálna protilátka pre výhradne i.v. aplikáciu indikovaná v terapii HER2 Neu pozitívnych ca prsníka

NÚ

- pseudochrípkový sy.
- horúčka
- bolesti hlavy, hrudníka, brucha, svalov a kĺbov
- nauzea, vracanie, hnačka a exantém

Bevacizumab

Anti-VEGF MAb (len pre i.v. aplikáciu)

- liečba **metastatickeho kolorektálneho, renálneho, ovariálneho, cervikálneho, NSLC, glioblastómu**

Potenciálny mechanizmus:

- inhibícia rastu nových ciev
- regresia novo vytváranej nádorovej vaskulatúry
- narušenie vaskulárnej funkcie & prietoku krvi nádorom
- priamy účinok na nádorové bb

NÚ zahŕňajú:

- **GI perforácia, vážne krvácanie, ↓ hojenie rán**
- **vysoký TK, renálne & KVS problémy...**



X. Rádioaktívne izotopy

(^{131}I)

Kinetika, indikácie

- jodid sodný ^{131}I – p.o. terapia funkčného metastatického papilárneho alebo folikulárneho karcinómu štítnej žľazy

NÚ

- hypotyroidizmus
- radiačná tyreoiditída, gastritída, sialoadenitída

Iné chemoterapeutiká

Prokarbazín



- inhibícia DNA a RNA syntézy
- Hodgkin, NHL, myelóm, nádory mozgu
- významné interakcie s:
 - **alkoholom** (disulfiram-like)
 - **inhibítormi CNS**
 - **sympatomimetikami** (hypertenzia - ↓ MAO)

Hydroxyurea



- **inhibítor ribonukleotidreduktázy** (inhibícia konverzie ribonukleotidov na deoxyribonukleotidy)
- **CML, primárna polycytémia, myeloproliferačné sy**
- myelosupresia, náhla cytolyza ⇒ ↑ kys. moč.



Fludarabín

(derivát purínu-adenínu)

- **metabolizovaný na trifosfát**
- **inhibícia syntézy DNA (ako cytarabín)**
 - **CLL, NHL, mycosis fungoides**
 - **myelosupresia**

Azatioprín a alopurinol

- **prekurzor merkaptopurínu a inhibítor xantínoxidázy**
 - **imunosupresíva**

