


Principy protinádorové chemoterapie

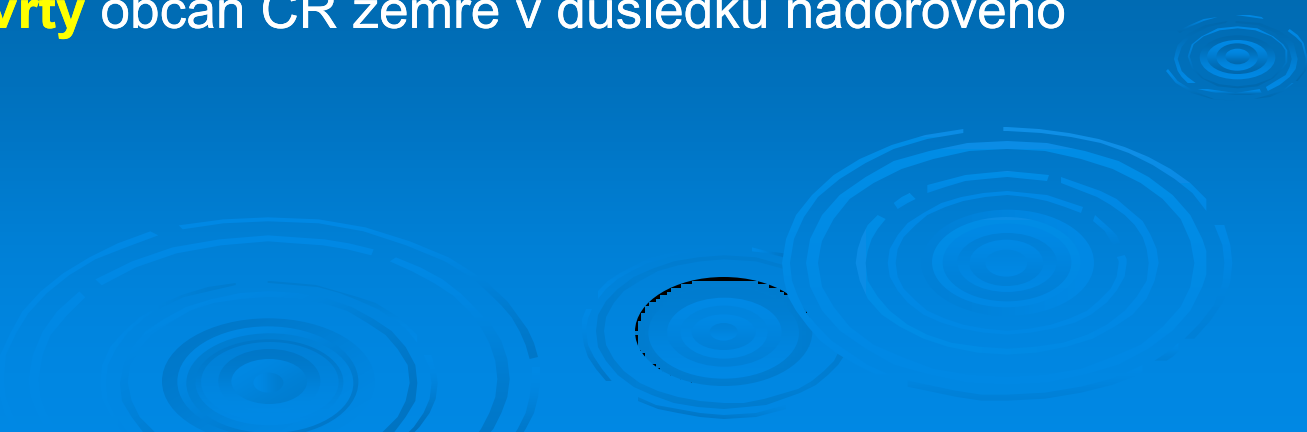
Iva Tomášková



EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ

✓ ČR

- počet obyvatel 10 300 000
 - střední délka života: muži 74 let, ženy 79 let
 - mortalita – celkem 115 000
-
- ✓ **Každý třetí** občan ČR v průběhu svého života onemocní některým z nádorových onemocnění

 - ✓ Téměř **každý čtvrtý** občan ČR zemře v důsledku nádorového onemocnění
- 

EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ

Nejčastější solidní nádory u českých mužů - 2005:

- 1. nádory prostaty (5 000)
- 2. nádory tlustého střeva a rektu (4 500)
- 3. plicní nádory (4 700)
- 4. nádory močového měchýře (2 000)
- 5. nádory ledvin (2000)
- 6. nádory žaludku
- 7. nádory slinivky
- 8. melanomy (typ nádorů kůže)
- 9. nádory hrtanu
- 10. nádory jater

EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ

Nejčastější solidní nádory u českých žen - 2005:

- 1. nádory prsu (5 800)
- 2. nádory tlustého střeva a rektu (3 300)
- 3. nádory těla děložního (1 800)
- 4. plicní nádory (1 700)
- 5. nádory vaječníků (1 300)
- 6. nádory hrdla děložního
- 7. nádory žaludku
- 8. nádory ledvin
- 9. nádory žlučníku
- 10. melanomy

JAK VZNIKÁ ZHOUBNÝ NÁDOR ?



Kancerogeneze

- ✓ **Kancerogeneze** = proces vzniku a vývoje zhoubného nádoru
- ✓ Na začátku tohoto procesu dochází ke vzniku genetické poruchy (**MUTACE**), ke které se postupně přidávají další změny, jenž vedou k poruše funkce buňky a k jejímu „osamostatnění se“ od regulačních signálů organismu.
- ✓ **Život nádorové buňky se následně soustředí na dva základní pochody: získat energii a množit se**



Kancerogeneze

- KANCEROGENY → MUTACE → KANCEROGENEZE
 - FYZIKÁLNÍ, CHEMICKÉ, BIOLOGICKÉ

- **FYZIKÁLNÍ FAKTORY**

- **IONIZUJÍCÍ A UV ZÁŘENÍ**

- ionizující záření /RTG pracoviště, uranové doly, jaderné katastrofy/
 - ultrafialové záření
 - poškození /zlomy/ DNA

- **OSTATNÍ** /azbest, lokální tepelné změny, chronické dráždění/

Kancerogeneze

- **CHEMICKÉ FAKTORY**

- 1775 Percival Pott popsal zvýšený výskyt karcinomů skrota u kominíků

- **ZEVNÍ PROSTŘEDÍ**

- aromatické uhlovodíky (benzen, toluen, benzpyren)
- aromatické aminy a azosloučeniny (naftylamin)
- nitrosloučeniny (nitrosaminy)
- různé léky (alkylační cytostatika)
- **přírodní látky (aflatoxin B)**
- anorganické látky (sloučeniny arsenu, chromu)

- **VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ**

- některé steroidní hormony jsou kokarcinogeny (nemají mutagenní účinek, potencují kancerogenezi)
 - estrogeny, androgeny

Kancerogeneze

- **BIOLOGICKÉ FAKTORY / VIRY**

Skupina	Virus	Typ nádoru	Nenádorové onemocnění
RNA viry			
Retro	HTLV-I HTLV-II HIV-I, HIV-II	T-leukémie dospělých T-trichocelulární leukémie Kaposiho sarkom imunoblastický sarkom	AIDS
Pesti	HCV	hepatocelulární karcinom	hepatitis C
DNA viry			
Papova	HPV	karcinom čípku (HPV 16,18) spinalom (HPV 3)	condylomata accuminata (HPV 6,11)
Herpes	EB virus HH-8	Burkittův nádor imunoblastický lymfom Hodgkinova choroba? nazofaryngeální karcinom Kaposiho sarkom	infekční mononukleóza
Hepadna	HBV	hepatocelulární karcinom	hepatitis B

(*)

Kancerogeneze

DĚDIČNÉ FAKTORY

- přibližně **10 % nádorů vzniká na základě vrozených predispozic** (tj. přenosu mutovaného genu z rodičů na potomky)
- karcinom prsu – 13% **BRCA1 a BRCA2 mutace**
- syndromy mnohočetných polypóz tlustého střeva (FAP syndrom) → kolorektální karcinom - 5%
- syndrom dysplastických névů
- Li-Fraumeniho syndrom
- nádory žaludku a další

Kancerogeneze

Nádorová buňka:

- získává schopnost neomezeného a nekontrolovatelného dělení (množení)
- ztrácí schopnost navodit svůj vlastní zánik (apoptózu)

Druhy nádorů

- **karcinomy**: tumory epiteliálních buněk kůže a vnitřních orgánů (90% případů)
- **sarkomy**: tumory svalů, kostí, chrupavek, tukové tkáně (vzácné)
- **leukémie**: nádory vycházející z bílých krvinek a jejich prekursorů
- **lymfomy**: nádory lymfatické tkáně
- **myelom**: nádor odvozený od B lymfocytů

Historické souvislosti

- začátek 20. století: onemocnění invazivním tumorem (karcinomy, sarkomy, krevní nádory) přežívá méně než 10% nemocných
- na konci 20. století: přežívá více než 50%. Je to důsledek pokroku v diagnostice (včasné zahájení léčby) a terapii (především v chemoterapii cytostatiky a podpůrné léčbě)
 - akutní lymfoblastická leukémie u dětí: vyléčeno více než 80 % nemocných
 - Hodgkinova nemoc: vyléčeno více než 90%
 - Nádory s velmi nízkým přežíváním (pankreas 4%, játra 7%, glioblastom 5%, nemalobuněčný ca. plic 15%)

Postavení chemoterapie v léčbě nádorů

- u 66% nemocných je dg. stanovena ve stadiu lokalizovaného tumoru
 - 33% je vyléčeno lokálními metodami (chirurgie, ozařování)
 - u 33% jsou tyto metody nedostačující a musí být zařazena chemoterapie, která významně ovlivňuje výsledek léčby
- 34% nemocných má pokročilé metastazující onemocnění
 - chemoterapie má většinou paliativní účinek
 - vyléčení je málo pravděpodobné (5 %)

Citlivost nádoru na chemoterapii

- vysoká citlivost: vysoká pravděpodobnost kurativního účinku chemoterapie – akutní lymfoblastická leukémie u dětí, Hodgkinova choroba, karcinom varlat, ovariální karcinom, Wilmsův tumor ledviny u dětí, Ewingův sarkom aj.
- střední citlivost: chemoterapie indukuje ve vyšším procentu remisi onemocnění a významně prodlužuje život – akutní myeloblastická leukémie dospělých, mnohočetný myelom, lymfocytární lymfom, neuroblastom, karcinom prostaty, prsu, endometria, osteosarkom, karcinom prsu, kolorektální karcinom,
- nízká citlivost: paliativní chemoterapie - ca. pankreatu, žlučníku, Grawitzův nádor a další

Patogeneze rakoviny

- mutace genů řídících buněčnou proliferaci a programovanou buněčnou smrt
 - vrozené mutace predisponující jedince ke vzniku rakoviny
 - získané mutace
- další faktory
 - chemické karcinogeny
 - onkogenní viry (nejčastěji retroviry)
 - různé formy záření (nejčastěji rakovina kůže)
 - jiné faktory na straně organismu (životní styl...

Odlišnosti nádorové buňky

- nekontrolovaná proliferace
- dediferenciace a ztráta funkce
- nesmrtelnost (nádorové buňky se nedělí jen po omezený počet generací jako normální buňky)
- invazivnost nádoru
- tvorba metastáz

Protinádorová chemoterapie

- Většina cytostatik poškozuje DNA nebo jinak inhibuje buněčnou proliferaci.
- Klasická cytostastika přímo neovlivňují další vlastnosti buněk nádoru (dediferenciace a ztráta funkce, invazivnost nádoru, schopnost metastazovat)
- Cíl chemoterapie: optimální farmakoterapeutický účinek tj. dlouhodobá kompletní remise při minimálních nežádoucích účincích a za současné prevence vývoje rezistence nádoru.
- Realita: snaha o maximální terapeutický účinek při ještě únosné toxicitě.

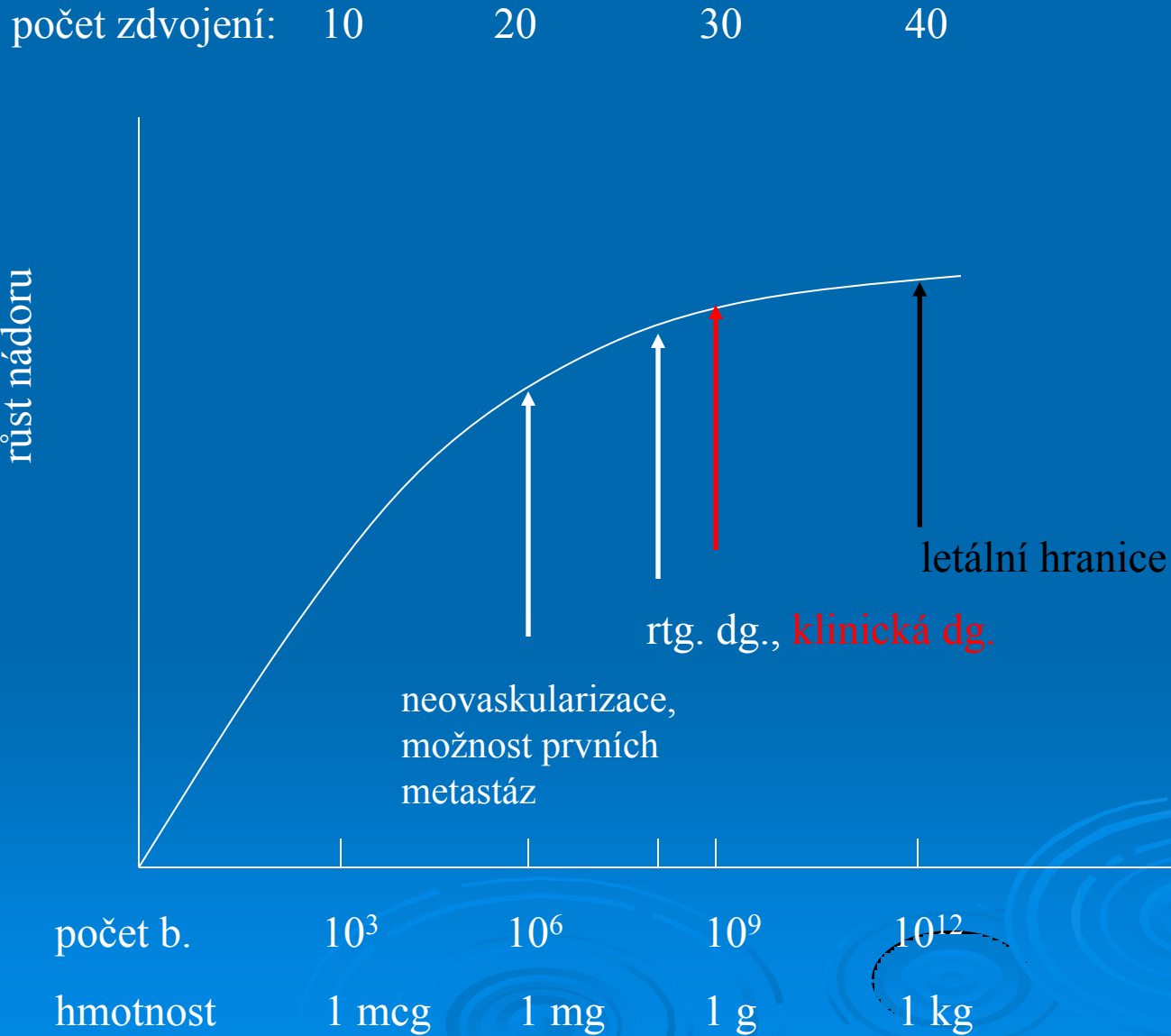
Selektivita účinku cytostatika

- selektivita ve smyslu cytotoxického účinku na buňky maligní (terapeutický účinek) a zdravé (nežádoucí účinek)
- nádorové buňky jsou odvozeny od buněk vlastního organismu a docílit selektivitu cytotoxického účinku podobnou jako při antimikrobiální chemoterapii je nemožné
- cytostatika narušují schopnost buněčného dělení a poškozují tak nejen buňky nádorové, ale i zdravé, především rychle se dělící buňky
- NÚ:
 - kostní dřeň (anémie, únava, krvácení, infekce)
 - buňky vlasových folikulů (alopecie)
 - GIT: střevo, ústní dutina (orální a intestinální ulcerace, průjem)
 - gonády (menstruační poruchy, porucha spermatogeneze, sterilita)
 - nevolnost, zvracení, nechutenství
 - mutageneze, karcinogeneze, teratogeneze,
 - kardiotoxicita, nefrotoxicita, hepatotoxicita, pneumotoxicita a další

Citlivost nádorových buněk na chemoterapii

- Citlivost nádorových buněk na cytostatikum je dána:
 - místem zásahu cytostatika v cyklu buněčného dělení
 - fází buněčného cyklu, ve které se většina nádorových buněk nachází
 - růstovou frakcí nádoru = poměr proliferujících a neproliferujících (klidové buňky G_0 + buňky bez schopnosti růstu) buněk nádoru
 - přirozenou rezistencí nádorových buněk vůči chemoterapii
 - schopností vyvinout rezistenci při opakované expozici (získaná rezistence)

Růst nádoru



Rezistence nádorových buněk

- primární rezistence (opak = přirozená citlivost nádoru vůči cytostatikům)
- sekundární rezistence - získaná při opakované expozici léku
 - mnohočetná – současně proti několika cytostatikům s odlišným mechanismem účinku

TRADIČNÍ PROTINÁDOROVÁ FARMAKOTERAPIE

- Cytostatika
- Hormonální léčba
- Imunoterapie

NOVĚJŠÍ PŘÍSTUPY

- Cílená „biologická“ léčba

Principy protinádorové chemoterapie

- **agresivní (útočná) vysokodávková chemoterapie:**
 - limitující faktor je cytotoxicita vůči normálním buňkám
 - cykly chemoterapie – opakování chemoterapie s vhodně zvolenými intervaly pro regeneraci normálních buněk

- **snižování NÚ podpůrnopu terapií:**
 - hematotoxicita (suprese kostní dřeně): transplantace autologních kmenových buněk, hematopoetické růstové faktory
 - léčba nevolnosti a zvracení, průjmu, udržování dobrého nutričního stavu,

Principy protinádorové chemoterapie

- kombinace s jiným druhem terapie (chirurgie, ozařování)
 - adjuvantní chemoterapie – po lokální léčbě (likvidace zbytkové populace buněk nádoru)
 - neoadjuvantní chemoterapie – před lokální léčbou (snížení masy nádoru před operací)
- kombinace cytostatik s různým mechanismem účinku a toxicitou
 - dávku limitující toxicita musí být odlišného druhu




Specifika léčby cytostatiky

Dávkování, aplikační cesty a kombinace

- často v mg/povrch těla
- většinou i.v., ale i p.o., s.c., i.a.
- použití arteriálních portů, perkutánních katetrů nebo implantovaných portů
- dlouhodobé kontinuální infuze
- kombinace = prevence rezistence, potenciace účinku

Resistance na cytostatika

- Sekundární resistance
 - Primární resistance
 - Multigrug resistance (MDG)
- 
- A decorative graphic in the bottom right corner of the slide, consisting of several concentric circles of varying sizes and colors (light blue, white, and dark blue) that resemble ripples on water.

Sekundární malignita

- vliv mutagenních vlastností
- většinou po léčbě alkylačními cytostatiky
- nejčastěji do 10 let od chemoterapie, může se objevit i později

CYTOSTATIKA - mechanismus účinku

Místa působení:

- Poškození struktury hotových nukleových kyselin
- Antimetabolity - zásah na úrovni syntézy DNA
- Inhibice enzymů topoizomerázy
- Alterace na úrovni mikrotubulů
- Porucha syntézy proteinů

HORMONOTERAPIE

Androgeny

Antiandrogeny

Estrogeny

Antiestrogeny

Gestageny

Inhibitory gonadoliberinu

Inhibitory aromatáz

Glukokortikoidy

Octreotid

Estramustin, prednimustin

IMUNOTERAPIE

- aplikace interferonů a interleukinu
- interferon alfa 2a nebo 2b
- interleukin 2

- antiproliferativní účinek, imunomodulační efekt
- CA ledvin, melanom, moč. měchýře, leukémie, lymfomy, myelom
- v poslední době velký rozvoj nové imunoterapie

Vakcíny

- v organismu indukují tvorbu specifických protilátek proti cílovým strukturám (receptor, onkovir)

**vakcína proti lidskému papilomaviru
(SILGARD, GARDASIL, CERVARIX)**

Nežádoucí účinky cytostatik - časné

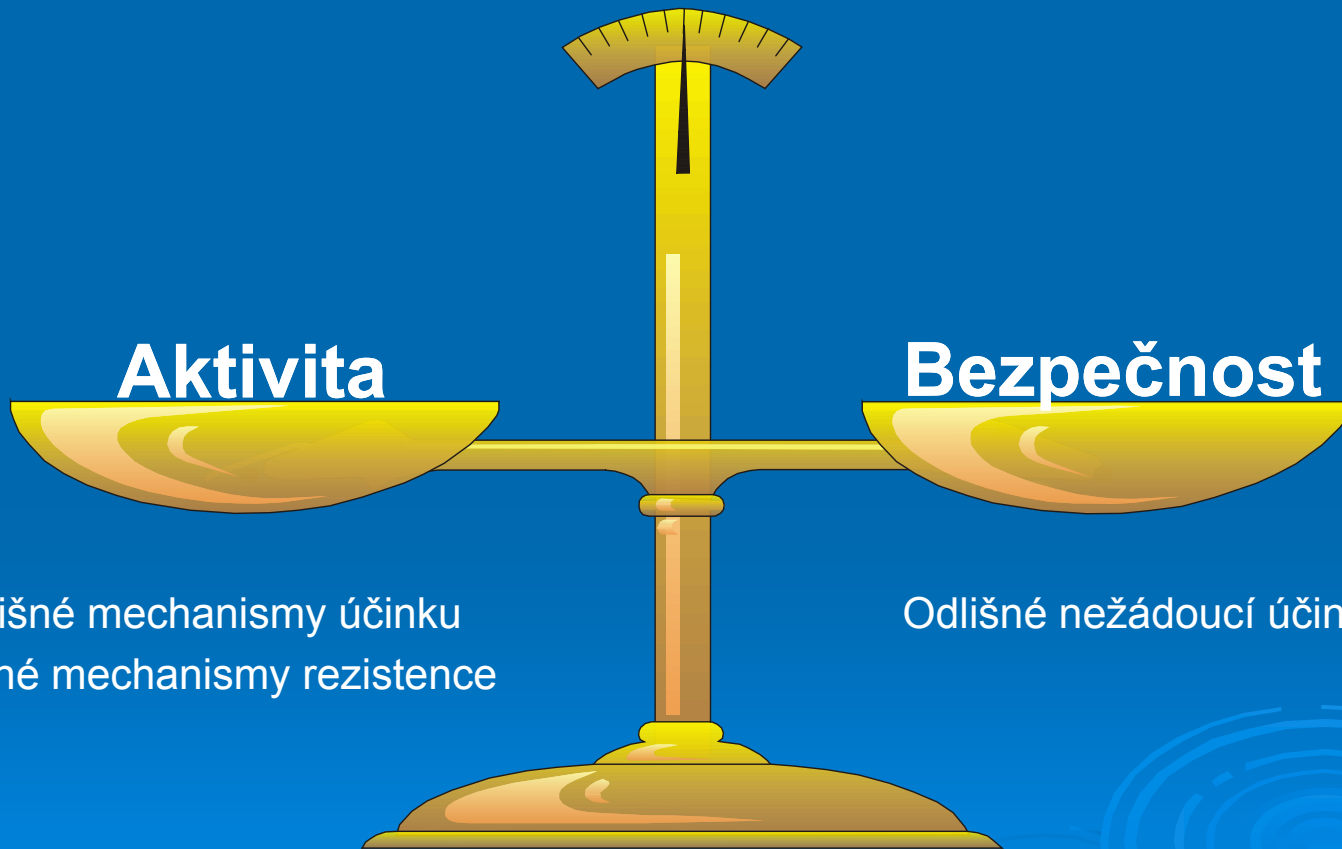
- nauzea, vomitus
- pocení
- horečka
- alergická reakce

Nežádoucí účinky cytostatik – pozdní

- myelotoxicita
- GIT toxicita
- lokální toxicita
- alopecie
- reprodukční toxicita

Cílená léčba

Zvýšení efektivity



Odlišné mechanismy účinku
Odlišné mechanismy rezistence

Odlišné nežádoucí účinky

Principy fungování cílené léčby

1. **Zneškodnění signálu před navázáním na receptor** (např. bevacizumab)
2. **Vytěsnění signálu z receptoru protilátkou** (např. cetuximab)
3. **Zneškodnění vnitrobuněčného přenosu signálu** (např. lapatinib, sunitinib, sorafenib...)

Některé současné možnosti použití cílené léčby u solidních nádorů

- Karcinom prsu
 - **trastuzumab, bevacizumab, lapatinib**
- Karcinom tlustého střeva a konečníku
 - **bevacizumab, cetuximab, panitumumab**
- Nematobuněčný karcinom plic
 - **erlotinib , bevacizumab, cetuximab**
- Karcinom ledviny
 - **sunitinib, sorafenib, bevacizumab, temsirolimus, everolimus**
- GIST
 - **imatinib, sunitinib**
- Karcinom slinivky
 - **erlotinib**
- Karcinomy hlavy a krku
 - **cetuximab**
- Hepatocelulární karcinom
 - **sorafenib**

Cílená (biologická) léčba je moderní forma účinné protinádorové léčby

- **Dobrá tolerance**
- **Odlišný profil toxicity**
- **Finanční náročnost**
- **Budoucnost protinádorové léčby**