


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 rekta (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.

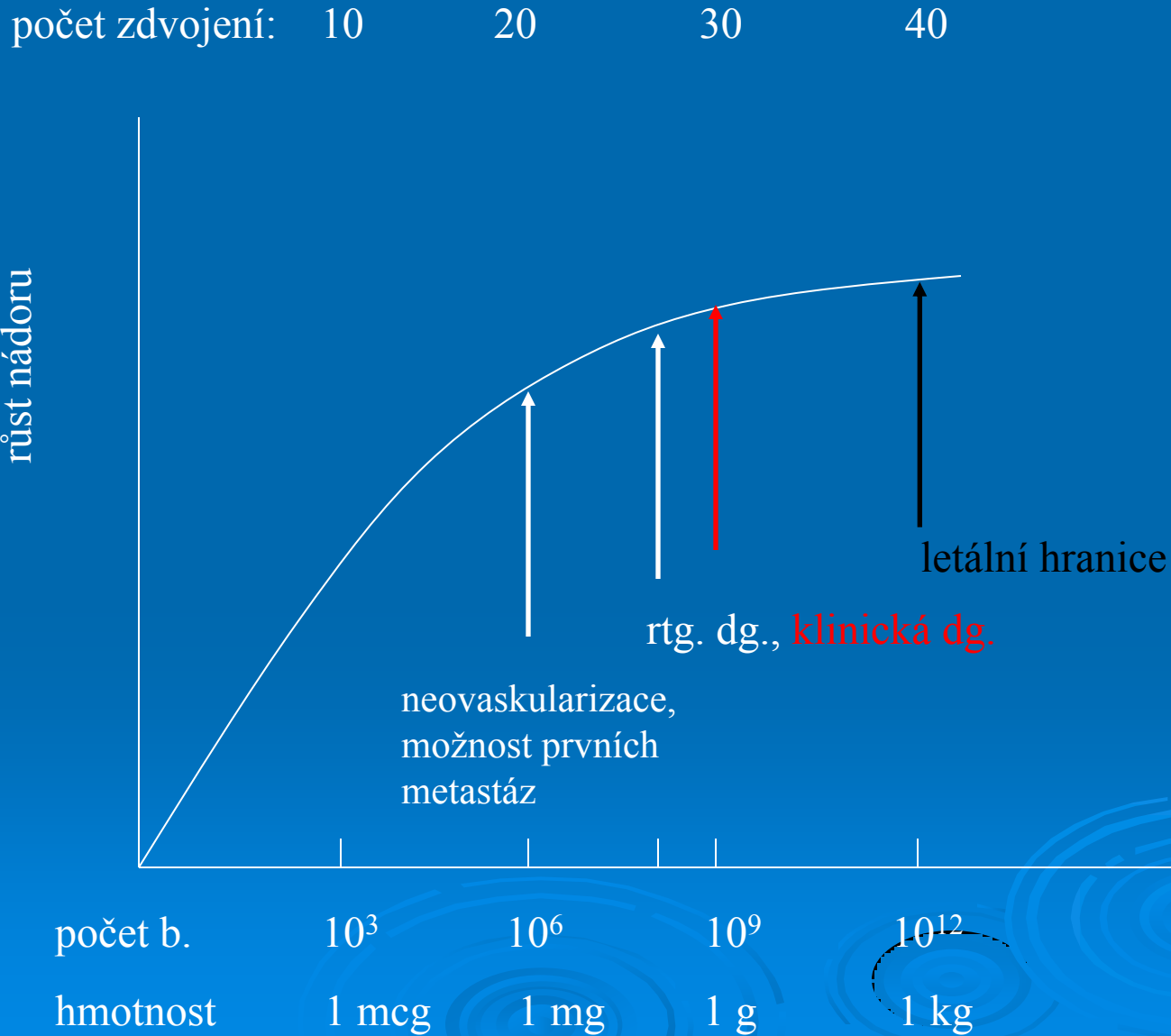
Selektivita účinku cytostatika

- 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)
- 

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

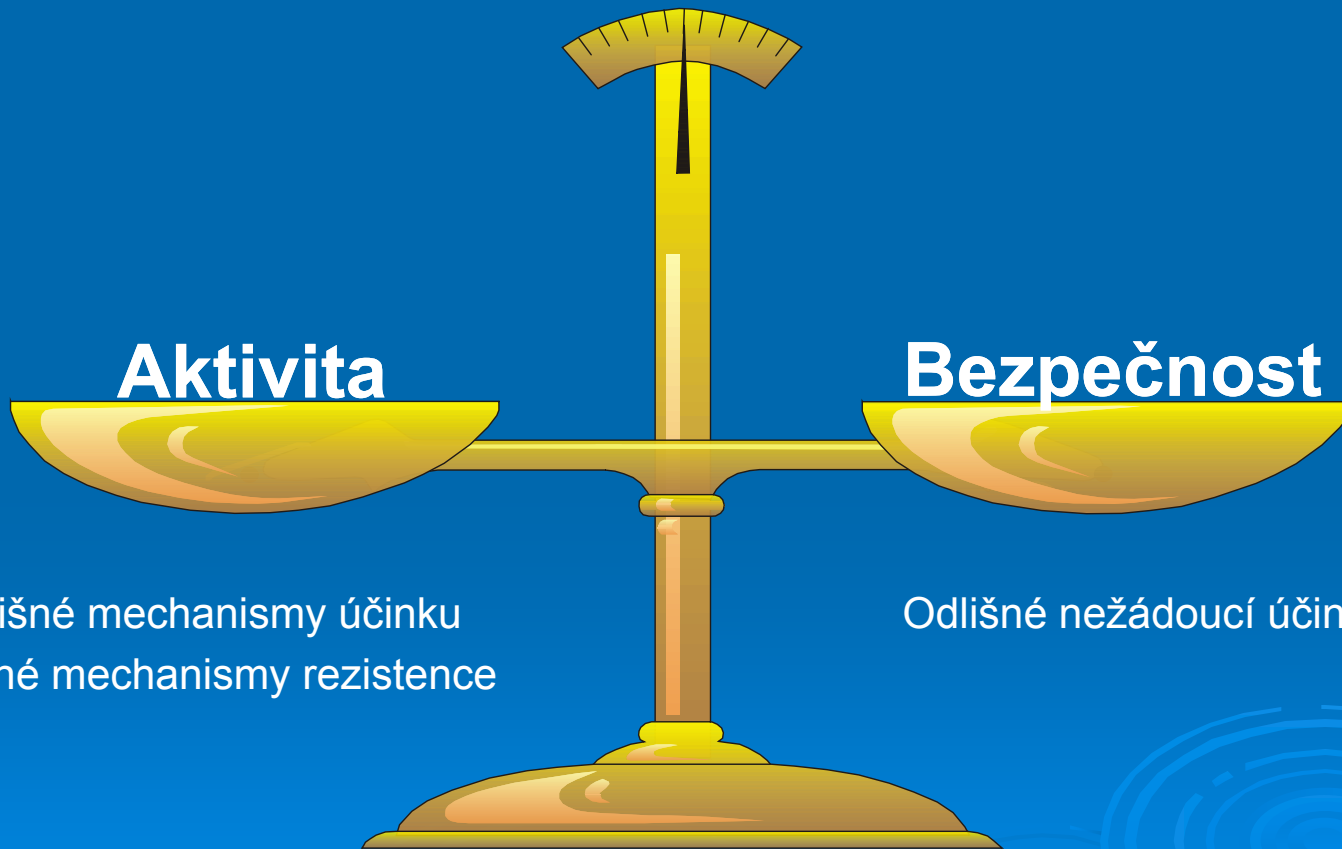
- nauzea, vomitus
- pocení
- horečka
- alergická reakce

Nežádoucí účinky cytostatik – pozdní

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

Cílená léčba

Zvýšení efektivity



Aktivita

Bezpečnost

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**