

M U N I
M E D

Protinádorová terapie

Radiofarmaka, RTG kontrastní látky

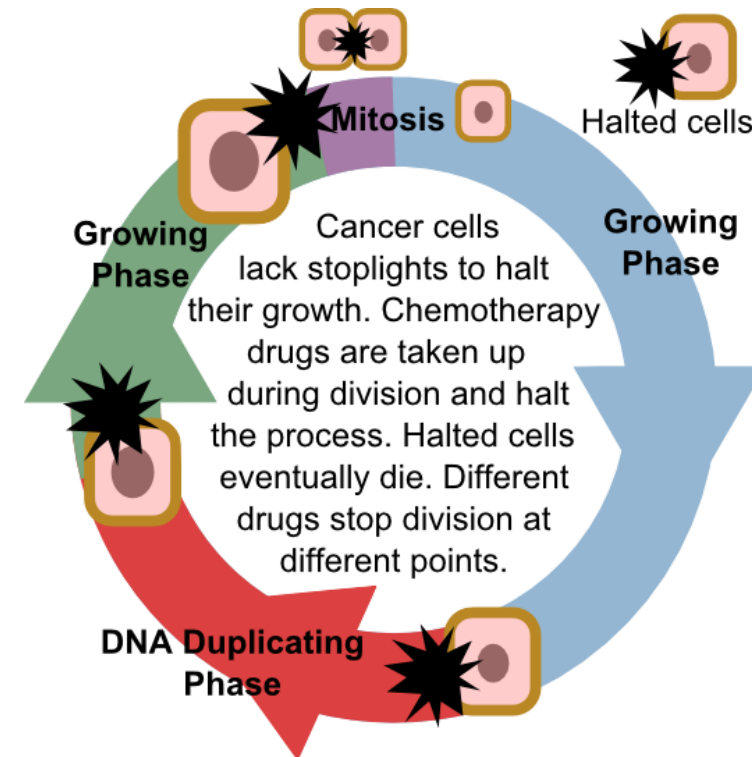
M U N I
M E D

Protinádorová terapie

Nádorové onemocnění

Získané vlastnosti maligního nádoru:

- Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus
- Neomezený replikační potenciál
- Soběstačnost v produkci růstových faktorů
- Posílení angiogeneze
- Poškození apoptózy
- Tvorba metastáz



Přehled protinádorové terapie

– Cytostatika

- Alkylancia
- Antimetabolity
- Rostlinné alkaloidy a lignany
- Cytotoxická antibiotika
- Ostatní

– Hormonální léčba

– Cílená terapie

- Monoklonální protilátky
- Inhibitory tyrozinkináz

– Chirurgická léčba

– Radioterapie

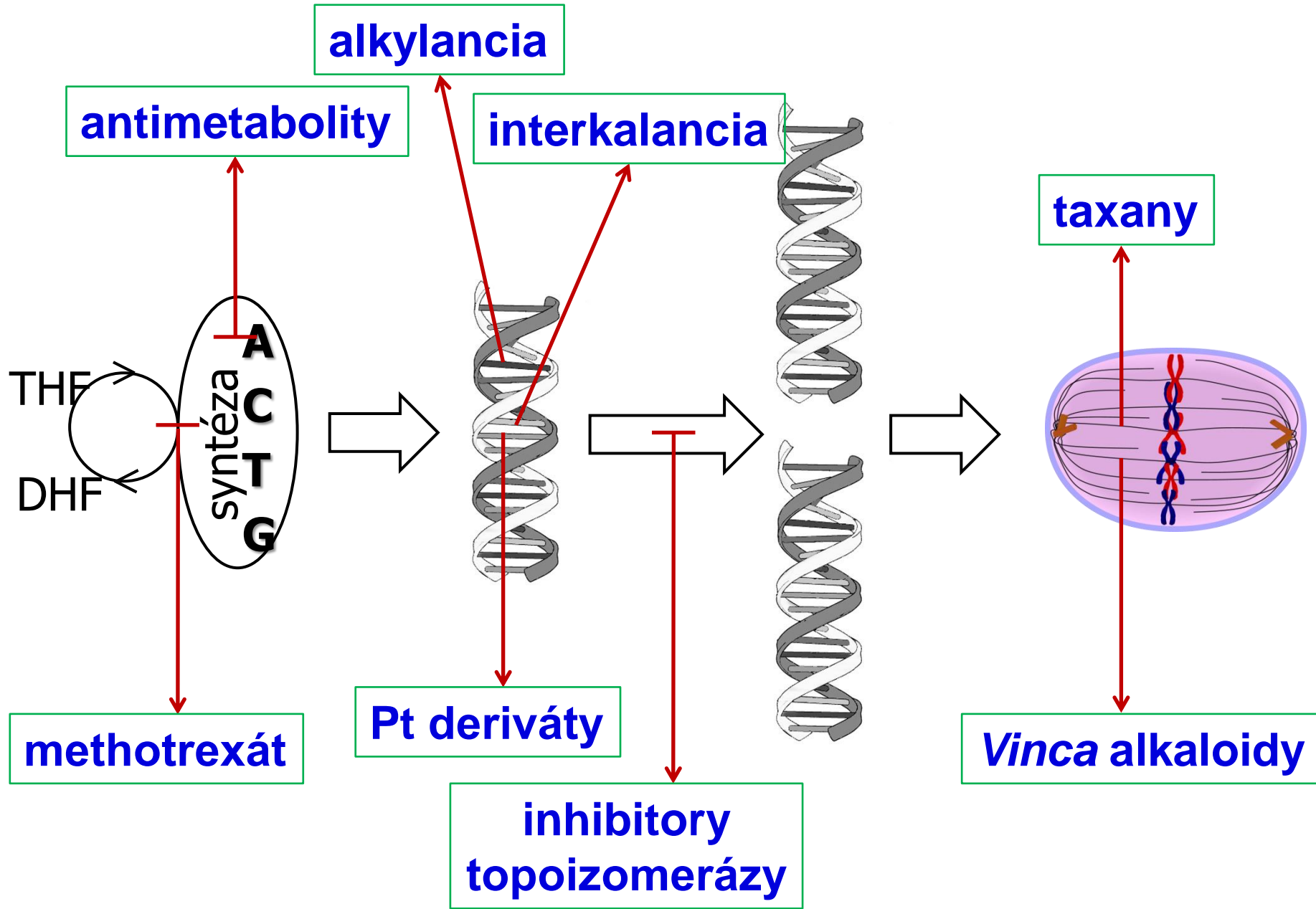
+ terapie NÚ

+ nutriční terapie

Mechanismy účinku protinádorové terapie

- **DNA** – alkylace bazí, interkalace mezi řetězce dvoušroubovice, tvorba cross-linků
 - Příklad: cyklofosfamid, doxorubicin, cisplatina
- **Biogeneze bazí NK** – falešné substráty
 - Příklad: metotrexát, 5-fluorouracil
- **Replikace DNA** – inhibice topoizomeráz
 - Příklad: etoposid, irinotekan
- **Cytoskelet** – poškození mikrotubulů
 - Příklad: vinblastin, paklitaxel, podofylotoxin
- **Receptory** – hormonální léčba, monoklonální protilátky, inhibitory tyrozinkináz
 - Příklad: anastrozol, trastuzumab, erlotinib

Místa zásahu cytostatik



Toxicita cytostatik

- **Myelotoxicita** – leukopenie, trombocytopenie, anemie
- **GIT toxicita** – nauzea, zvracení, průjem, zácpa, slizniční toxicita
- **Nefro- a urotoxicita** – tubulární patologie, hemoragická cystitida
- **Neurotoxicita** – periferní, centrální, autonomní neuropatie (poruchy hmatu, zraku, motoriky, zácpa, křeče)
- **Kardiotoxicita** – oxidativní stres, srdeční dekompenzace
- **Reprodukční toxicita a teratogenita**
- **Sekundární malignity** – mutagenní účinek
- **Effluvium a alopecie** – poškození vlasových folikulů
- **Lokální toxicita** – únik cytostatika extravazálně

Prevence a terapie NÚ cytostatik

- **Myelotoxicita** – G-CSF (filgrastim), GM-CSF (molgramostim), EPO, vitamin B₆
- **GIT toxicita** – antiemetika, laxativa/antidiarhoika
- **Urotoxicita** – preventivně hydratace, mesna
- **Kardiotoxicita** – dexrazoxan, léčba následků
- **Lokální toxicita** – pečlivá i.v. aplikace

NÚ bez specifické terapie:

- **Reprodukční toxicita a teratogenita**
- **Sekundární malignity** – častější kontroly
- **Effluvium a alopecie**

M U N I
M E D

Cytostatika – základní farmakologický přehled

Alkylancia

MÚ: alkylace bazí NK → zástava BC, smrt buňky

NÚ: postižení rychle se dělících buněk (kostní dřeň, sliznice GIT), sekundární malignity

CYKLOFOSFAMID

- Proléčivo
- Toxický metabolit akrolein – **urotoxicita**
- Lymfomy, leukémie, myelomy; Ca prsu, plic...
- Silně emetogenní

Antidotum: mesna

BUSULFAN – selektivní pro kostní dřeň

KARMUSTIN, LOMUSTIN – průnik do CNS

Antimetabolity

MÚ: falešné substráty = afinita k cílové struktuře, ale ztráta endogenního účinku → blok syntézy NK

- Analoga purinů – 6-merkaptopurin
- Analoga pyrimidinů – 5-fluorouracil
- Analoga kyseliny listové – methotrexát

6-MERKAPTOPURIN

- Polymorfismus v metabolismu – možnost ↑ toxicity

NÚ: Myelosuprese, emeze

- Leukémie v pediatrické onkologii, imunosupresivum

5-FLUOROURACIL

MÚ: Inkorporace do RNA + inhibice thymidylátsyntetázy

NÚ: Mukositivity, myelosuprese, neurotoxicita

Indikace: Nádory GIT, první léčivo kolorektálního Ca

Methotrexát

MÚ: inhibitor DHF-reduktázy (DHFR) a thymidylátsyntetázy (TYMS)

– Aktivní metabolit: **MTX-polyglutamát** (MTXPG)

Antidotum: **leukovorin**

– cca 2 dny po infuzi MTX → záchrana zdravých buněk = vytěsnění MTX, do nádorových buněk proniká méně

– Nízké dávky = **imunopresivum**

– Vysoké dávky = cytostatikum

Rostlinné alkaloidy a lignany

Alkaloidy : *Vinca* alkaloidy, taxany

Lignany : podofylotoxiny

MÚ: interakce s metabolismem tubulinu → porucha tvorby dělicího vřeténka, zástava dělení buněk

NÚ:

- *Vinca* alkaloidy: neurotoxicita, lokální toxicita, myelosuprese, GIT toxicita
- Taxany: alopecie, mukositidy, myelosuprese
- Podofylotoxiny: mukositidy, myelosuprese

Rostlinné zdroje:

- *Vinca minor*, *Catharanthus roseus*
- *Taxus brevifolia*, *Taxus baccata*
- *Podofylum peltatum*



Alkaloidy

Cytostatika alterující mikrotubuly

Vinca alkaloidy

MÚ: inhibice polymerizace, převládá depolymerizace → „rozpouštění“ dělicího vřeténka Ca prsu, varlat, NSCLC, lymfomy, leukémie

– **VINKRISTIN, VINBLASTIN**

Taxany

MÚ: stabilizace polymerů tubulinu → nedochází k depolymerizaci, vlákno je rigidní

– Ca prsu, ovarií

– Metabolismus CYP450 3A4

– **PAKLITAXEL, DOCETAXEL**

Lignany

Podofylotoxiny

MÚ:

- Podofylotoxin – interakce s tubulinem
- Deriváty – inhibitory topoizomerázy II

- **PODOFYLOTOXIN** – lok. léčba kondylomat (HPV)
- **ETOPOSID** – solidní nádory (plíce, varlata), lymfomy
- **TENIPOSID** – hematologické malignity (leukémie) v pediatrii

Cytotoxická antibiotika

Cytostatika poškozující strukturu DNA

a) Antracyklinová antibiotika

MÚ: interkalační cytostatika = vmezeření mezi páry bazí NK, inhibice topoizomerázy II + tvorba ROS

NÚ: kardiotoxicita, myelosuprese, mukositivity, emeze, alopecie, reprodukční toxicita

– DOXORUBICIN

- Lymfomy, myelomy, leukémie
- Liposomální léková forma - ↓ NÚ

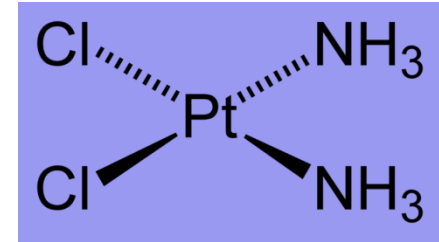
– IDARUBICIN

b) Glykopeptidová antibiotika – BLEOMYCIN

MÚ: produkce ROS → fragmentace DNA „radiomimetikum“; lymfomy, Ca varlat, Ca hlavy a krku

Platinové deriváty

Cytostatika poškozující strukturu DNA



MÚ: Pt se váže na báze, kroslinkuje řetězce DNA

– CISPLATINA

NÚ: nejsilnější emetogen, nefrotoxicita – tubulární nekrózy → hydratace před infuzí

– Ca UGT (močový měchýř, varlata, ovaria)

– KARBOPLATINA

– Nižší emetogenní potenciál, nižší nefrotoxicita

– OXALIPLATINA

– Bez nefrotoxicity a emetogenity

– Slabě myelosupresivní, možnost neuropatií

Další cytostatika

Inhibitory topoizomerázy I

- léčiva inhibující klíčové enzymy metabolismu DNA = zástava replikace DNA
- Ca žaludku, kolorekta, plic, ovaria
- GIT toxicita (průjmy)
- **TOPOTEKAN, IRINOTEKAN**

ASPARAGINÁZA

- Přeměňuje asparagin na aspartát a NH_3
- Leukemické buňky asparagin potřebují k růstu, ale ztratily schopnost endogenní syntézy

INTERFERON α – leukémie, lymfomy

Cílená terapie v onkologii

- Léčiva zasahují cíleně do procesů kancerogeneze
- Cílené poškození nádorových buněk, ↓ NÚ
- Monoklonální protilátky – „-mab“
- Inhibitory tyrozinkináz – „-nib“
- Inhibitory downstreamových signálních kaskád – „-mus“

Příklady:

- Ovlivnění **receptoru pro EGF** – trastuzumab, erlotinib
 - EGF – buněčný růst, proliferace, ↓ apoptózy....
- Ovlivnění **receptoru pro VEGF** – bevacizumab, sorafenib
 - VEGF – vaskulární endoteliální růstový fa
- Ovlivnění **mTOR dráhy** – sirolimus

**M U N I
M E D**

Ionizující záření

Radiologie

- 1895 Wilhelm Conrad Röntgen
- IZ z uzavřených zářičů



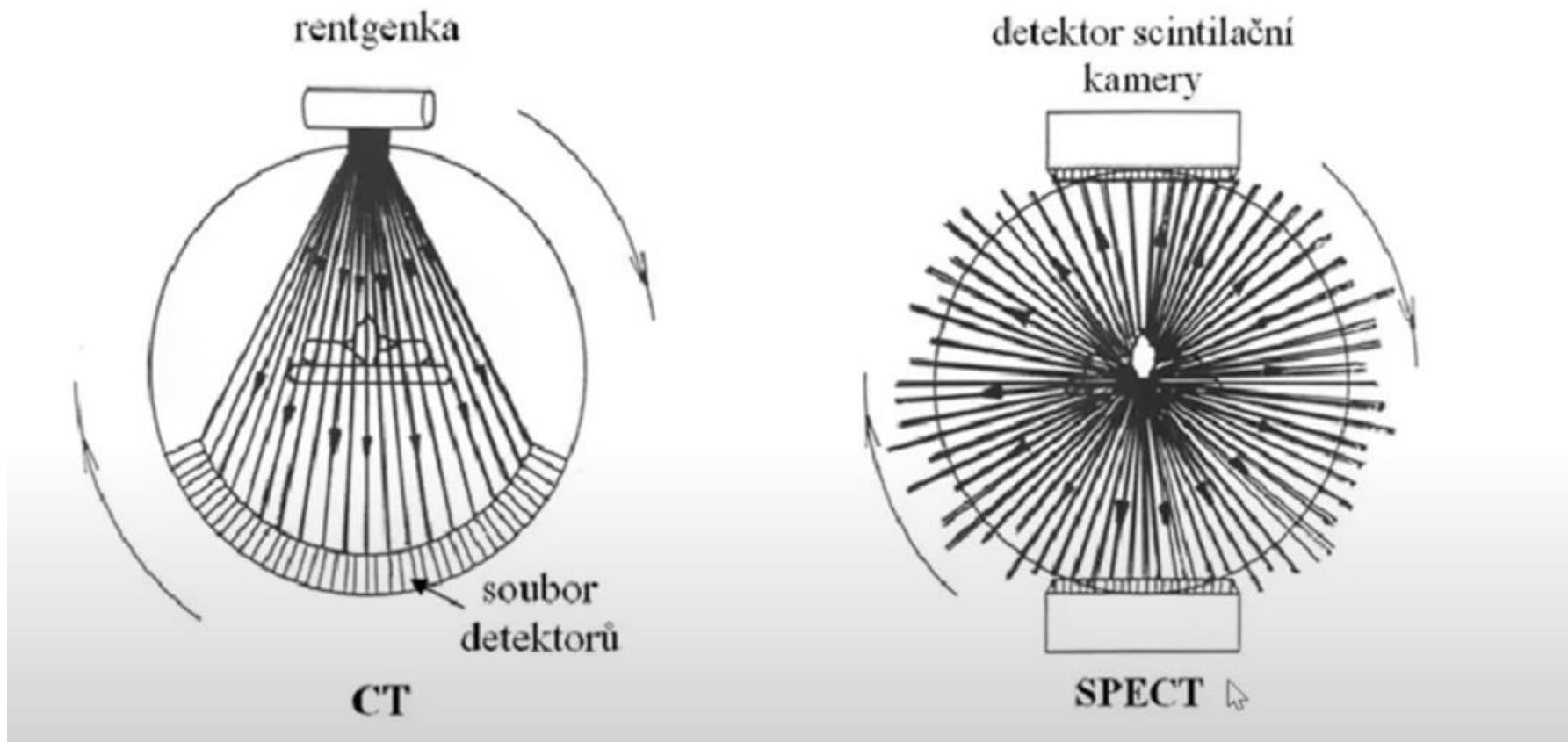
Nukleární medicína

– 1898 Henry Becquerel, Marie Curie-Sklodovská, Pierre Curie

– IZ z otevřených zářičů



Transmisní x Emisní tomografie



M U N I
M E D

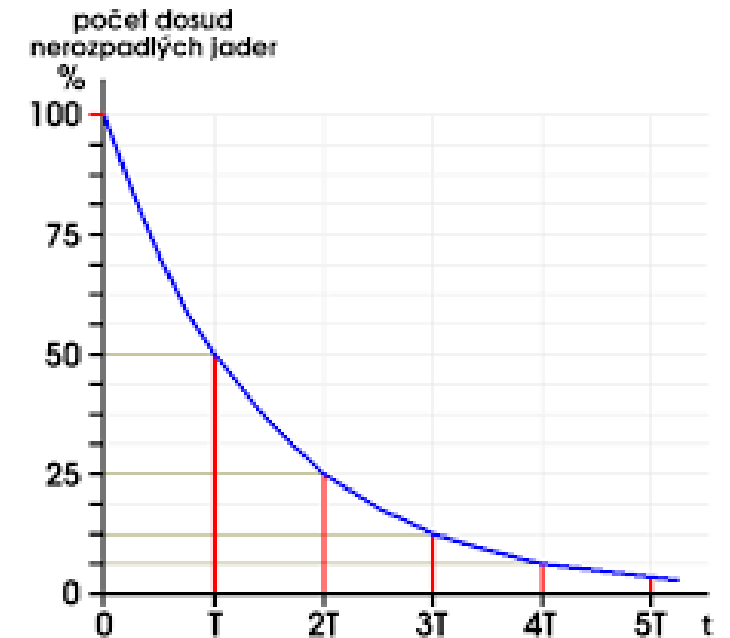
Radiofarmaka

Radiofarmaka

- léčiva, která obsahují jeden nebo více radionuklidů
(léčivo + radionuklid)
- používané při **diagnostice** a **terapii** onemocnění
- při výrobě a manipulaci zacházet jako s otevřeným zářičem

Radionuklid – charakteristika:

- poločas rozpadu a aktivita
- energie záření
- charakter záření



Krátkodobé:

$^{81\text{m}}\text{Kr}$ – 13s

^{18}F – 109min

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ – 6h

Dlouhodobé:

^{131}I – 6d

^{223}Ra – 11,4d

Zdroje radionuklidů

- uměle připravené v:
 - urychlovačích
 - jaderných reaktorech
 - radionuklidových generátorech

Diagnostika

- SPECT
- PET

Terapie

- ^{131}I , ^{89}Sr

SPECT



PET



Lékové formy radiofarmak

- Parenterální radiofarmaka nejpoužívanější forma
- Perorální radiofarmaka ve formě vodného roztoku nebo tobolek
- Inhalační radiofarmaka tvoří plyny (^{81m}Kr) nebo mlhy radiofarmak
- Lokálně aplikovaná radiofarmaka nejčastěji k cílené terapii nádorů

Diagnostické radionuklidy

- ^{99m}Tc Technecium
- ^{67}Ga Galium
- Jodové radionuklidy
- ^{18}F Fluor
- Ostatní

^{99m}Tc Technecium (99mTC)

- nejpoužívanější lékařský radionuklid
- *m* - metastabilní stav jádra, které je na vyšší energetické hladině a při deexcitaci emituje γ fotony
- snadno se získává (rozpadem uměle připravovaného 99molybdenu)
- poločas rozpadu asi 6 hodin - malá radiační zátěž pro organismus
- krátký poločas rozpadu umožňuje podání radiofarmaka o vyšší aktivitě - lepší výsledky vyšetření

⁶⁷Galium

- ve formě ⁶⁷Ga-citrátu podává při vyšetření **nádorů a zánětů**
- specificky se vychytává v hepatocelulárním ca., lymfomech
- k vyhledávání **zánětlivých ložisek**
- fyziologicky se hromadí v aktivní tkáni thymu a štítné žlázy

Jodové radionuklidy

^{131}I

- nejdéle používaným (nahrazen $^{99\text{m}}\text{Tc}$)
- smíšený β a γ zářič - ne k diagnostickým vyšetřením kvůli β zátěži
- terapie diferencovaných karcinomů štítné žlázy, identifikace trombů
- γ složka záření -sledování průběhu terapie, vyhledávání metastáz

^{123}I a ^{125}I

- diagnostické záměry, značení monoklonálních protilátek (^{125}I -MoAb), štítná žláza

¹⁸F - Fluor

- ¹⁸F - pozitronový zářič
- ¹⁸F-FDG (fluorodeoxyglukózy) nejpoužívanějším při PET vyšetřeních
- **nevýhoda** - krátký poločas rozpadu, vysoká energie anihilačního záření, vysoké nároky na ochranu před zářením

Ostatní radionuklidy

- **^{201}Tl** – vyšetření perfúze srdečního svalu
- **^{111}In** – značení krevních elementů a protilátek
- **^{11}C , ^{13}C** – při scintigrafii plicní ventilace a při dechovém testu se značenou močovinou
- **^{45}Ca** – vyšetření metabolismu kostí
- **^{32}P** – sledování metabolických dějů v buňkách (např. syntéza DNA)

Ostatní radionuklidy

- **^{57}Co** – vyšetření resorbce vit. B12
- **^{59}Fe** – hematologické studie
- **^{51}Cr** – přežívání erytrocytů, značkování lidského sérového albuminu
- **$^{85}\text{stroncium}$** – paliativní léčba kostních malignit

MUNI
MED

RTG kontrastní látky

Rozdělení kontrastních látek

– Dle zobrazovací metody

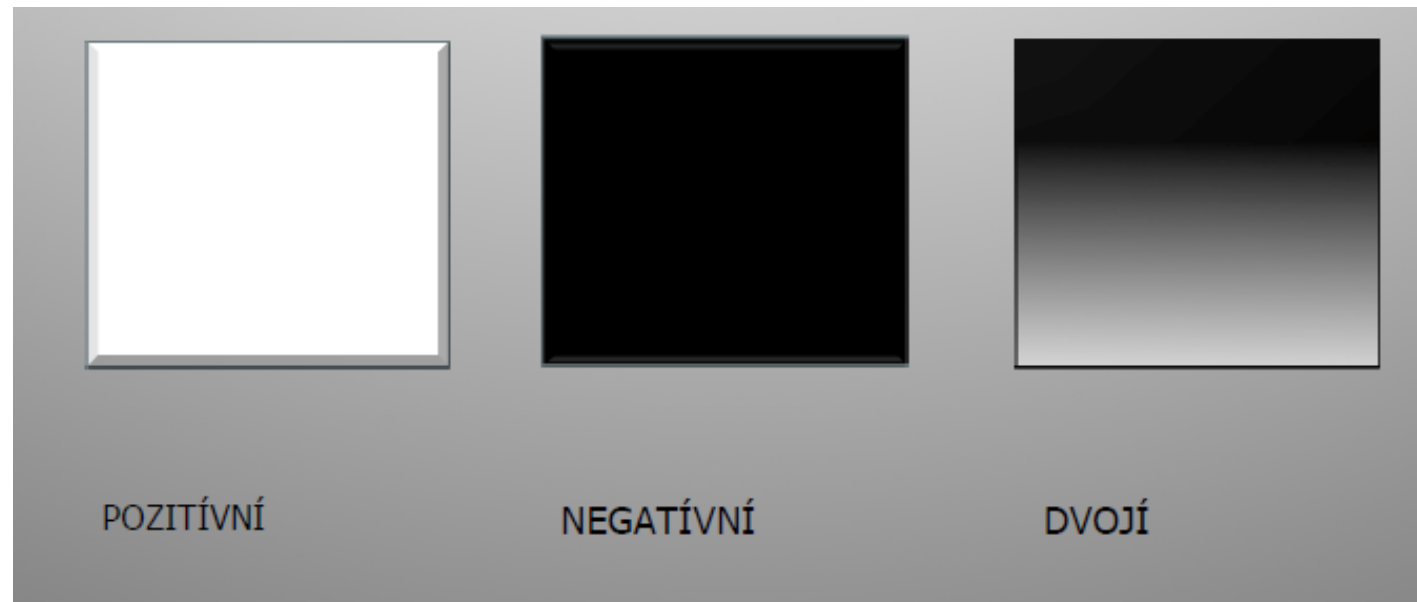
- Rentgenové záření (RTG, skiaskopie, CT, angiografie)
- Ultrazvuk (kontrastní ultrazvuk, CEUS)
- Magnetická rezonance

– Dle podání

- Systémově (intravenózní, intraarteriální podání)
- Endoluminálně a do preformovaných prostor (GIT, žlučové cesty, peritoneální dutina, píštěle)

RTG kontrastní látky

- **Pozitivní KL** - zvyšují absorpci záření
- Negativní KL - absorpci snižují



Pozitivní KL

1. Jódované KL

A. Ve vodě rozpustné – p.e. i enterální použití

- Nefrotropní
- Hepatotropní

B. Ve vodě nerozpustné – lymfografie, značení embolizačního materiálu

2. Nejódované KL

Síran barnatý, BaSO_4

– Suspenze, vyšetření trávicí trubice

Nežádoucí účinky

- Alergie
- Opožděná reakce (horečka, bolesti kloubů)
- CMIN – contrast medium induced nephropaty

Děkuji za pozornost