

# ONKOLOGICKÁ FARMACIE

## seminář 5+6

PharmDr. Stanislav Synek  
FN u sv. Anny v Brně

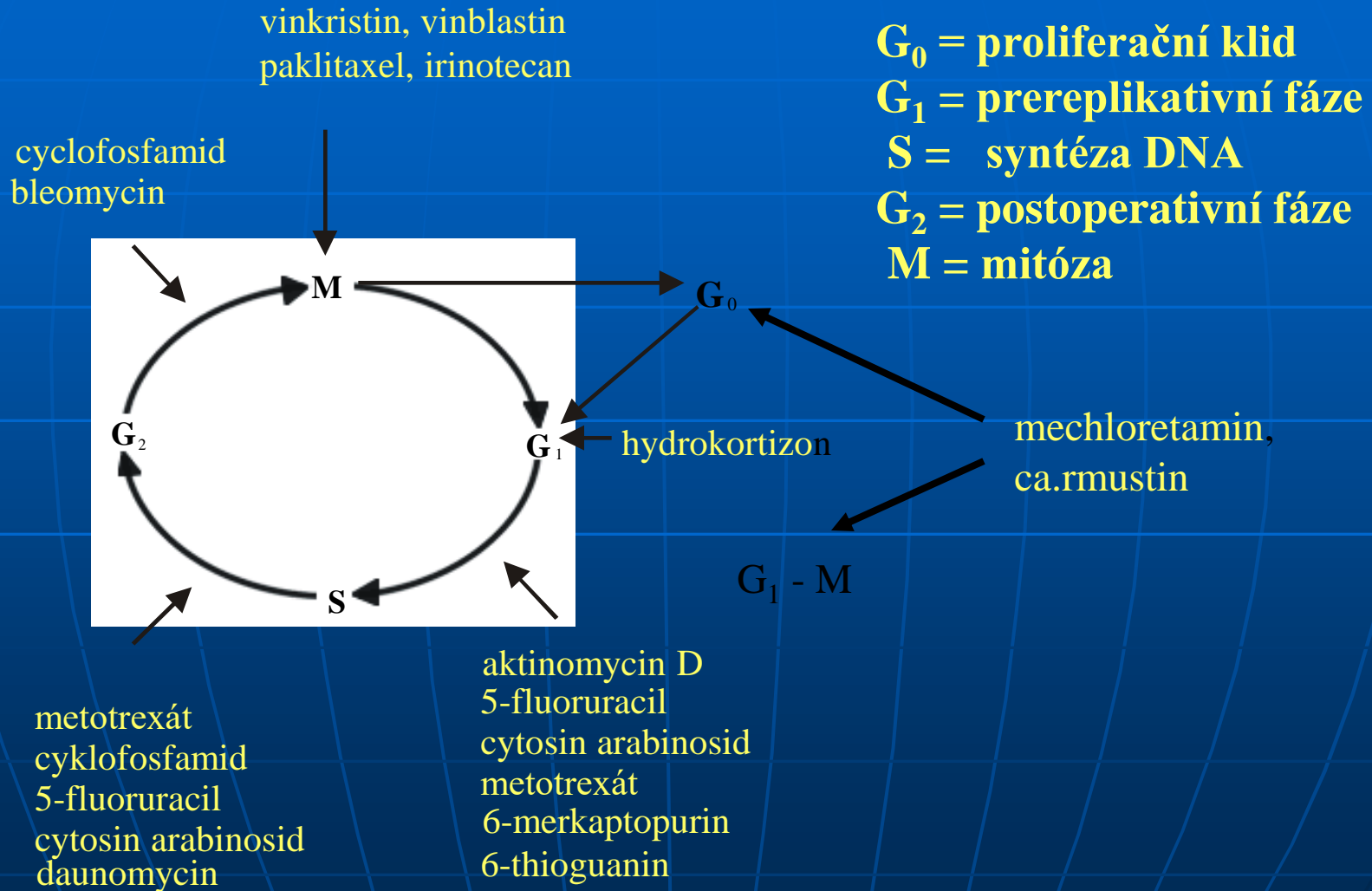
# Cytostatika

**Definice:** látka tlumící růst a rozmnožování buněk zejména nádorových tkání

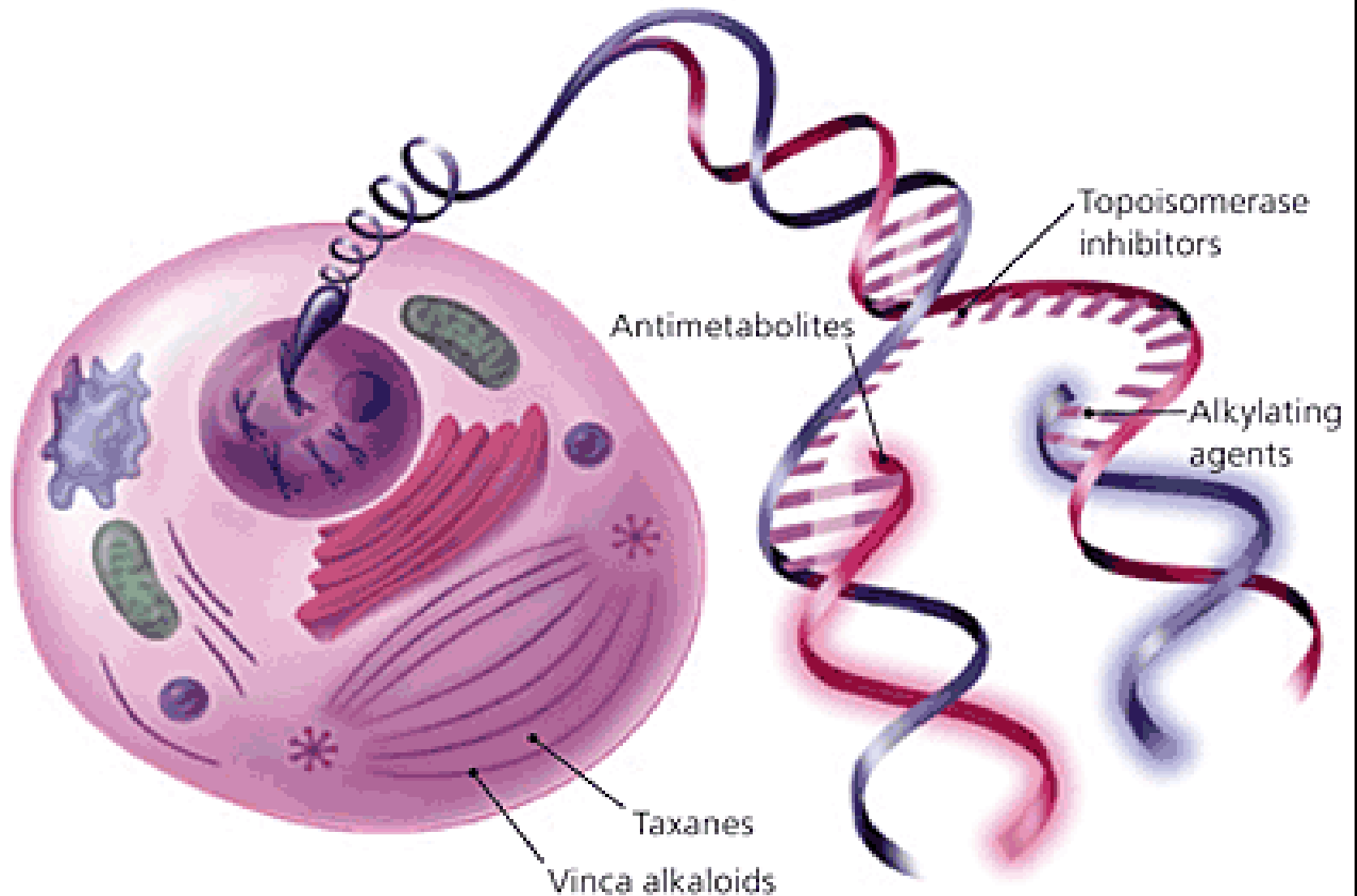
**Dělení:** dle ATC: L01

- alkylační látky
- antimetabolity
- rostlinné alkaloidy
- cytotoxická antibiotika
- jiná ( monoklonální protilátky)

# Místa zásahu do buněčného cyklu



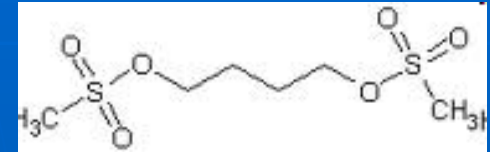
## Dividing cancer cell



# Alkylační cytostatika

- ovlivňují jak stavební kameny pro tvorbu DNA tak i DNA samotnou
  - alkylují NK a proteiny (amino-, karboxy-, sulfhydrylové a fosfátové skupiny) – rozštěpení řetězce DNA znemožnění replikace
  - účinnost je závislá na aktivitě reparačních mechanismů buněk
  - nejsou fázově specifické
  - mají mutagenní, karcinogenní a teratogenní účinek
- 
- Dle IARC patří do skupiny 1 - látky karcinogenní pro člověka
  - Vysoké riziko sekundárních malignit u všech alkylačních látek

# Busulfan



- Bifunkční alkylsulfonát
- Metabolizován v játrech, vylučuje se močí
- p.o. Myleran 2mg tbl. – chronická myeloidní leukemie (CML)
- Inf. Busilvex 60mg/10ml – vysokodávková chemoterapie před transplantací kostní dřeně

(8-16mg/kg v kombinaci s cyklofosfamidem)

- NÚ:
  - Myelotoxicita (anemie, granulocytopenie, trombocytopenie)
  - Nausea a zvracení (středně emetogenní), sterilita
  - Alopecie, hyperpigmentace, plicní fibróza (busulfanová plíce), hepatotoxicita

# Myelosuprese

- vyvolávají všechna cytostatika s výjimkou **vinkristinu, bleomycinu a asparaginázy**
- je delší po alkylačních I. než po antimetabolitech (výjimka adenosinová analoga)
- nejčastější NÚ chemoterapie
- nejvyšší (časově omezenou) lze očekávat po 1.chemoterapii
- zvýšený počet cyklů chemoterapie - ↓ rezervy kostní dřeně
  
- Komplikace myelosuprese:
  - ↓ počtu erytrocytů
  - ↓ počtu trombocytů
  - ↓ počtu neutrofilů



# Myelotoxicita

## Neutropenie

- destrukce prekurzorů neutrofilů v kostní dřeni – 5-14 dní po chemoterapii
- následky: febrilní neutropenie, infekce (venósní port, mukositida)

Febrilní neutropenie – počet neutrofilů  $<0,5 \times 10^9/l$  + zvýšení axilární teploty nad  $38,3^{\circ}\text{C}$

Léčba a prevence: podání širokospektrých ATB a antimykotik, ke zkrácení neutropenie - hematopoetické růstové faktory – *filgrastim*, *pegfilgrastim*

## Trombocytopenie (následek chemoterapie a invaze nádoru do kostní dřeně)

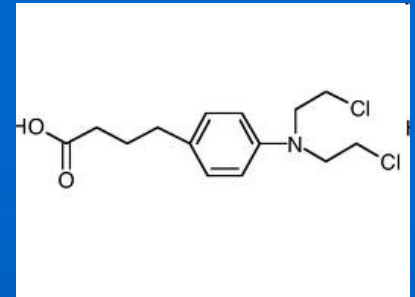
- Snížení počtu destiček pod  $150 \times 10^9/l$  (klinicky pod 80) – krvácení
- Prevence trombocytopenie: redukce intenzity chemoterapie , transfuze krevních destiček

## Anemie

- Symptomy závisí na rychlosti nástupu anémie, intenzity léčby, malignity, kardiopulmonální funkce – pacienti jsou unavení
- Léčba: transfuze, erytropoetiny – *epoetin  $\alpha, \beta$* , *darbepoetin  $\alpha$*



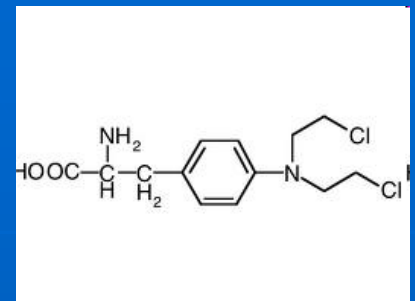
# Chlorambucil



- Po p.o. podání se rychle a úplně vstřebává
- JEN p.o. - Leukeran 2mg tbl.
  - chronická lymfatická leukemie – paliativní léčba, starší komorbidní nemocní (70-75 let)
  - Hodgkinské a nehodgkinské lymfomy
- NÚ:
  - Myelotoxicita (leukopenie, neutropenie, trombocytopenie)
  - Nevolnost
  - Rash, alopecie, horečky, plicní fibróza
  - (až po dosažení kumulativní dávky 2000mg)



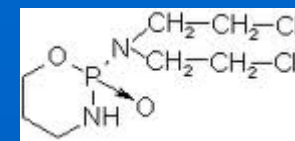
# Melfalan



- β-chlorethylamin, strukturně podobný chlorambucilu
- v organismu podléhá spontánní degradaci – hydrolýze
- p.o. Alkeran 2mg tbl. NA LAČNO –mnohočetný myelom
- inj. Alkeran 50mg – transplantační režimy vysokodávkové chemoterapie (140mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s carmustinem, cytarabinem a etoposidem), sarkom, maligní melanom (hypertermická perfúze)
- NÚ:
  - myelotoxicita (leukopenie, trombocytopenie)
  - nausea, zvracení (hlavně inj. aplikace)
  - mukozitida, alopecie

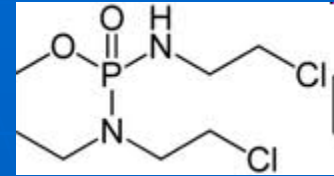


# Cyklofosfamid



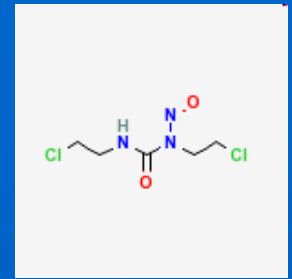
- Derivát oxazofosforinu, má výrazný imunosupresivní účinek
- Nutná aktivace v játrech (4-hydroxycyklofosfamid) – metabolit akrolein – riziko poškození výstelky močového měchýře (protektivně masna)
- léčba hematologických a solidních nádorů (leukemie, Hodgkin), CA prsu, vaječníků, plic
- Indikace v revmatologii – per os (Endoxan tbl.)
- Endoxan inj. 200, 500, 1000mg součást kombinovaných režimů 400-1500mg/m<sup>2</sup> i.v. a 3 týdny
- NÚ:
  - Myelotoxicita (leukopenie), urotoxicita ↑1500mg/m<sup>2</sup> (hemoragická cystitida) – dostatečná hydratace
  - Alopecie, stomatitida, amenorea, kardiotoxicita

# Ifosfamid



- Oxazofosforin, analog cyklofosfamidu
- nutná metabolizace jaterními enzymy – akrolein – urotoxicita – mesna VŽDY – nutná dostatečná hydratace pacienta
- Inj. Holoxan – 500, 1000, 2000mg
  - Maligní lymfomy (Hodgkin), sarkomy, plicní CA, CA prsu, gynekologické nádory – 0,5-5gm/m<sup>2</sup>
- NÚ:
  - myelotoxicita, urotoxicita
  - Alopecie, nevolnost a zvracení, amenorea, infertilita, centrální neurotoxicita – halucinace, závratě, kóma (léčba a prevence – metylenová modř)

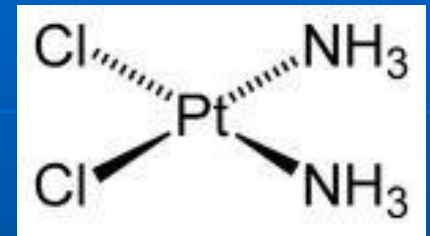
# Deriváty Nitrosomočoviny



- Jsou liposolubilní – prochází přes HEB
- NÚ: kumulativní myelosuprese, nefrotoxicita
- **Karmustin** BCNU
  - vysoce lipofilní, proniká HEB
  - inj. BiCNU 100mg inf. – mozkové nádory, gliomy, maligní melanom
- **Lomustin** CEENU
  - proniká HEB, vylučuje se ledvinami
  - p.o. CeeNU lomustin – 40 nebo 100mg – Hodgkinské lymfomy po selhání předchozí terapie, nádory CNS
  - NÚ:myelotoxicita (oddálená – 4-6 týdnů po léčbě)
  - nevolnost a zvracení
- **Fotemustin** Mustophoran inf.
  - metastazující maligní melanom

# Platinové deriváty

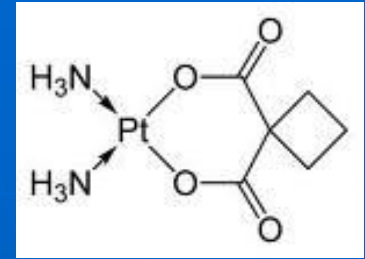
- Podobný MÚ jako alkylační látky: poškození DNA a vznik interkalačních vazeb mezi řetězci



## Cisplatina - DDP

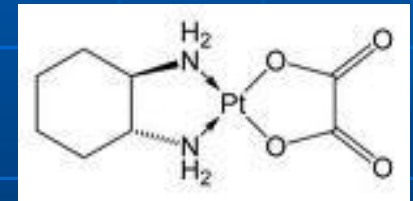
- platinové cytostatikum 1. generace
- inj. CISPLATIN – léčba solidních nádorů (testes, ovarium, plíce, hlavy a krku, močového měchýře) 20-100mg/m<sup>2</sup>
- premedikace antiemetiky (setrony a kortikosteroidy)
- nutná hydratace (2 litry tekutin) – forsírovaná diuréza
- NÚ: **nefrotoxicita**, neuropatie, **ototoxicita** ( výpad sluchu pro vysoké tóny), nevolnost, **zvracení** (silné)
- Pro stabilitu nutná přítomnost Cl iontů, chránit před světlem !

# Carboplatin CBDCA



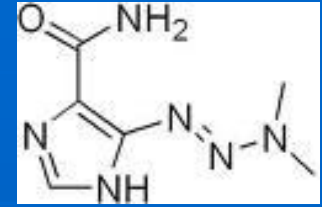
- platinové cytostatikum II.generace, bez nefrotoxičkých NÚ, vylučuje se močí, dávkování dle AUC 4-7, Calvertův vzorec (dávka 300-700mg)
- inj.– CA ovária, prsu, plic, krku
- stabilnější v roztoku G5%, chránit před světlem
- NÚ: myelotoxicita, nevolnost a zvracení ↓ než DDP, neuro a ototoxicita, alopecie

# Oxaliplatina



- platinové cytostatikum III.generace, podobný mechanismus účinku jako DDP
- inj. 50,100mg – kolorektální karcinom, karcinom žaludku a pankreatu 85-130mg/m<sup>2</sup>
- NÚ: neurotoxicita (periferní neuropatie, ztráta reflexů), nausea, zvracení, střední myelotoxicita

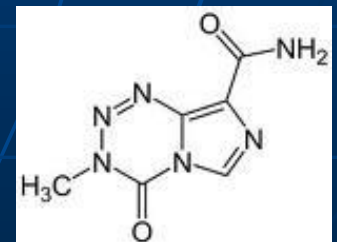
# Dakarbazin DTIC



- purinový analog (antimetabolit) působí alkylačně, fázově nespecifické cytostatikum
- inj. - maligní melanom, sarkomy měkkých tkání 150-850mg/m<sup>2</sup>
- na světle se rozkládá – změna barvy žlutá-fialová (chráněný set)
- NÚ: silně emetogenní, myelotoxicita, flu-like syndrom

# Temozolomid

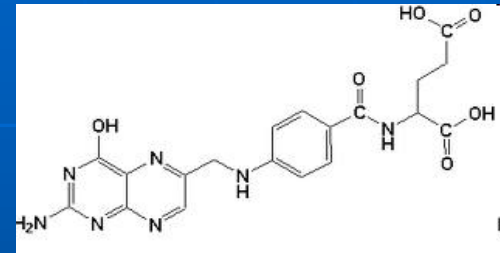
- strukturně podobný dakarbazinu
- proléčivo – aktivní léčivo vzniká při fyziol. pH
- dobře proniká do CNS – nádory mozku (astrocytom, glioblastom)
- p.o. Temodal 5,20,100,140,180,250mg  
dávkování: 75-200mg/m<sup>2</sup> – užívá se na lačno
- NÚ: myelotoxicita(trombocytopenie), bolesti hlavy





# Antimetabolity

- Jsou fázově specifická (S-fáze), cytotoxické pro rychle proliferující buňky, blokují syntézu purinových bazí nebo blokují činnost enzymů tvořící aktivní formy nukleotidtrifosfátů
- Nejsou vhodná k vysokodávkové chemoterapii
- Nezpůsobují sterilitu ani dlouhodobou myelosupresi

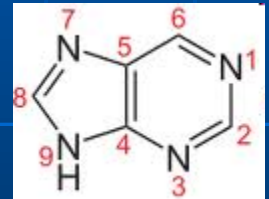


## ■ Analogy kyseliny listové

Methotrexat, Raltitrexed, Pemetrexed

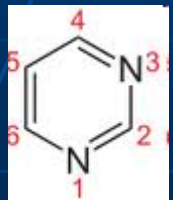
## ■ Analogy purinu

Merkaptopurin, Tioguanin, Kladribin, Fludarabin, Klofarabin, Nelarabin

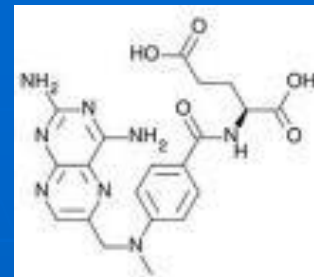


## ■ Analogy pyrimidinu

5-Fluorouracil, Tegafur, Cytarabin, Azacitidin, Gemcitabin, Capecitabin



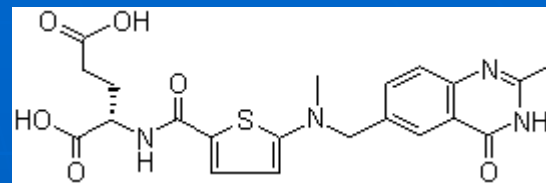
# Methotrexat



- blokuje enzym dihydrofolátreduktázu a brání vzniku THF
- fázově specifické cytostatikum (S-fáze)
- I: akutní lymfoblastická leukemie, nehodgkinské lymfomy, solidní nádory: CA krku, plic, prsu, močového měchýře
- p.o. Methotrexat 2.5, 10mg – indukční terapie u leukémie, lymfomy, v revmatologii
- inj. Methotrexat – 500mg, 1gm, 5gm – osteosarkom  
12gm/m<sup>2</sup> – omezit nefrotoxicitu – hydratace + alkalizace moče NaHCO<sub>3</sub> + následně leukovorin
- Lze podat i intratekálně
- NÚ: myelotoxicita, stomatitida, nefrotoxicita  
nevolnost, nausea

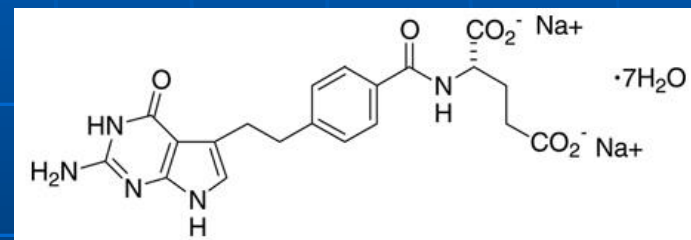


## ■ Raltitrexed



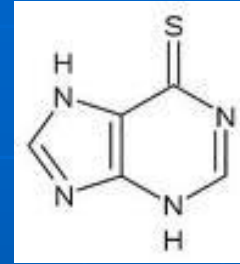
- analog kys. Listové, vyvolává fragmentaci DNA
- fázově specifický (S-fáze)
- Inj. Tomudex 2mg – pokročilý kolorektální CA
- NÚ: myelotoxicita, stomatitida, flu like syndrom

## Pemetrexed



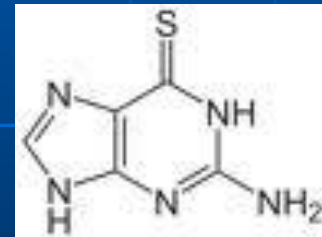
- vícefunkční antifolát, fázově specifický (S-fáze)
- inf. Alimta 100,500mg – pokročilý metastazující nemalubuněčný bronchogenní CA - 500mg/m<sup>2</sup>
- NÚ: myelotoxicita, stomatitida, nausea

# Analoga purinu – odvozená od guaninu



## Merkaptopurin

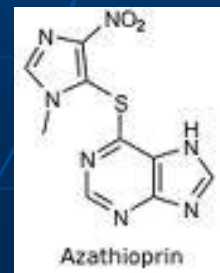
- Biotransformuje se v játrech na účinný nukleotid
- P.o. Puri-Nethol 50mg – akutní lymfoblastická leukémie
- NÚ: myelotoxicita, stomatitida, průjem, hepatotoxicita
- Interakce: Allopurinol- ↑toxicity merkaptopurinu - ↓ dávky o 25%  
↓ účinek warfarinu



## Tioguanin

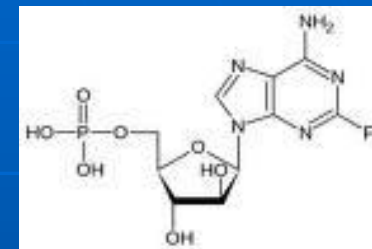
- Biotransformuje se v játrech na účinný nukleotid
- Fázově specifický (S-fáze), hůře se vstřebává
- P.o. Lanvis 40mg tbl. - akutní myeloblastická leukemie

- Azathioprim -imunopresivum



# Analoga purinu - odvozená od adenosinu

- Indikace: maligní lymfoproliferativní onemocnění
- NÚ: útlum krvetvorby, neurotoxicita, dlouhodobá imunosuprese

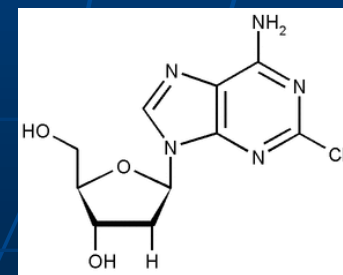


## Fludarabin

- biotransformuje se v játrech
- inhibuje enzymy pro syntézu DNA, indukují apoptózu  
inhibuje opravování nukleové kyseliny, nevyvolává alopecii
- p.o. Fludara 10mg inj. Fludara 50mg – dávka 25mg/m<sup>2</sup> 1.-5. den 28 denního cyklu – chronická lymfatická leukémie, lymfomy
- NÚ: myelotoxicita, nausea zvracení (častěji po p.o.), flu-like s.

## Kladribin

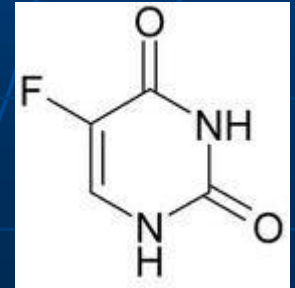
- Analog deoxyadenosinu, akumuluje se v buňce
- Inj. Litak 10mg – vlasatobuněčná leukemie
- NÚ: myelotoxicita, nevolnost, reakce v místě vpichu



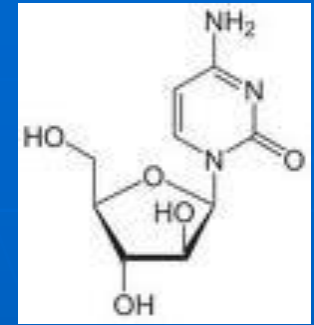
# Analogy pyrimidinu

## Fluorouracil

- biotransformuje se v játrech na účinný analog, inhibuje syntézu DNA, vylučuje se respirací (CO<sub>2</sub>), částečně močí 20%
- základní cytostatikum pro léčbu solidních nádorů – CA prsu, kolorekta, žaludku, slinivky břišní, nádorů ORL) dávky až 2500mg/m<sup>2</sup>
- inj. 5-FLUOROURACIL 250,500,1000,5000mg
- modulace účinku leukovorinem – potencuje cytostatické působení 5-FU
- NÚ: myelotoxicita, stomatitida (vrcholí 9.-14. den po podání)  
průjem, neurotoxicita, kožní pigmentace



# Analogy pyrimidinu

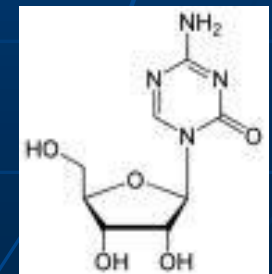


## Cytarabin

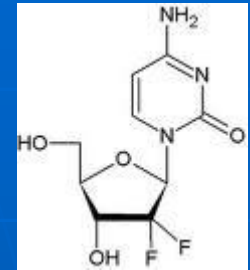
- pyrimidinový nukleosidový analog, biotransformace v játrech, blokuje reparaci DNA
- inj. Cytosar 100,500mg a 1gm, – akutní leukémie (70-300mg/m<sup>2</sup>) nehodgkinské lymfomy, meningeální nádorový rozsev, myelosuprese před transplantací (1,6 gm/m<sup>2</sup>), lze podat i.v.,i.m.,s.c.
- NÚ: myelotoxicita, zvracení, průjem, konjunktivitida
- lipozomální forma: Depocyte – delší biologický poločas (intratekálně)

## Azacitidin

- analog nukleosinu cytosinu
- MÚ: není přesně znám – cytotoxicita na abnormální b. v kostní dřeni, hypometylace DNA
- inj. Vidaza 100mg – akutní i chronická leukémie, myelodysplastický syndrom



# Analogy pyrimidinu



## Gemcitabin

- nukleosidový analog, biotransformace v játrech
- fázově specifický (G1 a S-fáze), zesiluje účinky radioterapie
- inj. Gemzar 200,1000mg – CA slinivky břišní, plic, ovaria a prsu, močového měchýře, sarkomy měkkých tkání dávka 800-1200mg/m<sup>2</sup>
- NÚ: myelotoxicita (mírná), flu-like syndrom, edémy, hepatotoxicita

## Kapecitabin

- necytotoxické proléčivo fluorouracilu, metabolizace v játrech a v nádorové tkáni (tymidinfosforyláza)
- **p.o.** Xeloda 150,500mg – CA kolorekta, prsu a žaludku, dávkování 2500mg/m<sup>2</sup> 1.-.14.den, opakování 22.den
- NÚ: myelotoxicita, průjmy, hand-foot syndrom  
pozor na hepatotoxicitu, stomatitida



# Hand foot syndrom



**Grade 1**  
Numbness, dysesthesia or paresthesia, tingling, painless swelling or erythema, and/or discomfort of hands or feet not disrupting normal activities



**Grade 2**  
Painful erythema and swelling of hands or feet and/or discomfort affecting ADLs



**Grade 3**  
Moist desquamation, ulceration, blistering or severe pain of hands or feet, or severe discomfort preventing work or performance of ADLs

# Rostlinné alkaloidy

Látky izolované z rostlin

VINCA ALKALOIDY – vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vinflunin

→ blokují mitózu

TAXANY – paklitaxel, docetaxel, cabazitaxel

→ inhibují tvorbu mitotického vřeténka

PODOFYLOTOXINOVÉ ALKALOIDY – etoposid, teniposid

→ inhibují topoizomerázu II

KAMTOTECINY – topotekan, irinotekan

→ inhibují topoizomerázu I

# Vinca alkaloidy



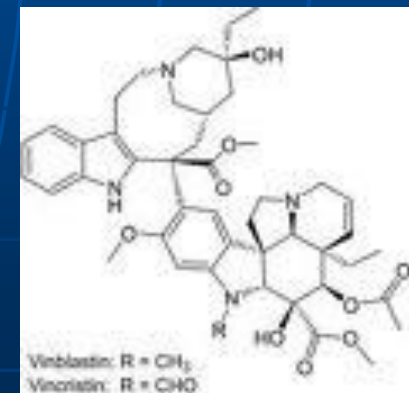
Inhibitory mitózy – vazbou na tubulin rozrušují buněčné mikrotubuly (blokují polymeraci mikrotubulárního proteinu) – S fáze

## Vincristin

- fázově specifické cytostatikum (M-fáze), brání vzniku dělicího vřeténka, vylučuje se převážně žlučí ve formě metabolitů
- inj. Vincristin-Teva 1,2mg – akutní lymfoblastická leukémie, lymfomy, mnohočetný myelom, osteosarkom - dávka 0,4-1,4mg/m<sup>2</sup>
- NÚ: neurotoxicita (periferní neuropatie, poruchy nervosvalového přenosu, úporná obstipace až ileózní stav)

## Vinblastin

- podobné vlastnosti jako Vincristin
- inj. Vinblastin – Teva 10mg – testikulární nádory, lymfomy, neuroblastom – dávkování 1,8 -18,5mg/m<sup>2</sup>
- NÚ: myelotoxicita, neurotoxicita (výrazně nižší než u vinkristinu) pozor paravazace !



# Vinca alkaloidy

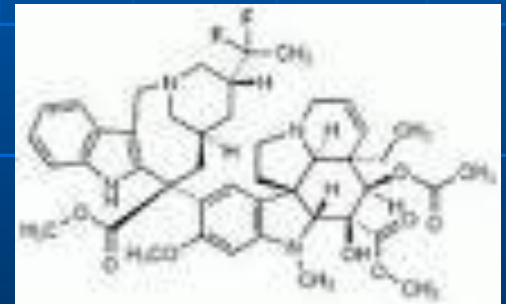


## Vinorelbin

- semisyntetický vinka-alkaloid, podobné vlastnosti jako vincristin, má nižší neurotoxicitu, vylučuje se žlučí ve formě metabolitů
- inj. Navelbin 10,50mg – CA prsu, plic, prostaty - dávka 25-30mg/m<sup>2</sup>
- p.o. Navelbin 20,30mg – CA prsu, plic
- NÚ: myelotoxicita, neuropatie, nevolnost, zvracení  
nekróza při extravazaci

## Vinflunin

- nový analog vinka alkaloidů. MÚ – stejný
- inj. Javlor 50,100,250mg – CA močového ústrojí  
dávkování 320mg/m<sup>2</sup>
- NÚ: myelotoxicita, zácpa, mukositida



# Taxany



Jako inhibitory depolymerizace urychlují tvorbu mikrotubulů a tím narušují průběh mitózy (váže se na jiné vazebné místo než vinca alkaloidy)

## Paclitaxel

- diterpenová sloučenina izolovaná z kůry tichomořského tisů, připravována semisynteticky, znemožňuje správnou funkci mitotického vřeténka a vede k poškození chromozomů
- fázově specifický (G2 + m-fáze), vylučuje se žlučí
- inj. Taxol 30,100,300mg – CA prsu, ovária, plic, jícnu  
dávkování – dle frekvence (týdně 80mg/m<sup>2</sup>, 1x za 3 týdny 175mg/m<sup>2</sup>)
- NÚ: myelotoxicita (neutropenie), periferní neuropatie, alergické reakce (cremofor) - premedikace  
alopecie (již po první dávce), mukositida



# Taxany

## Docetaxel

- derivát paklitaxelu, vyšší lipofilita (lipofilní základ – polysorbát), 75% se vylučuje stolicí
- inj. Taxotere 20,80mg – CA prsu, ovária, plic, prostaty, hlavy a krku, sarkomy měkkých tkání dávkování – dle frekvence (týdně 35mg/m<sup>2</sup>, 1x za 3 týdny 60-100mg/m<sup>2</sup>)
- NÚ: myelotoxicita, edémy (při kumulativní dávce 400mg/m<sup>2</sup>, při premedikaci kortikoidy – četnost snížena), periferní neuropatie, alopecie, porucha růstu nehtů, mukositida, průjmy

## Cabazitaxel

- inj. Jevtana 60 mg – metastazující CA prostaty refrakterní na hormonální léčbu u pacientů léčených docetaxelem  
dávkování 25mg/m<sup>2</sup> a 3 týdny



# Podofylotoxiny



## Etoposid

- semisyntetický derivát epipodofylotoxinu, inhibuje topoizomerázu II  
– zlomy v řetězci DNA, vylučuje se močí
- fázově specifický (S a G2-fáze)
- inj. Etoposid 50,100,200,400mg – lymfomy, testikulární karcinomy, CA plic, žaludku, sarkomy měkkých tkání, myelosuprese před transplantací krvetvorných buněk 65-150mg/m<sup>2</sup>
- NÚ: myelotoxicita (neutropenie), nausea a zvracení (méně při i.v.), alopecie, periferní neuropatie, sekundární leukemie (kumulativní dávka 2000mg/m<sup>2</sup>)

# Kamptoteciny



Inhibitory topoizomerázy I – vyvolává zlomy v DNA , fázově specifická cytostatika (S-fáze)

## Irinotekan

- semisyntetický hydrofilní derivát kamptotecinu (izolovaný z kůry a dřeva čínské rostliny *Camptotheca acuminata*)
- biotransformuje se v játrech na účinný metabolit
- inj. Campto 40,100mg – CA kolorekta, plic, žaludku 125-350mg/m<sup>2</sup>
- NÚ: myelotoxicita, průjem (do 24 hod. po aplikaci – loperamid), alopecie, nausea a zvracení, zvýšení jaterních enzymů

## Topotekan

- p.o. Hycamtin 0,25 a 1mg – bronchogenní CA - dávka 2,3mg/m<sup>2</sup>
- inj. Hycamtin 4mg – CA ovária, děložního čípku, plic 1,5mg/m<sup>2</sup>
- NÚ: myelotoxicita, nausea, zvracení, průjem, alopecie



# Cytotoxická antibiotika

- strukturálně rozdílné látky, získané z různých druhů streptomyces, mají antibakteriální účinek, ale jsou silně cytotoxické
- nemají stejný MÚ, ale shodně poškozují nukleové kyseliny – většinou interferují s DNA interkalací (účinná látka se vmezeří mezi páry bazí DNA)
- doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoxantron,
- bleomycin, mitomycin C, daktinomycin

## Bleomycin

- inhibuje syntézu a reparaci DNA
- inj. Bleomycin Teva 15000 IU – maligní lymfomy, testikulární nádory, CA hlavy a krku – dávkování 10-20mg/m<sup>2</sup> i.v., i-m-, s.c., maligní výpotky – 60mg intrapleurálně
- NÚ: pneumotoxicita, kožní změny

# Interkalační léčiva + inhibitory topoizomerázy II

- vytváří nekovalentní vazby mezi řetězci DNA a inhibují topoizomerázu
- účastní oxidačně redukčních reakcí – uvolnění kyslíkových radikálů
- fázově nespesifická cytostatika (účinkují hlavně v S-fázi)

## Doxorubicin

- inj. Adriblastina 10.50mg – leukémie, lymfomy, mnohočetný myelom, solidní nádory – CA prsu, vaječníku, plic, žaludku, ...
- intravezikální podání – CA moč.měchýře – 30-50mg – 1-2 hod.
- před zahájením terapie – kardiologické vyšetření
- NÚ: myelotoxicita, kardiotoxicita (kumulativní dávka 550mg/m<sup>2</sup>), alopecie (téměř 100%), nausea, zvracení, hepatotoxicita, červené zbarvení moče, pozor extravazace!
- lipozomální formy doxorubicinu:
  - pegylované – inj. Caelyx 20,50mg – CA vaječníku, prsu
  - nepegylované – inj. Myocet 50mg – metastazující CA prsu

# Epirubicin

- enantiomer doxorubicinu s podobným MÚ, vyvinut jako
- antracyklin s nižší kardiotoxicitou (kumulativní dávka 900g/m<sup>2</sup>)
- inj. Farmorubicin 10,50mg – lymfomy, sarkom, osteosarkom, Ca prsu, vaječníku, žaludku, močového měchýře      dávka 60-120mg/m<sup>2</sup>
- před zahájením terapie – kardiologické vyšetření
- NÚ: myelotoxicita, kardiotoxicita, alopecie (téměř 100%), nausea, zvracení, hepatotoxicita, červené zbarvení moče, pozor extravazace!

# Mitomycin

- derivát chinonu izolovaný ze Streptomyces, po intracelulární aktivaci působí jako alkylační látka, fázově nespecifický
- Iinj. Mitomycin C Kyowa 10,20mg – CA jícnu, žaludku, pankreatu, kolorekta, prsu      dávka 10-15mg/m<sup>2</sup>  
intraarteriálně – jaterní metastázy u kolorekta – 10mg/m<sup>2</sup>  
intravezikálně – Ca močového měchýře – 20-40mg (60-90min)

# Cytostatika s různými mechanismy účinku

## Hydroxyurea

- inhibuje syntézu DNA inhibicí nukleotidreduktázy, v S-fázi
- p.o. Litalir 500mg – chronická myeloidní leukémie, CA ovaria
- NÚ: myelotoxicita, nausea, zvracení, alopecie, stomatitida

## Mitotan

- polohový izomer DDT, vyvolává atrofii kůry nadledvin
- p.o. Lysodren 500mg – adrenokortikální karcinom

## Estramustin phosphas

- estradiol substituovaný dusíkatým yperitem – kumuluje se v prostatě
- p.o. Estracyt 140mg – CA prostaty

## Bexaroten

- nearomatický retinoid – p.o. Targretin 75mg – kožní T-lymfom (300mg/m<sup>2</sup>)

## Thalidomid

- P.o. – inhibuje proliferaci hematopoetických buněk – mnohočetný myelom

# Nežádoucí účinky protinádorové léčby

## ■ Mukozitis

- Epitel mukósy výrazně citlivý na poškození navozené chemoterapií
- Orální mukozitis, stomatitis, průjmy
- Bolestivost, zvýšené riziko infekce, delší hospitalizace, redukce léčby
- Průjmy – 5-FU, capecitabin, irinotecan, small drugs – život ohrožující, mohou způsobit dehydrataci, poruchu elektrolytové rovnováhy, snížení imunitních funkcí, malnutrici.

léčba: *loperamid*, hydratace

## ■ Alopecie

- Začíná 2-3 týdny po zahájení chemoterapie
- Regenerace 1-2 měsíce po ukončení chemoterapie
- actinomycin D, bleomycin, cyklofosfamid, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, etoposid, irinotekan, metotrexat, mitomycin C, paclitaxel, vinblastin, vincristin.

# Nežádoucí účinky protinádorové léčby

## ■ **Kožní toxicita**

- hyperpigmentace – busulfan, bleomycin
  - palmoplantární erytrodysestézie - Hand foot syndrom – docetaxel, doxorubicin, kapecitabin
    - je charakterizován vývojem diskrétních erytémových ploch na dlaních a ploskách, následované deskvamací a bolestivostí.
    - plaky mohou být asymptomatické, bolestivé nebo svědit, ve většině případů se ztratí za 3 týdny po deskvamaci. Léčba: redukce dávek, prodloužení intervalů  
symptomatické: topicky a orálně steroidy.
- K prevenci lze doporučit pyridoxin.