

# 03 – Úvod do principu protinádorové léčby

(radioterapii a cílené léčbě bude věnována samostatná přednáška v budoucnu)

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



## **Lokální kontrola onemocnění**

- Chirurgie
- Radioterapie

## **Systémová kontrola onemocnění**

- (Konvenční, klasická) chemoterapie
- Cílená léčba (targeted therapy, personalized medicine)
- Imunoterapie

# Chirurgická léčba

Operace je nejstarším způsobem protinádorové léčby

Význam z onkologického pohledu:

- dokončení diagnostiky nádorové nemoci (histologická verifikace procesu)
- léčba nízkých klinických stádií nádorového onemocnění (ve většině případů se jedná o nejúčinnější léčebnou modalitu)
- resekce metastického onemocnění, které by jinak nebylo vyléčitelné systémovou léčbou
- symptomatické a paliativní léčba nádorů (léčba bolesti, zajištění pasáže GIT anastomózou nebo stomií, provedení nefrostomie, tracheostomie apod.)

## Onkologické hodnocení rezidua (zbytku) nádoru:

R0 resekce – žádné reziduum

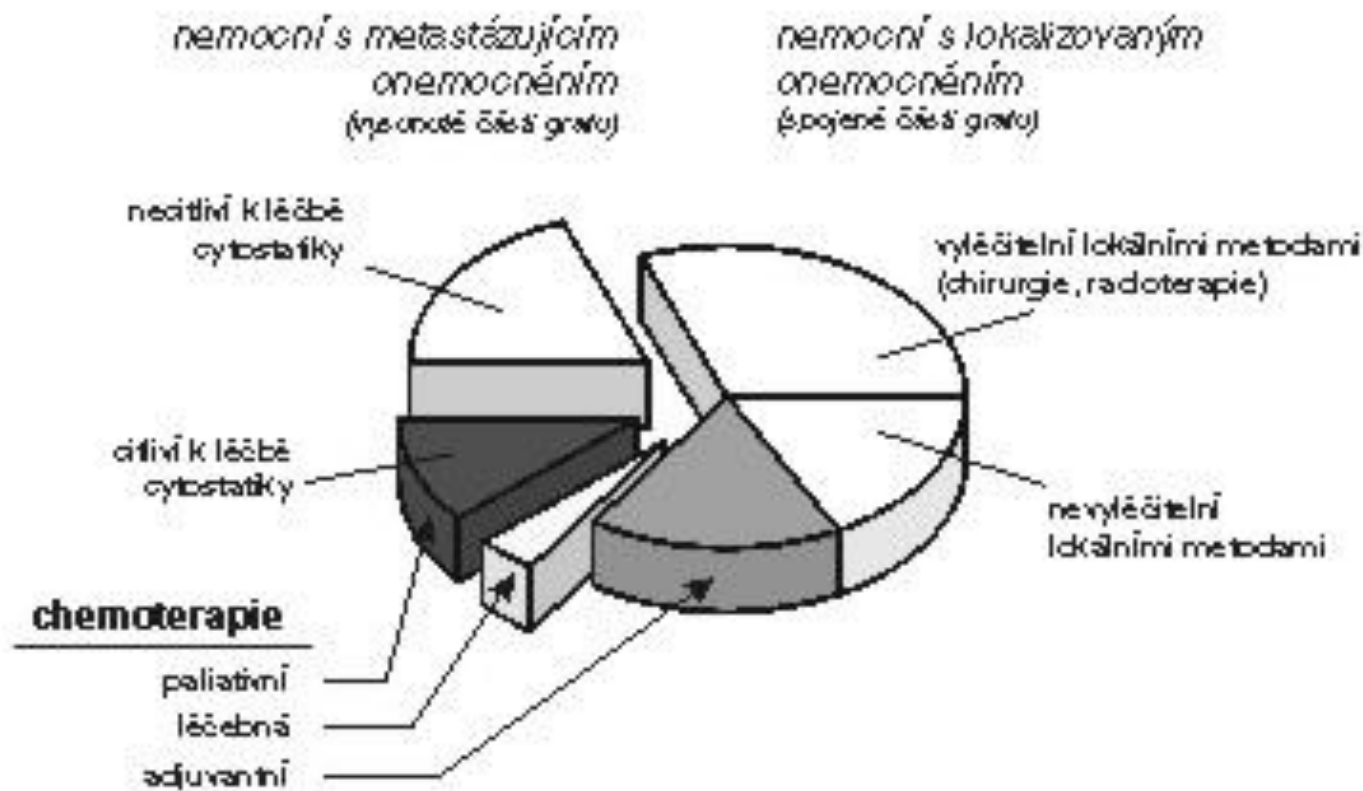
R1 resekce – mikroskopické reziduum

R2 resekce – makroskopické reziduum

Operace onkologických pacientů by měly být prováděny chirurgy specializovanými v operativě příslušné nemoci, **neboť vyšší četnost provedených výkonů vede k vyššími stupni onkologické radikality, a tím i většímu počtu vyléčených pacientů.**

# POSTAVENÍ LÉČEBNÝCH MODALIT V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

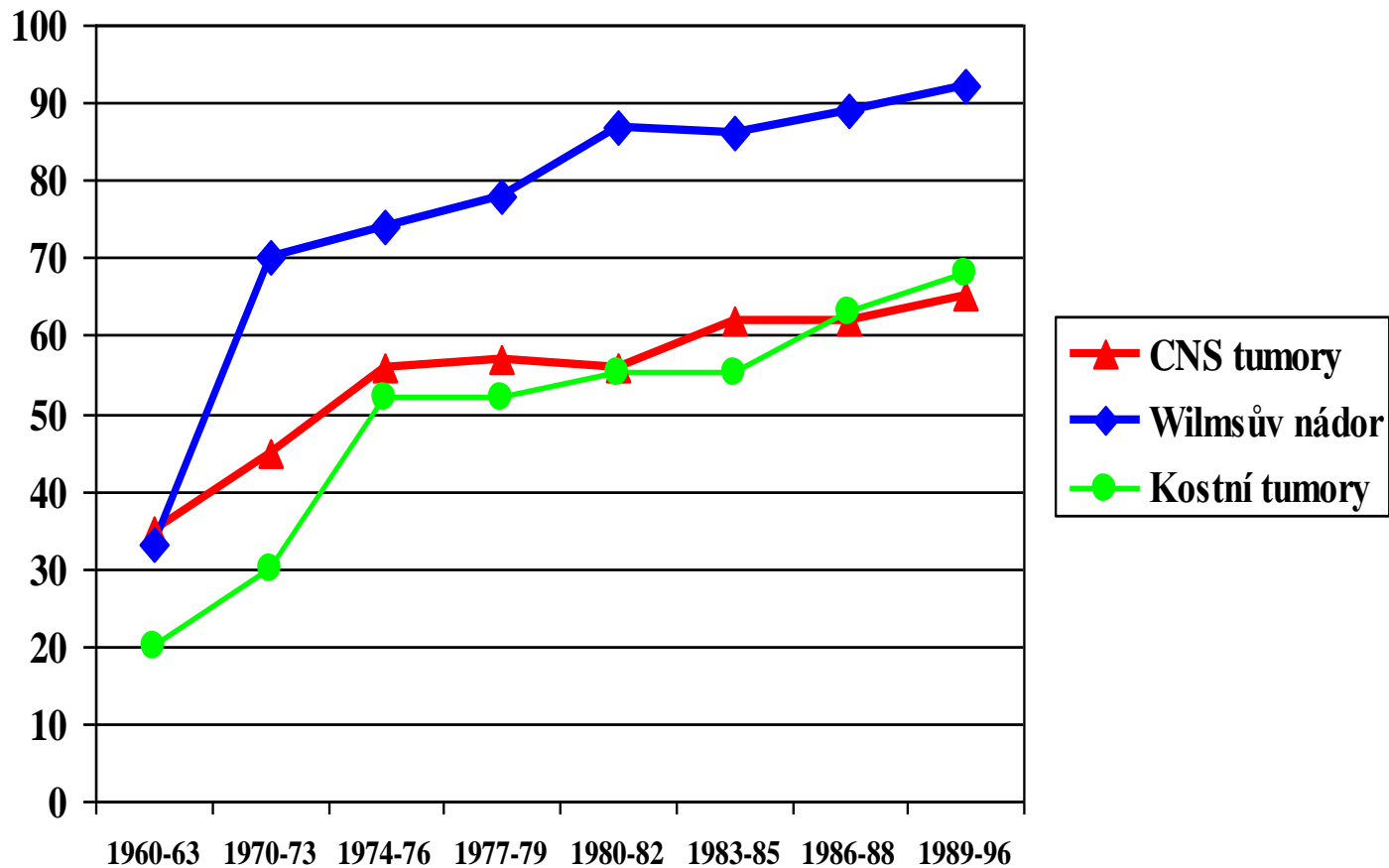
---



# RŮZNÁ CITLIVOST ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ K CHEMOTERAPII

I. skupina	II. skupina	III. skupina	IV. skupina
lymfoblastická leukémie	akutní myeloidní leukémie	Karcinomy orofaciální oblasti	Adenokarcinom ledviny
Burkittův nádor	NHL s nízkým stupněm malignity	karcinomy trávicího ústrojí	Grawitzův nádor
Hodgkinova choroba	mnohočetný myelom	Gliální nádory CNS	karcinom jícnu
NHL s vysokým stupněm malignity	neuroblastom		bronchogenní karcinom (nemalobuněčný)
Wilmsův nádor	osteosarkom		karcinom pankreatu
testikulární nádory			hepatocelulární karcinom
choriokarcinom (postgestační)			karcinom žlučníku
embryonální rhabdomyosarkom			karcinom štítné žlázy
Retinoblastom			

Význam systémové chemoterapie pro nárůst přežití (Wilmsův nádor) vs. nezbytná kvalitní lokální kontrola onemocnění (kostní nádory, nádory CNS)



# Historické poznámky (1)

1. století

Pedanius **Dioscorides** (cca 40-90) „*De Materia Medica* „  
*extrakt z **COLCHICUM AUTUMNALE** L. – ocún jesenní*  
*jeho užitím „ nádor dále neprodukuje hnis“*

1938

A. P. Dustin: alkaloid **kolchicin**

rostliny rodu *Catharantus*, dříve **Vinca**

*Catharanthus roseus* (barvínek růžový) – mikrotubulární jedy

klinicky užívány cytostatika **vinkristin, vinblastin**





# Historické poznámky (2)

1786

Thomas Fowler

„Fowlerův roztok“  $\text{KH}_2\text{AsO}_4$

1 % roztok předepisován k léčbě řady nemocí

1865

Heinrich Lissauer: Fowlerův roztok užit k léčbě leukémie (CML)  
byl užíván až do 30. let 20. století

*Dnes je TRISENOX (arsenic trioxide,  $\text{As}_2\text{O}_3$ ) užíván v léčbě relapsů akutní promyelocytární leukémie*

## 1. a 2. světová válka : bojové plyny

**Yperit (hořčičný plyn) : Bis(2-chlorethyl)sulfid (= sulfidický yperit)**

- použití Němci ve světové válce v roce 1917 - u belgického města Ypres;

**útlum krvetvorby (hematopoézy) jeho účinkem znám již od roku 1919**

- **válečná nehoda v roce 1943 v italském Bari (100 tun yperitových leteckých bomb transportováno z USA do Itálie, po explozi lodi zemřelo desítky osob)**

**Dusíkaté yperity (nespecifická alkylační činidla DNA) :**

HN1: Bis(2-chlorethyl)ethylamin (= nitrogen mustard)

HN2: Bis(2-chlorethyl)methylamin (= **mustin, Mustargen**)

HN3: Tris(2-chlorethyl)amin

# Konvenční cytostatika / chemoterapeutika

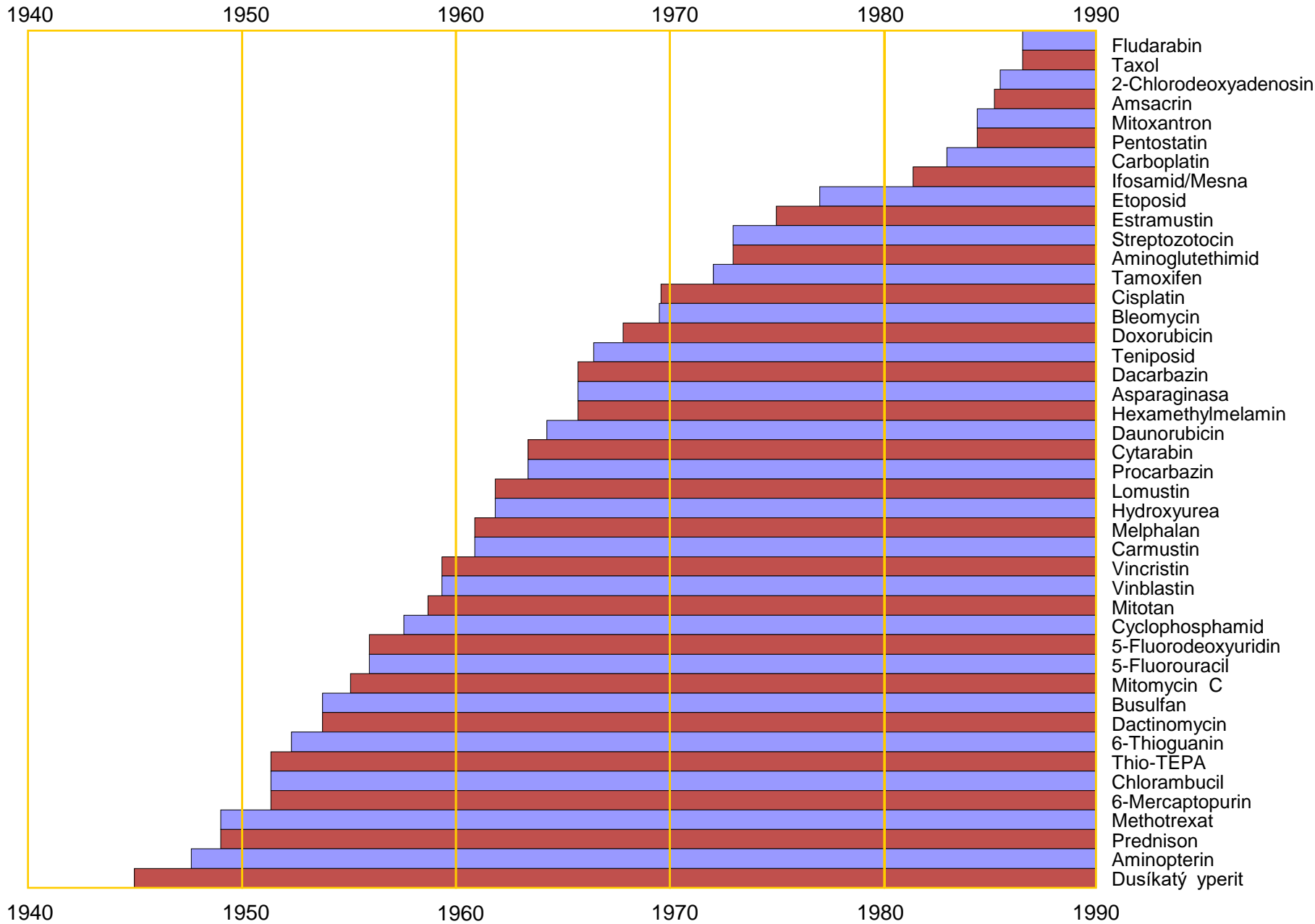
## Cílená biologická léčba (targeted therapy)

---

### Východiska pro konvenční cytostatickou léčbu:

- nádorové buňky jsou obvykle více citlivé k zevním cytotoxickým/proapoptotickým stimulům než buňky zdravých tkání (účinek mitotických jedů, genotoxických látek, antimetabolitů) .
- Zásahy jsou však málo specifické a ve vysoké míře postihují i zdravé tkáně, především ty s vysokou proliferační aktivitou (sliznice gastrointestinálního traktu - mukozitida, hematopoéza - cytopenie )
- Buněčný cyklus normálních proliferujících buněk bývá kratší ve srovnání s nádorovými → rychlejší regenerace zdravých tkání
- Opakování chemoterapie v pravidelných cyklech, po regeneraci normální tkáně (normální hodnoty v krevním obraze, zhojené sliznice), cykly povětšinou á 21 či 28 dní = **maximum tolerated dose (MTD)** –režimy.

# Rok zavedení do klinické praxe

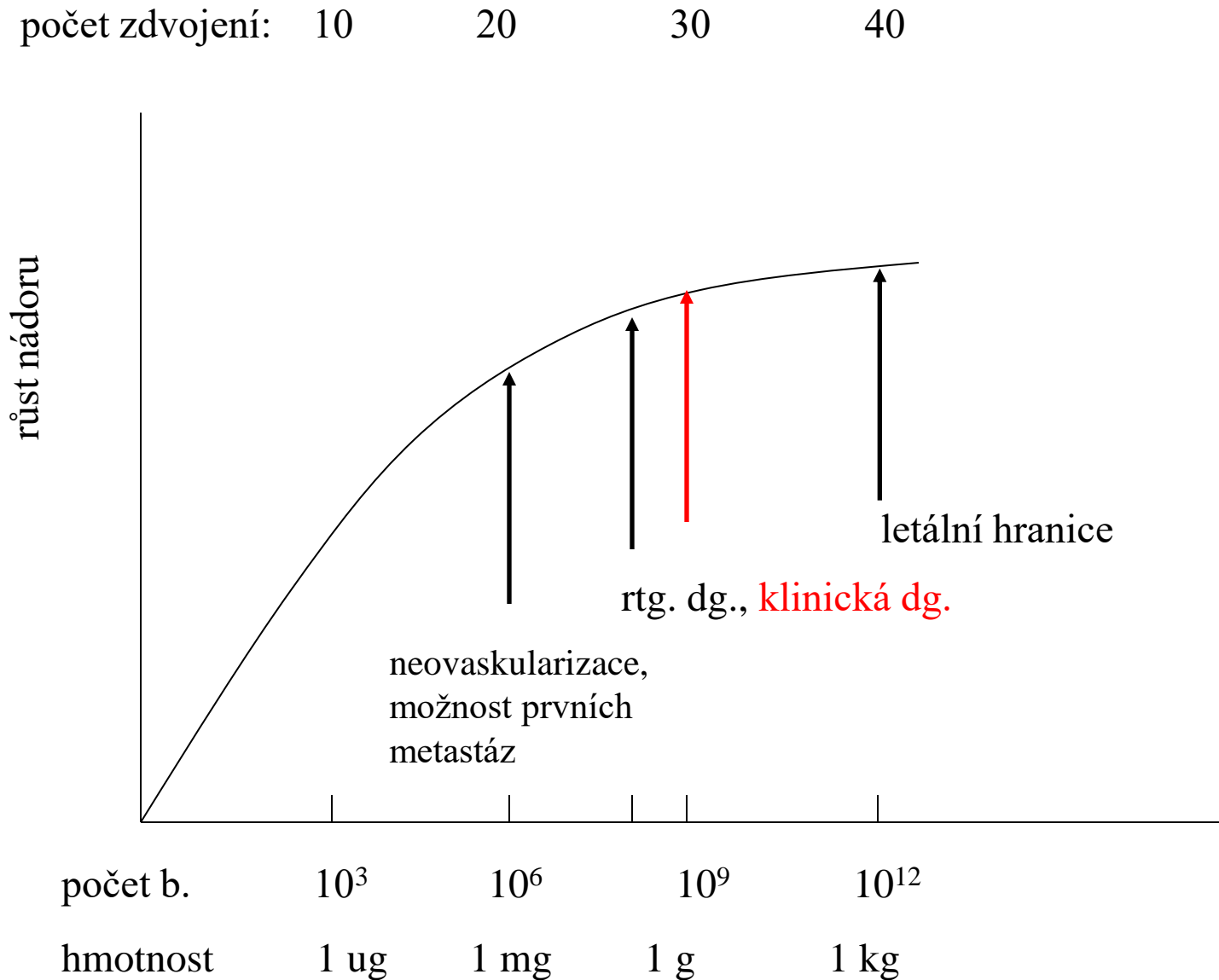


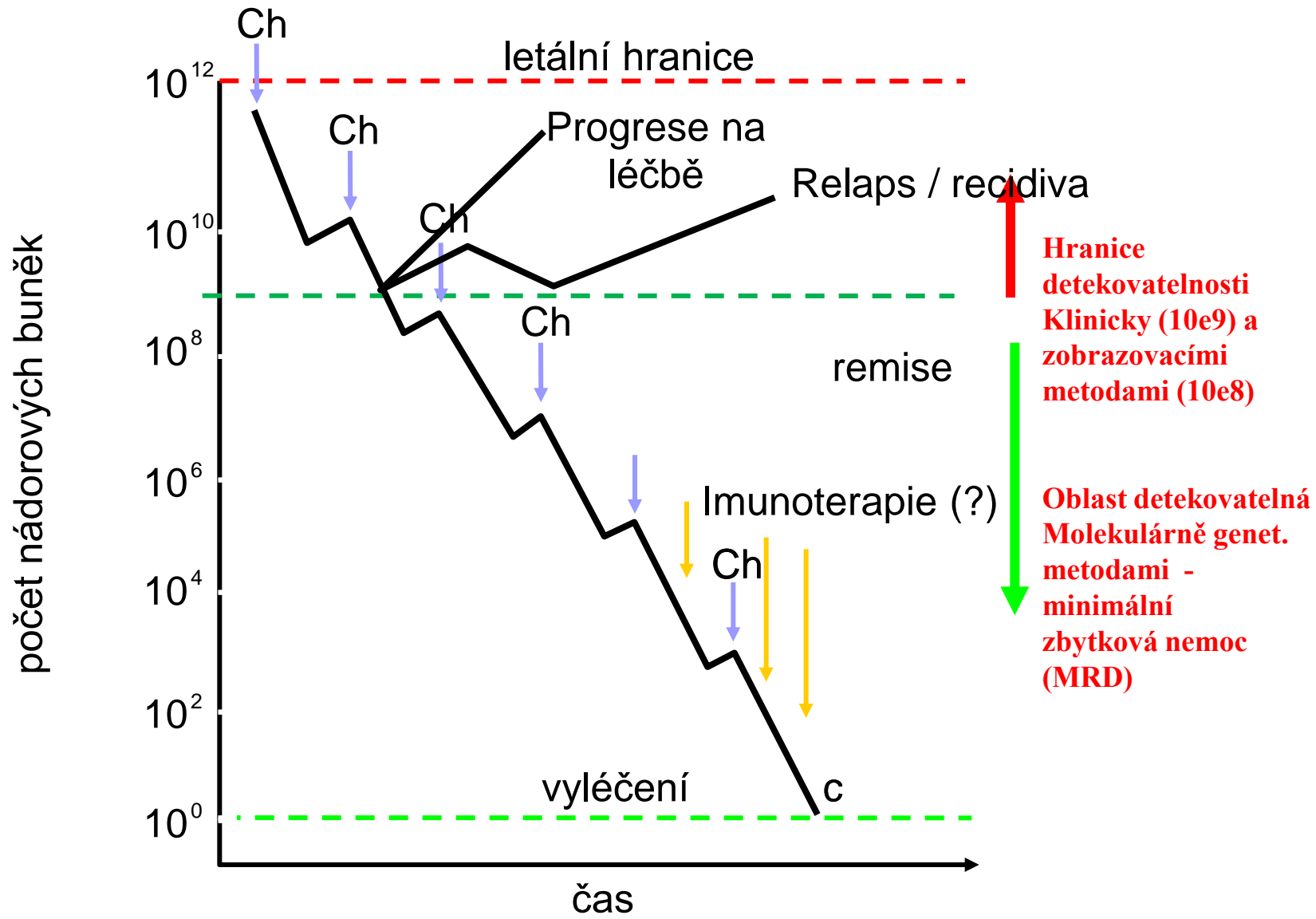
(převzato z: Klener P. , PŮL STOLETÍ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE A JEJÍ DALŠÍ PERSPEKTIVY)

# Principy protinádorové chemoterapie

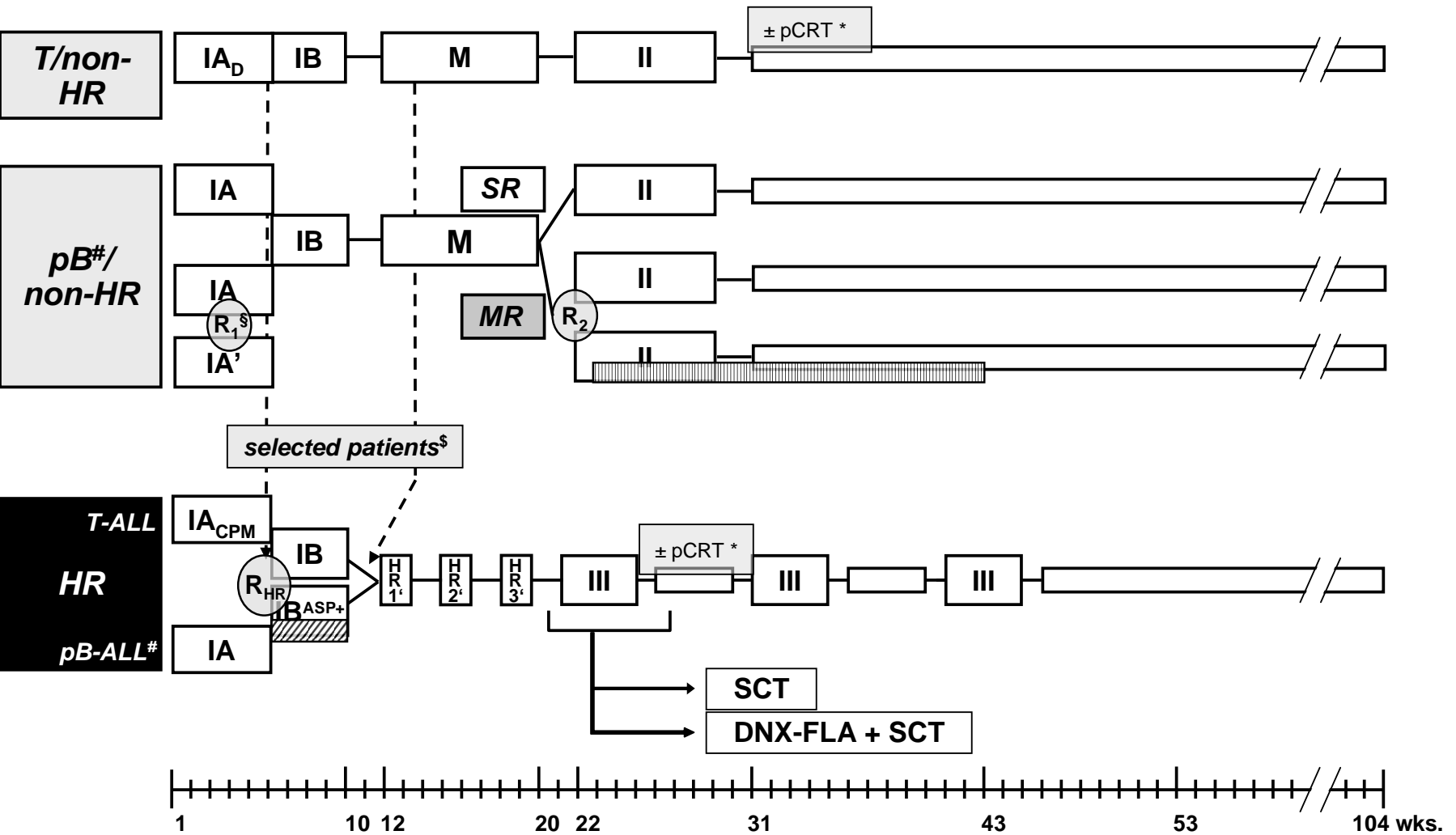
- kombinace s jiným druhem terapie (chirurgie, ozařování)
  - **Neoadjuvantní** – podání chemoterapie před radikálním operačním výkonem
  - **Adjuvantní** chemoterapie – po lokální léčbě , k likvidaci zbytkové populace buněk nádoru
- kombinace cytostatik s různým mechanismem účinku a toxicitou
  - dávku limitující toxicita odlišného druhu

# Růst nádoru





# AIEOP-BFM ALL 2009



- |                         |   |                          |   |
|-------------------------|---|--------------------------|---|
| <b>IA</b>               | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29)              | <b>IA<sub>D</sub></b>    | Prot. IA <sub>D</sub> (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| <b>IA'</b>              | Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15)                     | <b>IB<sub>ASP+</sub></b> | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP)                                 |
| <b>IA<sub>CPM</sub></b> | Prot. IA <sub>CPM</sub> (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10) |                          | PEG-L-ASP given for 20 weeks  |

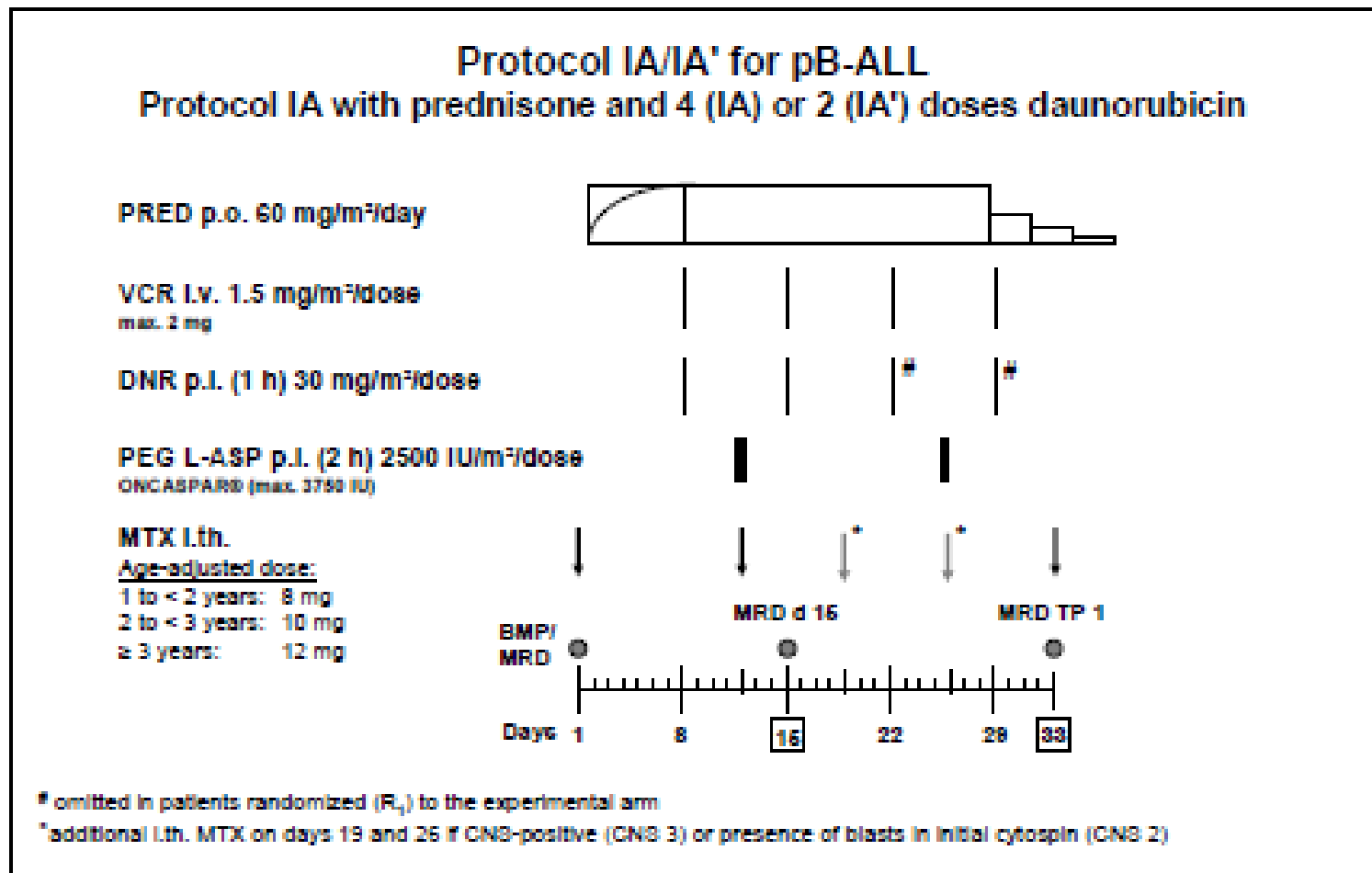
# or immunophenotype unknown

\* pCRT 12 Gy if age ≥ 2 yrs / in selected subgroups no pCRT + 6x i.th. MTX / in patients with CNS disease (CNS 3) tCRT with 12 Gy or 18 Gy (dose age-adapted)

§ for eligibility for randomization see protocol

§ see protocol

## 9.1 Protocol I

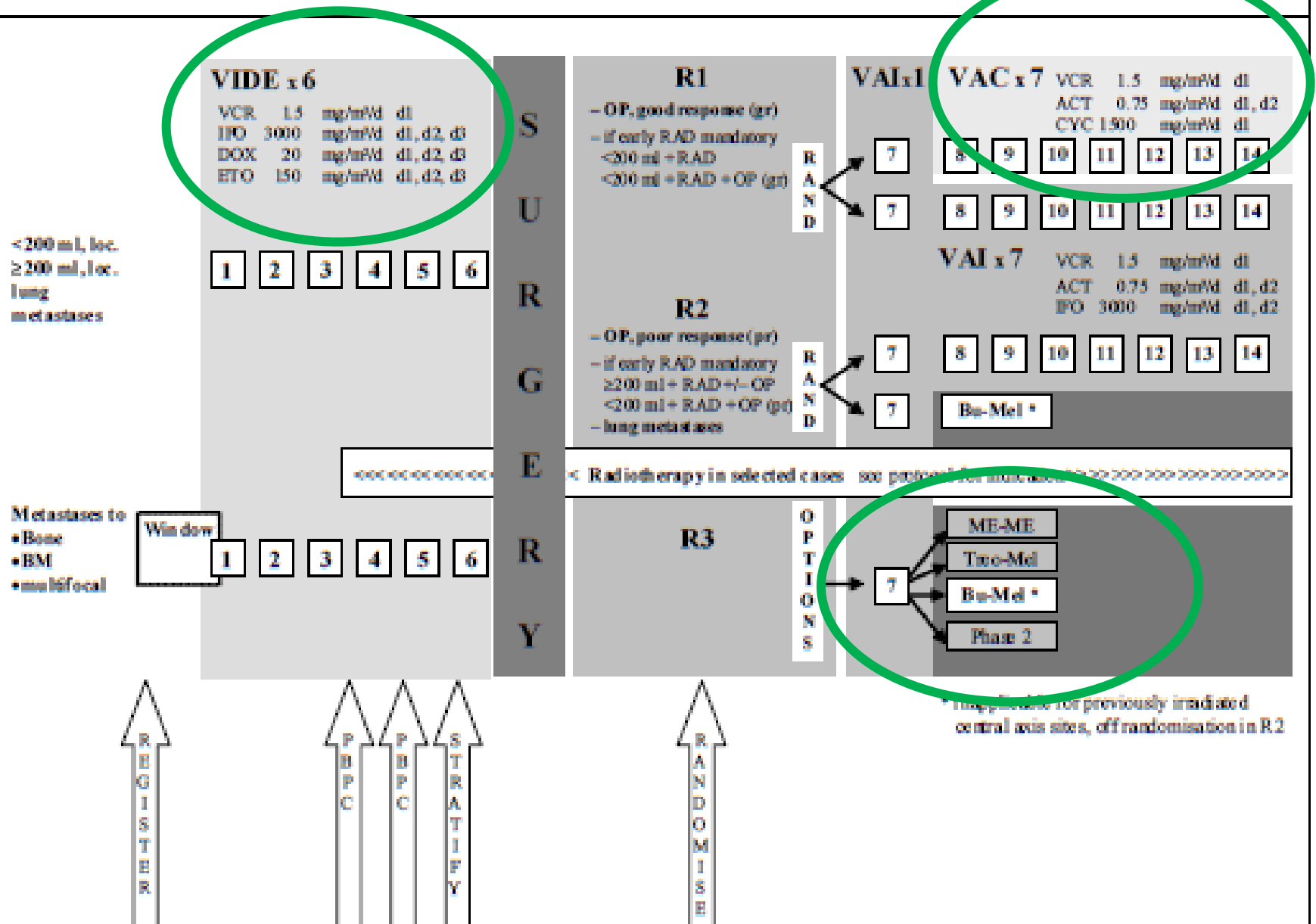


**Figure 5 Treatment outline of Protocol IA/IA'.** The element is applicable to all patients with pB-ALL, the steroid preparation is prednisone. According to randomization R<sub>1</sub>, 2 (IA') vs 4 (IA) doses of daunorubicin are given.



# Příklad multimodálního protokolu zahrnujícího konvenční (poly)chemoterapii

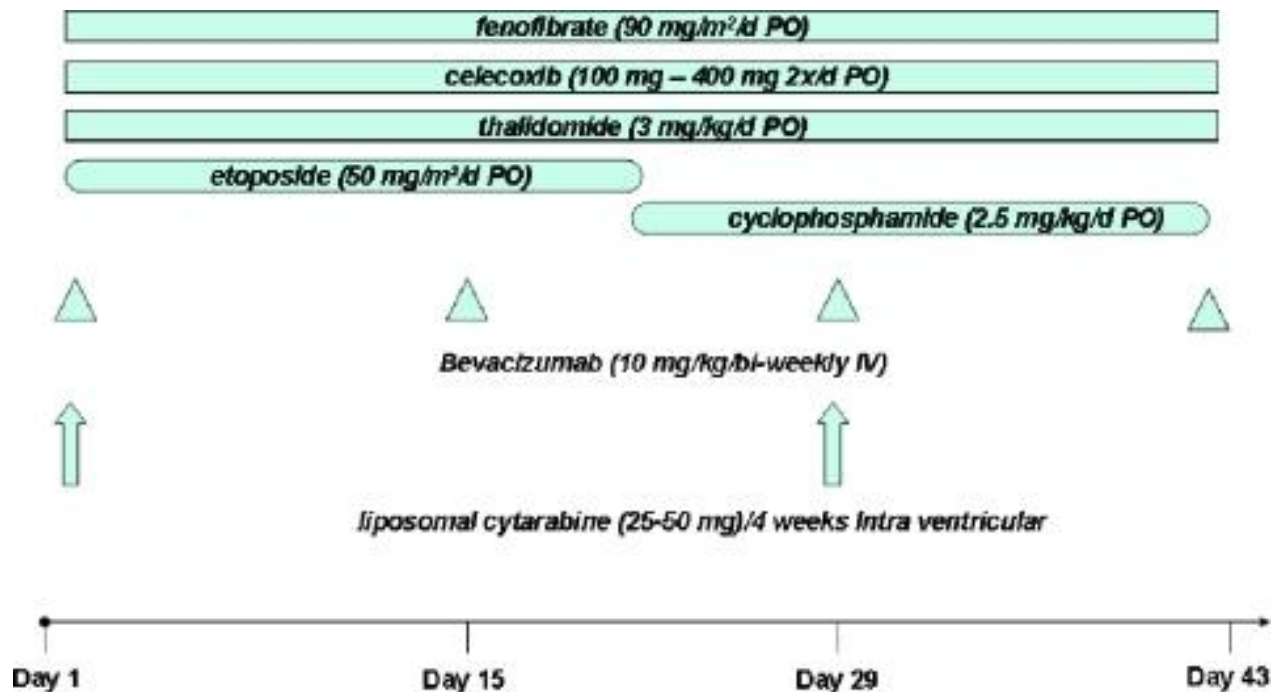
## EURO-E.W.I.N.G. 99



## Konvenční režimy jsou tzv MDT-based : podání maximální tolerované dávky

vs.




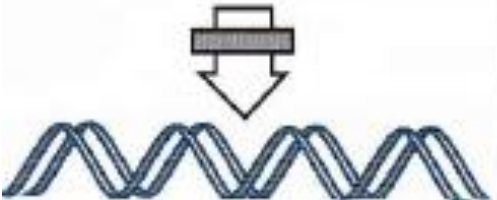
Příklad tzv. metronomického režimu: v tomto případě je **každodenní podání malé dávky konvenčního cytostatika** (etoposid nebo cyclophosphamid) navíc doplněno o **antiangiogenní lék** thalidomid a další „**biologika**“: COX2 inhibitorem celecoxibem a PPAR agonistou (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists) fenofibrát. Cílem zde je ovlivnit především nádorovou angiogenezu, nádorové permissivní mikroprostředí.



# Mechanismy cytostatického účinku

- **inhibice enzymů nutných pro syntézu nukleových kyselin**
- **inkorporace falešných nukleotidů do nukleových kyselin**
- **přímé poškození struktury již hotových nukleových kyselin**
- **Blokáda topoizomeráz I a II**
- **poškození funkce mikrotubulárního systému**
- **kombinované účinky**

# Konvenční cytostatika (chemoterapeutika)

<p>DNA prekurzory</p> 	<p>antifolika</p>	<p>metotrexát, pralatrexát, raltitrexed, pemetrexed, nolatrexed</p>
<p>ribonukleotidy</p> 	<p>antipuriny</p>	<p>merkaptopurin, thioguanin, 2' deoxycoformycin, kladribin, cytarabin, gemcitabin, fludarabin, klofarabin, nelarabin, forodesin</p>
<p>deoxyribonukleotidy</p> 	<p>antipyrimidiny</p>	<p>5-fluorouracil, tegafur, kapecitabin, floxuridin</p>
	<p>inhibitory deoxyribonukleotid reductázy</p>	<p>hydroxyurea</p>



vazba na DNA

inhibice opravy

jiné mechanismy

inhibice mikrotubulů



alkylační látky

interkalační látky

radiomimetika

inhibitory topolizomeráz

cytostatika působící jinými  
nebo kombinovanými  
mechanismy

inhibitory polymerace

inhibitory depolymerace

dusíkatý yperit, cyklofosfamid,  
ifosfamid, chlorambucil, busulfan,  
deriváty nitrozomočoviny,  
deriváty platiny, aziridiny,  
mitomycin C

antracykliny, mitoxantron,  
aktinomyciny, amonafid,  
amsakrin

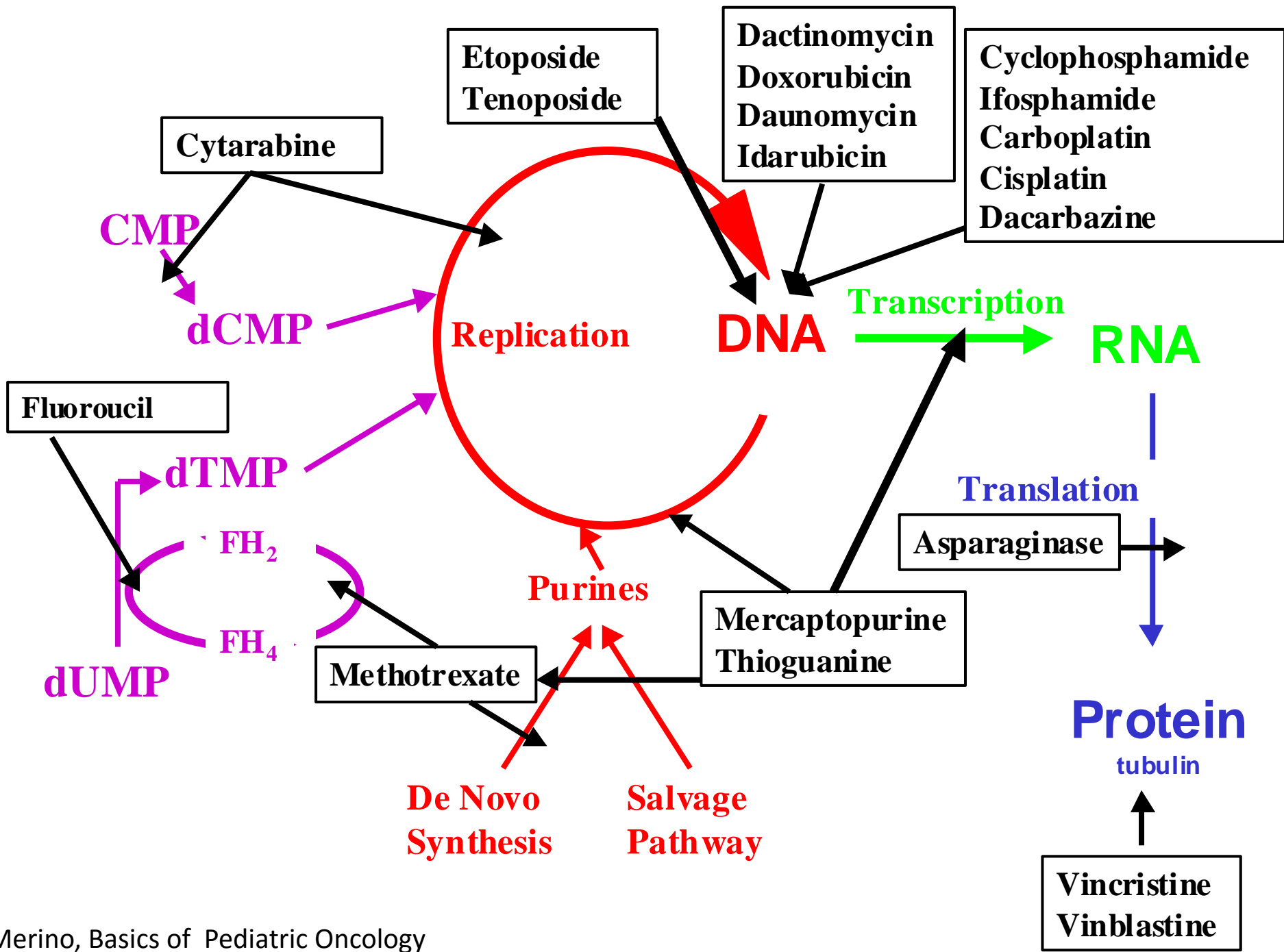
bleomycin

TOPO I (irinotekan, topotekan,  
rubitekan, gimatekan)  
TOPO II (tenipozid, etopozid,  
voreloxin)

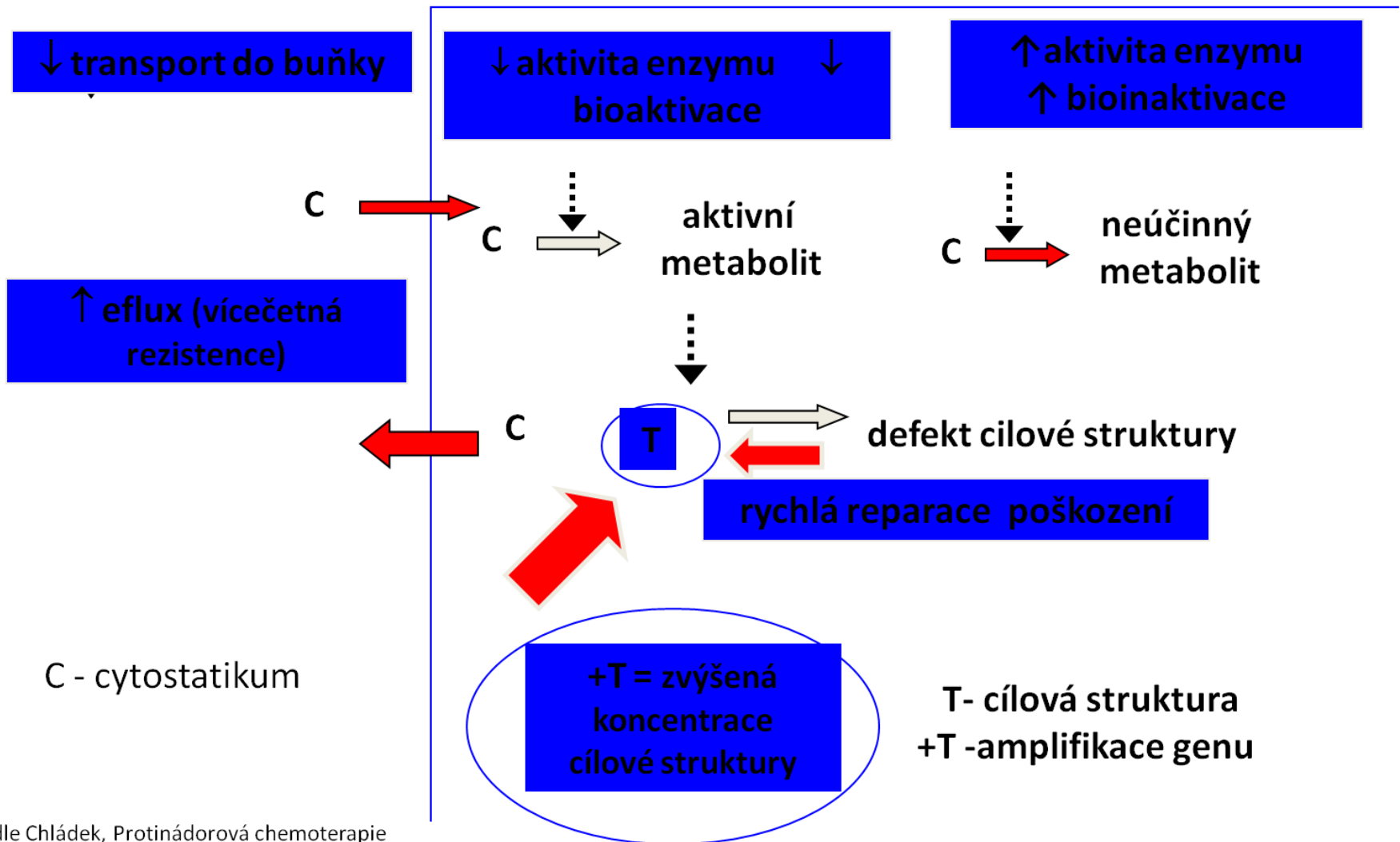
dakarbazin, temozolomid,  
atrasentan, zibotentan,  
bexaroten

vinka alkaloidy

taxany, epotilony



# Mechanismy rezistence



# Antimetabolity

látky se strukturou podobnou purinům, pyrimidinům a jejich nukleotidům, folátům aj.

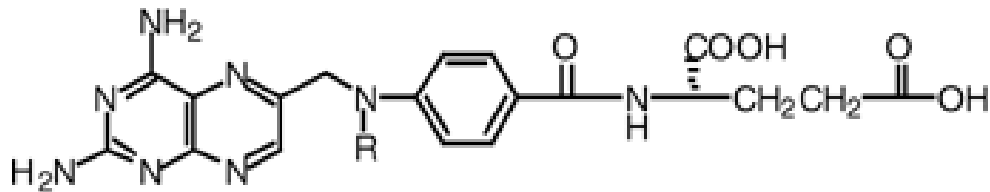
- inhibují syntézu nebo metabolickou přeměnu purinových a pyrimidinových bazí
  - působí jako falešné nukleotidy
  - inhibují tvorbu DNA, RNA, popř. proteinů a tím dělení buněk
  - účinkují především v S-fázi buněčného dělení
- antagonisté (analogy) kyseliny listové (folátů) = antifoláty
  - antagonisté (analogy) purinů
  - antagonisté (analogy) pyrimidinů



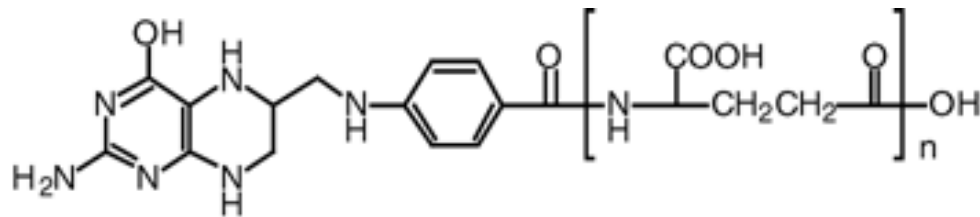
# Antagonisté kyseliny listové (anti-foláty)

- Metotrexát
  - inhibicí **dihydrofolátreduktázy** blokuje tvorbu redukovaných folátů potřebných pro syntézu purinů a pyrimidinů (snížená sy. DNA, RNA)
  - inhibicí **thymidylátsyntetázy** blokuje tvorbu thymidylátu (snížená sy. DNA)
  - snížená sy proteinů (tetrahydrofolát je potřebný pro sy serinu a methioninu)
- Novější antifoláty:
  - pemetrexed (derivát s inhibičním účinkem vůči rozšířenému spektru folát-dependentních enzymů)

# Metotrexát



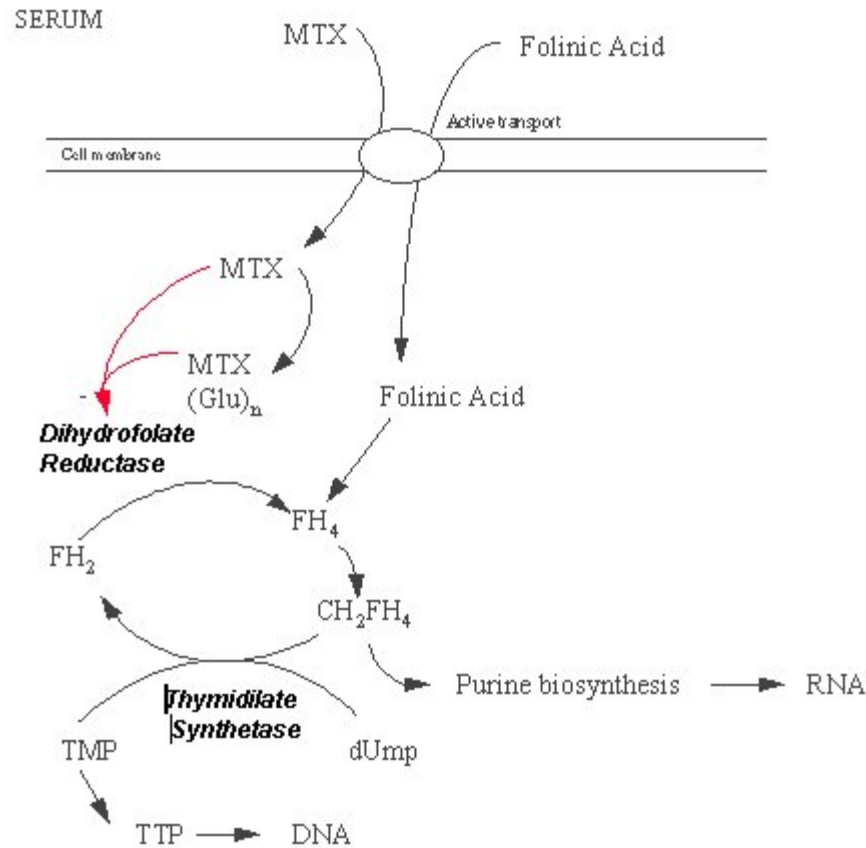
aminopterin; R = H  
methotrexate; R = Me



tetrahydrofolate

- metotrexát:  
druhé cytostatikum  
zavedené do klinické  
praxe

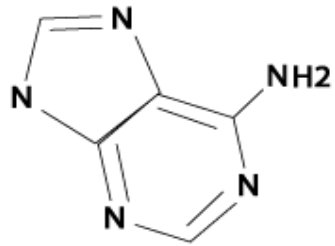
# Mechanismus cytostatického účinku metotrexátu



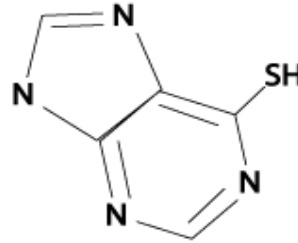
# Metotrexát

- indikace: v minulosti součást mnoha protokolů, v současnosti např. ALL, NH-lymfomy, osteosarkom
- nízké dávky MTX per os v kombinaci s merkaptopurinem - udržovací fáze terapie ALL
- nízké dávky jednou týdně (p.o., i.m., s.c.)  
imunopresivum v léčbě autoimunitních onemocnění

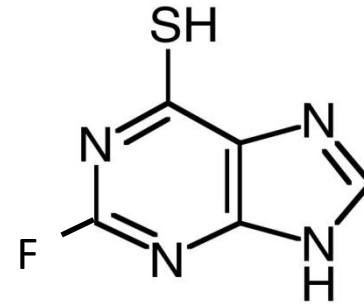
# Analoga purinů/purinových nukleotidů



Adenine (A)

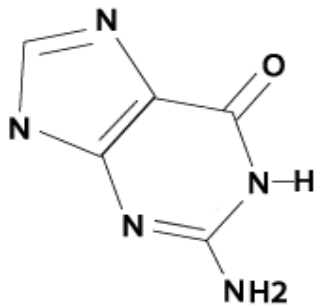


6-MP

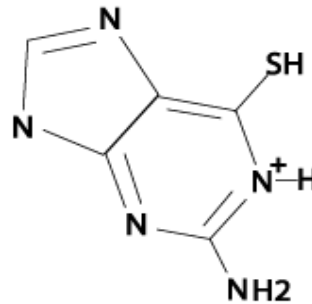


arabinoza-5-P

fludarabin  
(analog  
adenozinu)

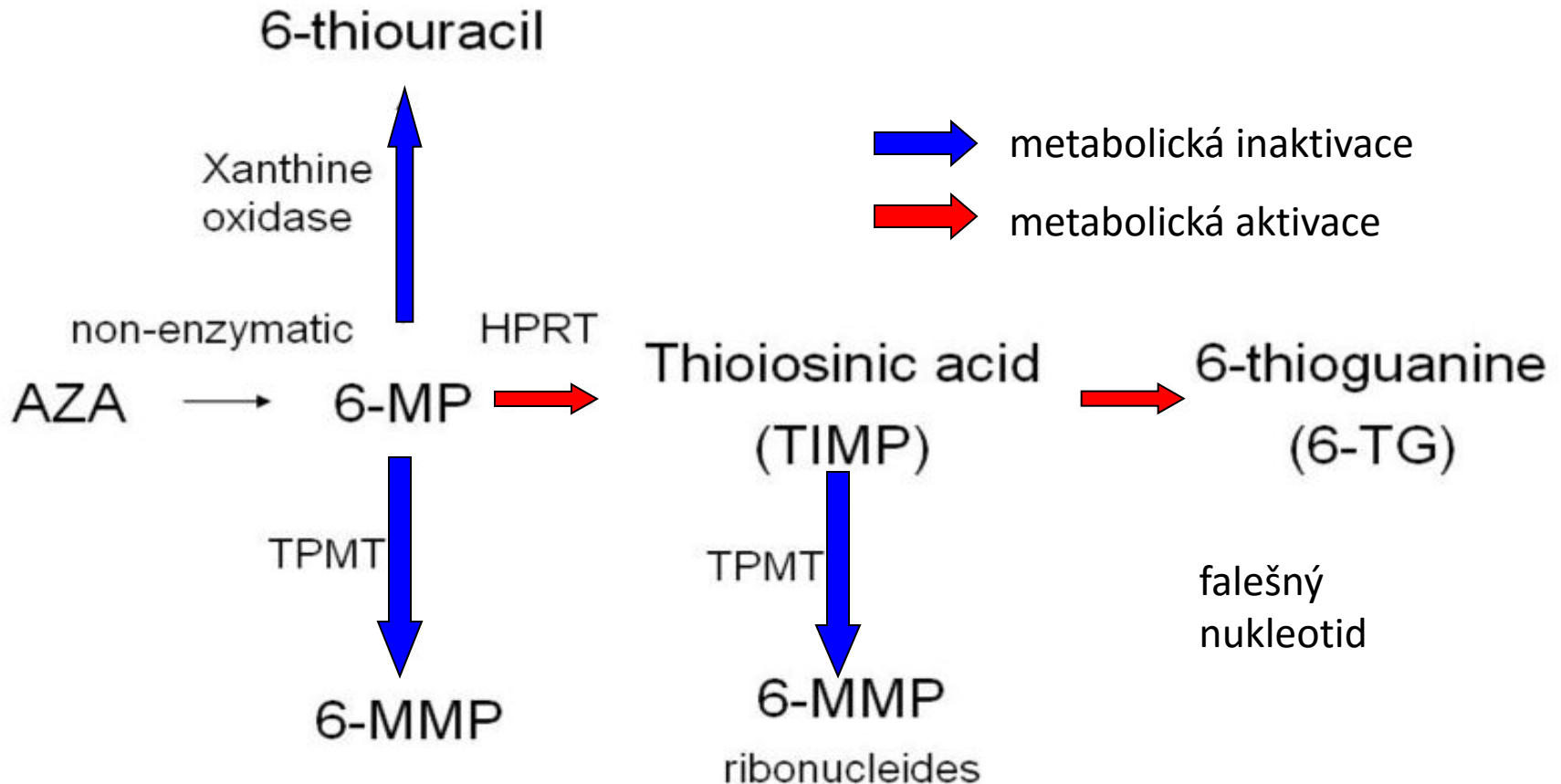


Guanine (G)



6-TG

# Metabolismus 6-merkaptopurinu



Nemocní s **neaktivním enzymem thiopurinmethyltransferáza (TPMT)** (příčina = genetický polymorfismus) mají projevy vystupňované toxicity (myelosuprese). Genetický test na TPMT nebo stanovení aktivity TPMT v erythrocytech mohou být provedeny před léčbou.

# Analogy pyrimidinů

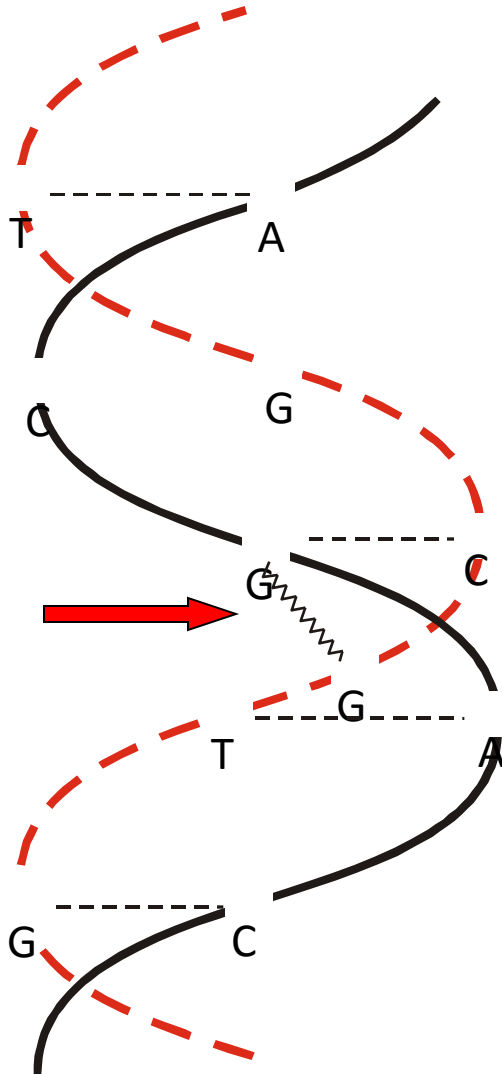
5- fluoruracil

cytozinarabinozid (cytarabin, Ara-C)

gemcitabin

kapecitabin

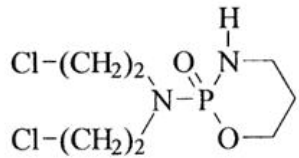
# Alkylující cytostatika



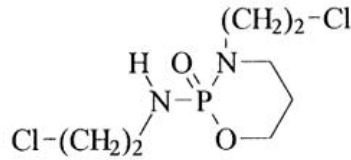
- první účinná cytostatika v klinické praxi
- kovalentně se váží na nukleofilní centra v molekulách nukleových kyselin a proteinů
- fázově nespecifický účinek
- genotoxické látky: riziko sekundárních malignit



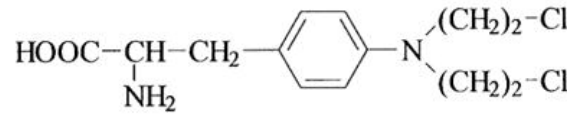
# Alkylující cytostatika: chemicky různorodé látky



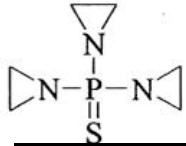
cyklofosfamid



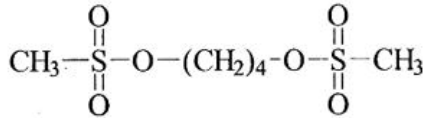
ifosfamid



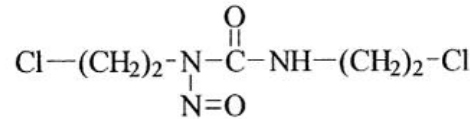
melfalan



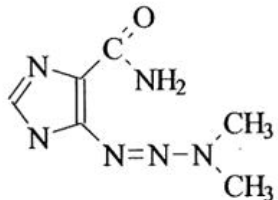
thiotepa



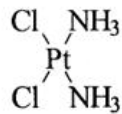
busulfan



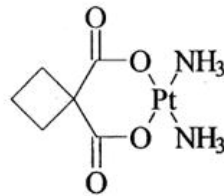
karmustin



dakarbazin



cisplatin



karboplatin

- alkylaminy
- oxazafosforiny
- platinové deriváty
- deriváty nitrozomočoviny
- estery sulfonových kyselin
- aj.

# Interkalační látky

- **Antracyklinová antibiotika** - doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin
- Deriváty antrachinonu - mitoxantron
- Deriváty akridinu – amsakrin, **aktinomycin D**

# Inhibitory topoizomeráz

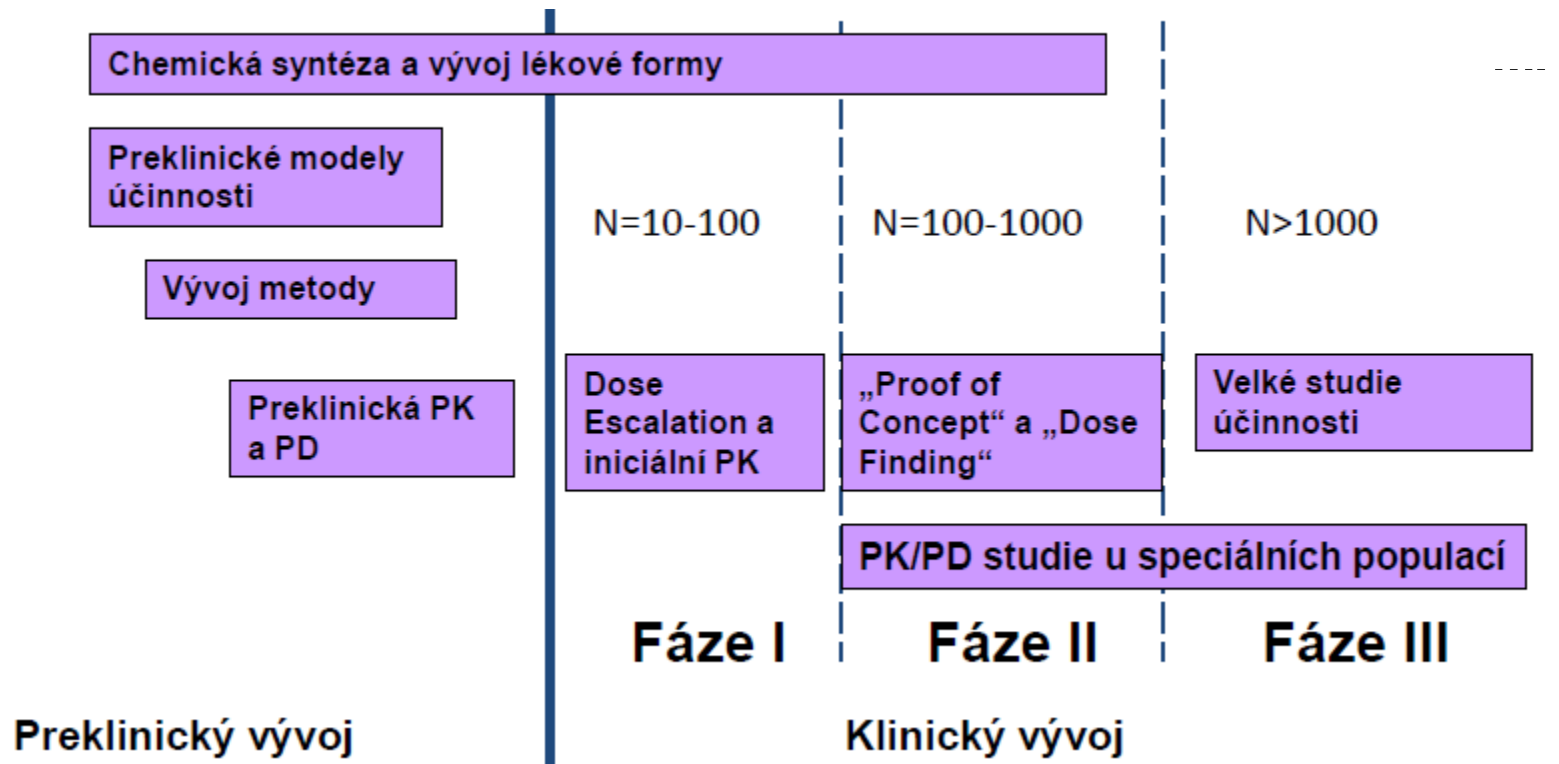
- DNA-topoizomerázy jsou jaderné enzymy, které ovlivňují topologii DNA při replikaci
- deriváty kamptotecinu **irinotekan** a **topotekan** inhibují topoizomerázu I
- deriváty epipodofylotoxinu **etopozid** a tenipozid inhibují topoizomerázu II

# Inhibitory mitózy

mitotické jedy, ruší funkci dělicího vřeténka:

- vinkové alkaloidy (*Madagascar periwinkle, Vinca rosea*): **vinkristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin** se váží na tubulin a zabraňují jeho polymerizaci do mikrotubulů
- terpenoidy tisů (taxany): **paklitaxel, docetaxel** stabilizují polymery mikrotubulů a zabraňují separaci chromozomů při anafázi

# KLASICKÝ VÝVOJ LÉČIVA, PREKLINICKÝ, KLINICKÝ – klinické STUDIE FÁZE I AŽ III



# Přehled nejčastějších klinických nežádoucích účinků

## Akutní

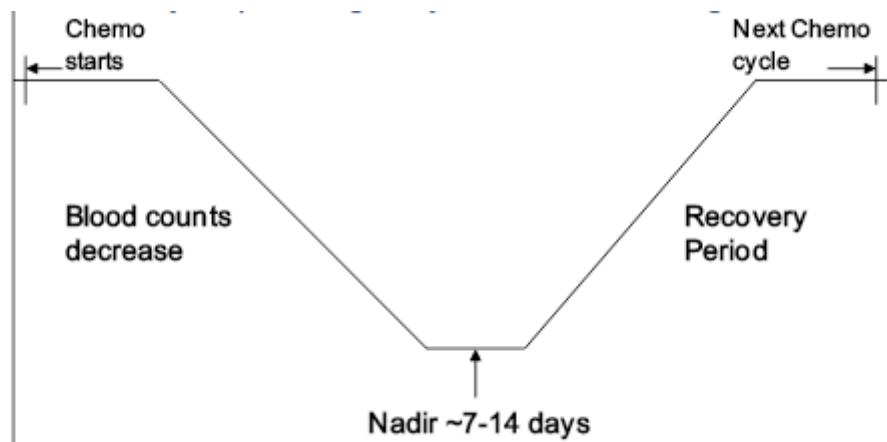
- hematologická toxicita – pancytopenie = anémie, leukopenie, trombocytopenie , z toho plynoucí infekční a krvácivé komplikace
- alopecie – ztráta buněk vlasových folikulů (alopecie)
- mukositida , tyflitida = gastrointestinální toxicita na sliznicích
- nauzea, zvracení, nechutenství
- akutní nefrotoxicita, hepatotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxicita

## Pozdní

- nefrotoxicita, hepatotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxicita
- Poruchy plodnosti
- mutageneze, karcinogeneze, teratogeneze = sekundární malignity

# Vývoj krevního obrazu a poškození sliznic po MTD chemoterapii

febrilní neutropenie = oportunní infekce  
u onkologických pacientů



MTD = maximálně tolerované dávky léčiva

# mukositida

