

Příznaky nádorových onemocnění na příkladu dětských nádorů (tzv. symptomatologie)

Příznaky nádorových onemocnění

- **Nádor jako náhlá příhoda**
- **Nádor jako příčina nespecifických obtíží**
- **Nádor jako náhodný, asymptomatický nález**
- **Nádor projevující se specifickými příznaky**

Náhlá příhoda jako důsledek nádorového růstu

Nádor

invazivní růst

infiltrativní růst

metabolické/paraneoplastické projevy

obstrukce

syndrom horní duté žíly (VCS)
syndrom horního mediastina
syndrom míšní komprese
syndrom intrakraniální hypertenze
ileus
obstrukce močových cest
bronchiální obstrukce

perforace

střevo

výpotek

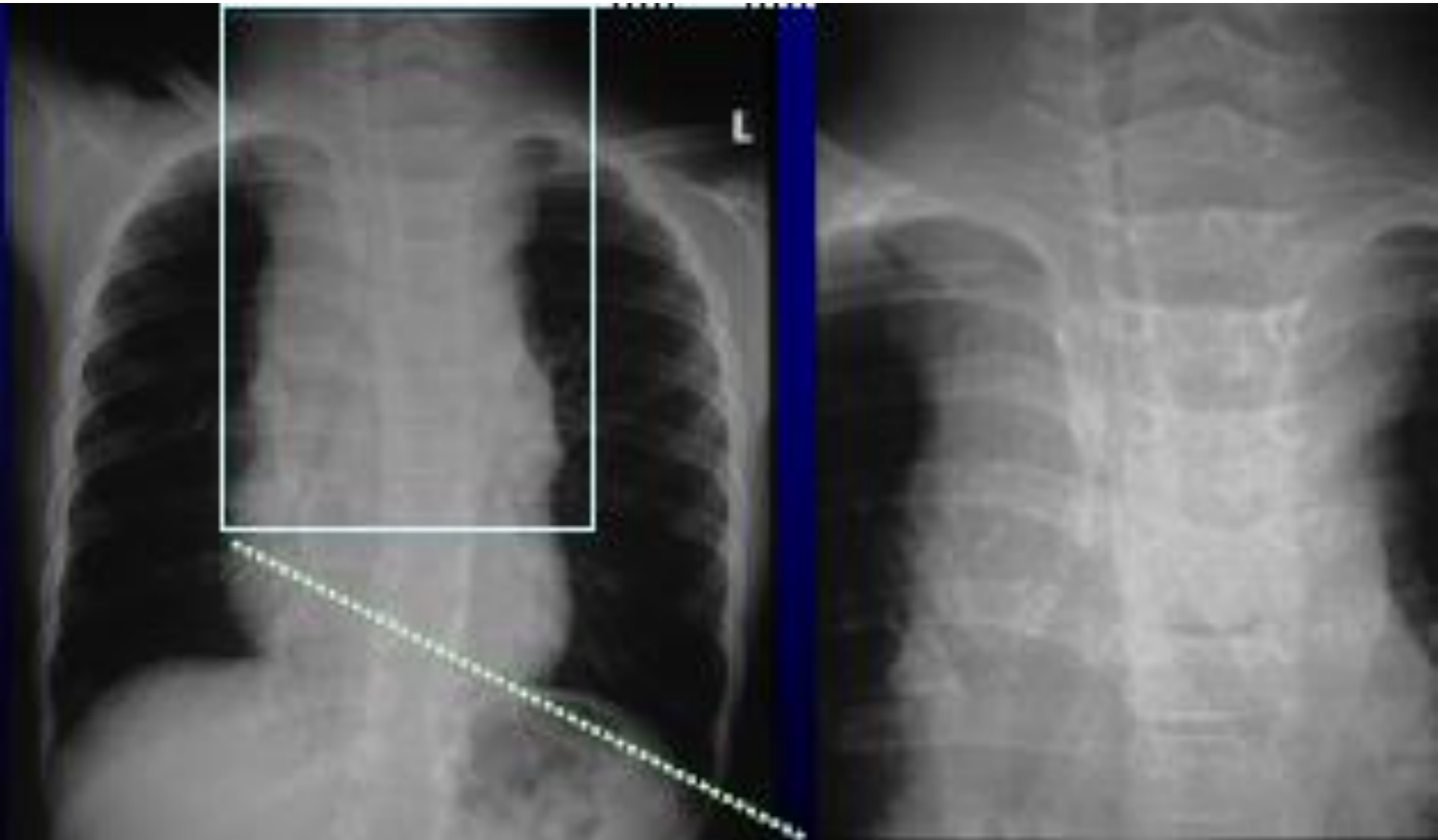
perikardiální
pleurální
ascites

syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrom)
hyperviskosní syndrom
hyperkalcémie a další metabolické poruchy
hypertenzní krize
syndrom inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (ADH)

Sy VCS/tracheální komprese: NHL



Sy VCS/tracheální komprese: NHL



Syndrom horní duté žíly - léčba

Minimální invazivita: biopsie periferní LU v lokální anestezii (riziko ventilační podpory po celkové anestezii), torakoskopie, punkce kostní dřeně či výpotku, nádorové markery (germinální nádory)

Přechodná ventilační podpora někdy nutná

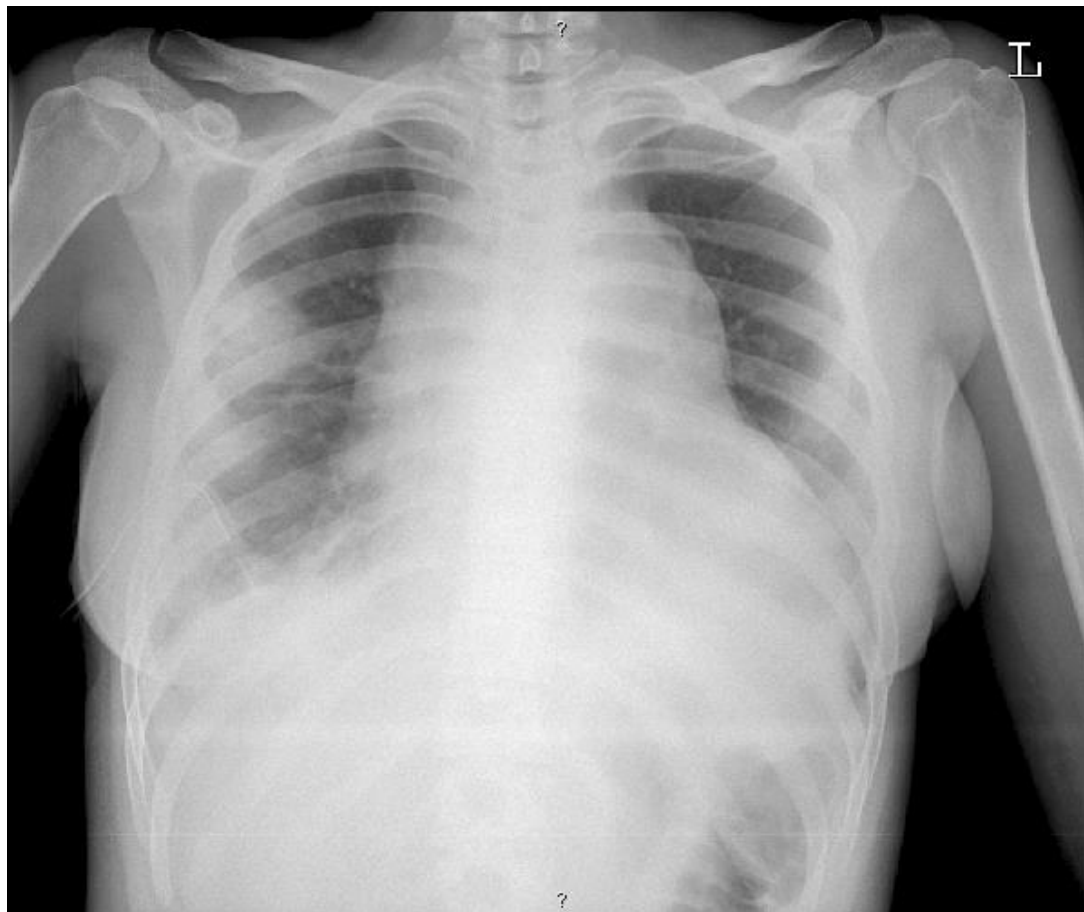
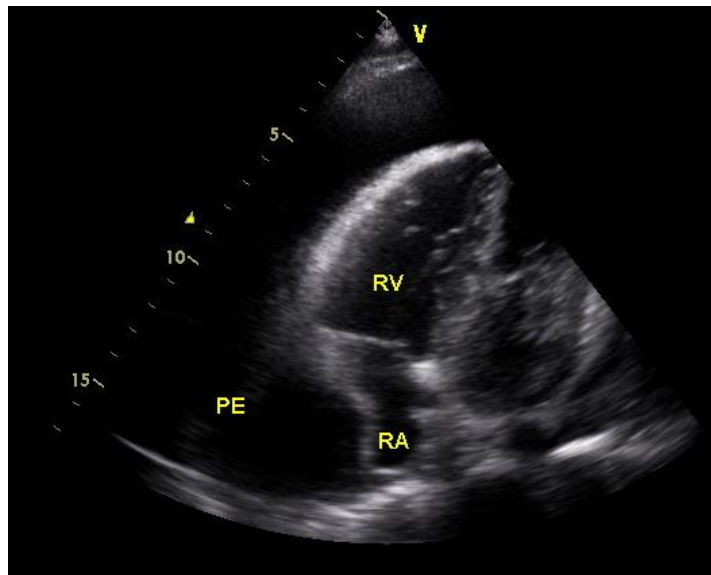
Prevence syndromu nádorového rozpadu

Žilní přístup do dolních končetin

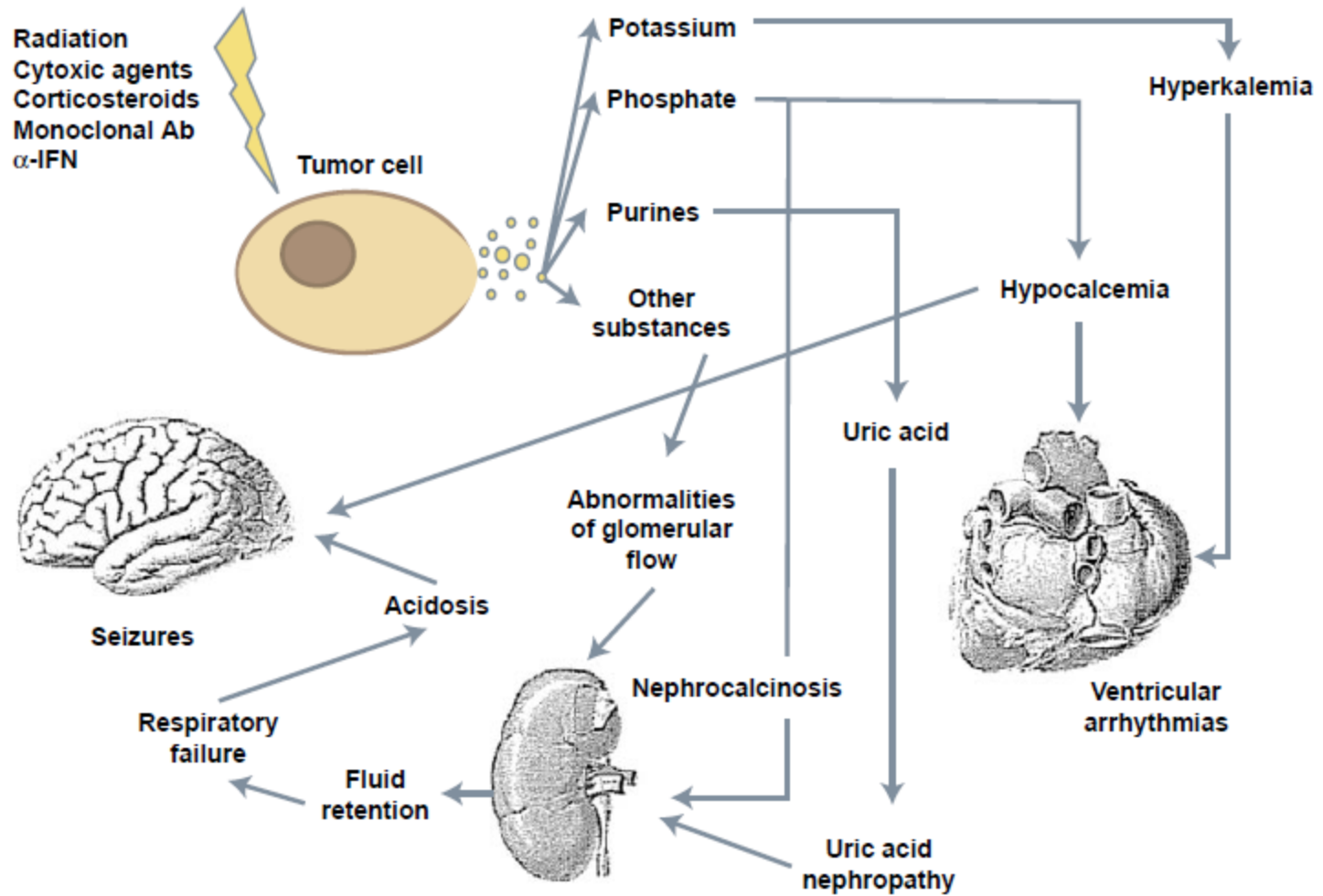
Kauzální terapie po odběru diagnostického materiálu:

nízké dávky kortikoidů a cyklofosfamidu (NHL), cílená chemoterapie (germinální nádory, neuroblastom)

Masivní perikardiální výpotek, kolaps pravé síně



Syndrom akutní lýzy nádorových buněk

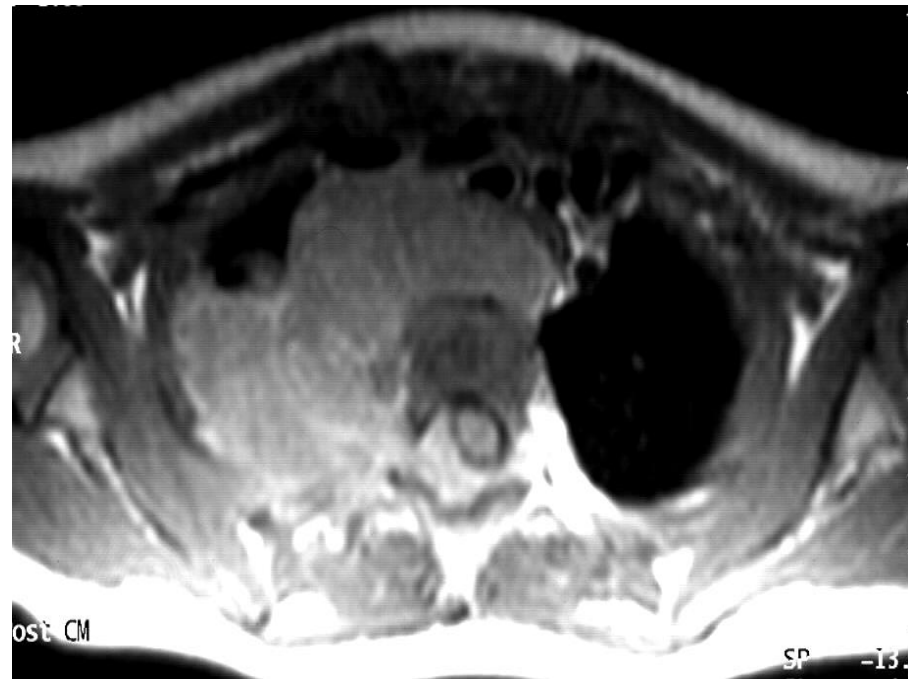


Syndrom míšního útlaku (spinal cord compression, SCC)

- odklad léčby zpravidla působí trvalou invaliditu
- neuroblastom, sarkomy, lymfomy, nádory CNS
- mechanismus: přímá invaze

cestou foramina intervertebralia (neuroblastom, Ewingův sarkom, lymfomy), dříve metastázy u nádorů CNS (meduloblastom), méně často kolaps obratle a jeho zhroucení při metastatickém postižení

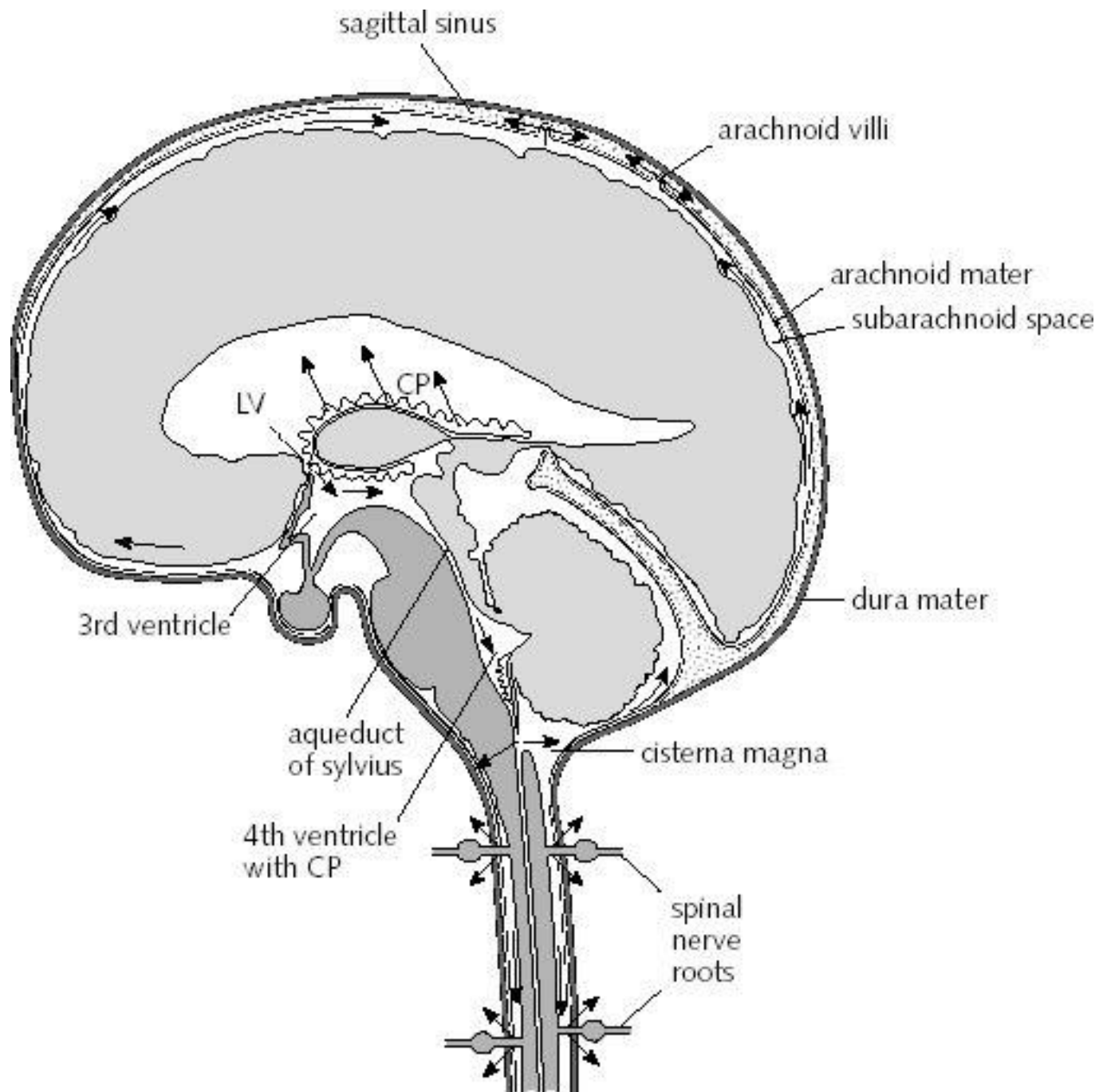
- bolesti v zádech se zhoršujícími se neurologickými příznaky musí být považovány za SCC, než prokážeme, že tomu tak není



Syndrom nitrolební hypertenze

- Ranní bolest hlavy, zvracení, po kterém se dítěti uleví, zvětšení obvodu hlavy (rozestup švů, makrocefalie) u kojenců
- Oční pozadí: městnavá papila (nemusí být v akutním stadiu!), neurologické vyšetření
- CT mozku se specifickým nálezem
- neurochirurg indikuje nutnost urgentní ho NCH řešení – zevní komorová drenáž





Příznaky nádorových onemocnění

- **Nádor jako náhlá příhoda**
- **Nádor jako příčina nespecifických obtíží**
- **Nádor jako náhodný, asymptomatický nález**
- **Nádor projevující se specifickými příznaky**

Nejčastější nespecifické příznaky nádorových onemocnění u dětí

neprospívání, únava, malátnost
hmotnostní úbytek, nechutenství
nevysvětlitelné subfebrilie/febrilie, bledost
změna pohybového stereotypu
poruchy chování, změny povahy, změny nálad
poruchy spánku

Příznaky nádorových onemocnění

- **Nádor jako náhlá příhoda**
- **Nádor jako příčina nespecifických obtíží**
- **Nádor projevující se specifickými příznaky**
- **Nádor jako náhodný, asymptomatický nález**

Nejčastější příznaky nádorových onemocnění u dětí – diferenciální diagnostika

- **bolest hlavy, ranní zvracení**
- **lymfadenopatie**
- **bolesti kostí, kloubů, horečky**
- **vzedmuté břicho**
- **zvětšení varlete**
- migréna, sinusitida/ ***mozkové nádory***
- infekce/ ***lymfom***
- infekce, trauma/ ***leukemie, kostní nádory, neuroblastom, NHL***
- obstrukce, renální cysta, plný močový měchýř/ ***Wilms, hepatoblastom, neuroblastom***
- Fysiologické dospívání, torse varlete/ ***germinální tumory***

- mediastinální masa
- cytopenie
- krvácení
- bledost, celková slabost
- bělavý záblesk oka
- infekce, cysta/ ***lymfom, germinální tumory, neuroblastom***
- infekce/ ***leukemie, aplastická anemie***
- poruchy koagulace/ ***leukemie***
- ***leukemie, lymfomy***
- ***retinoblastom***

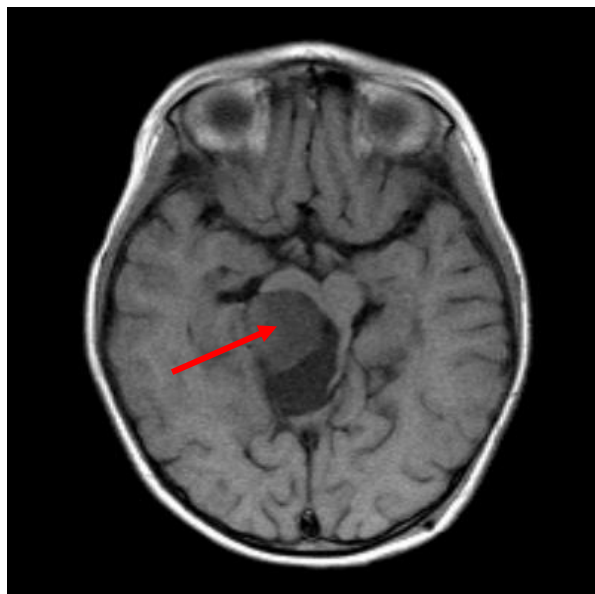
- **chronický výtok z ucha**
- **otok tváře a krku, rhinolalie**
- **krváčení z genitálií u děvčátek, hematurie**
- **otoky víček**
- **otitis / *rhabdomyosarkom***
- **alergie / *leukemie a NHL***
- **poranění, nefritida/ *germinální nádory, rhabdomyosarkom***
- **nefritida/ *neuroblastom, sarkomy***

Obrazová dokumentace

Příklady nejčastějších nádorů CNS dětí



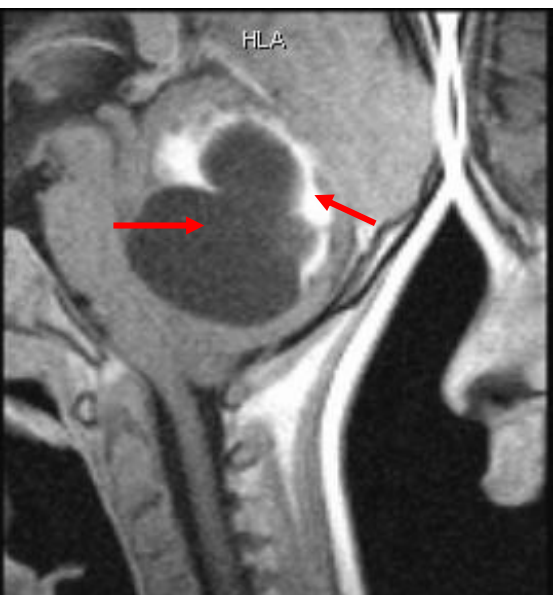
metastatický meduloblastom



ependymom



polevové mts
meduloblastomu

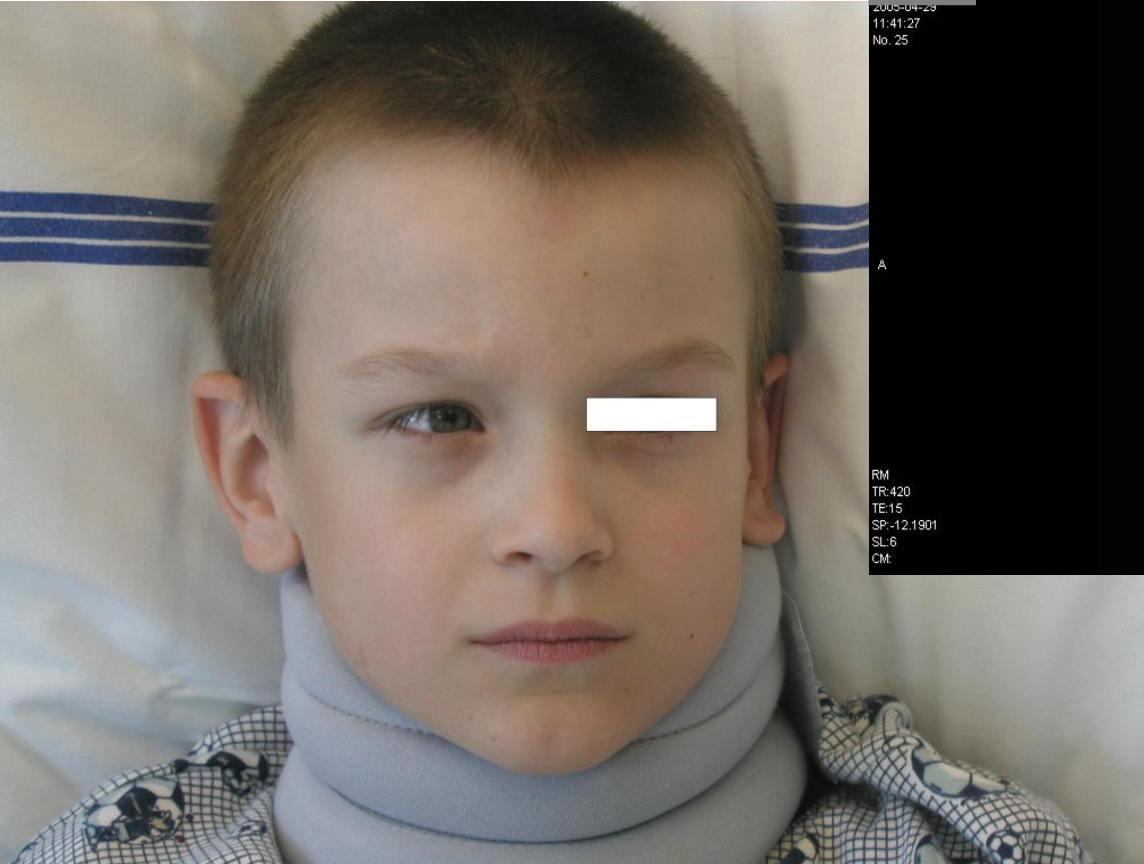


low grade astrocytom



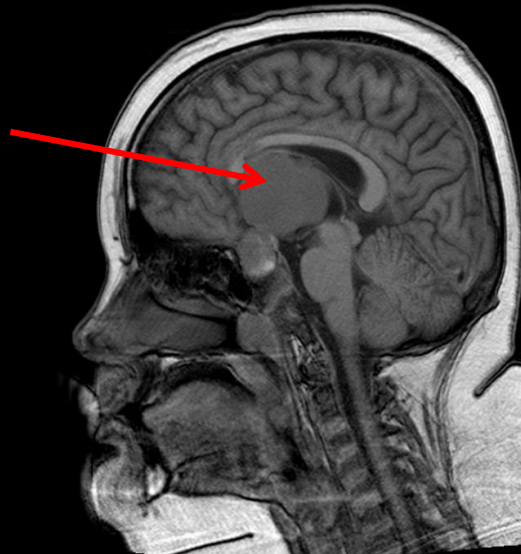
gliom mozkového kmene

Difuzní gliom mozkového kmene



ataxie, strabismus, porucha řeči a polykání

Kraniofaryngeom



3 letá anamnéza progresivní obezity, ztráty zraku, růstová retardace, diabetes insipidus

Nádory hlavy a ORL oblasti



Ewingův sarkom mandibuly



Lymfangiom-hemangiom



maligní lymfom tonzily

Leukokorie - retinoblastom



Postižení orbit

Neuroblastom

AML



Nádory břicha

nádory jater

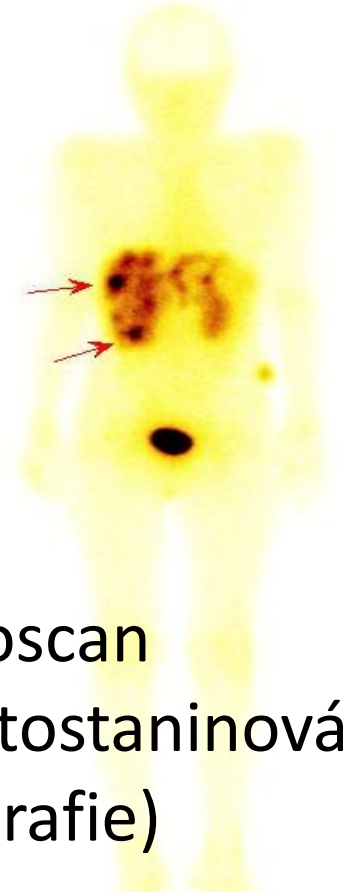
na obrázcích pacienti
s následujícími diagnózami:

- hamartom jater
- hepatoblastom
- Hepatocelulární karcinom

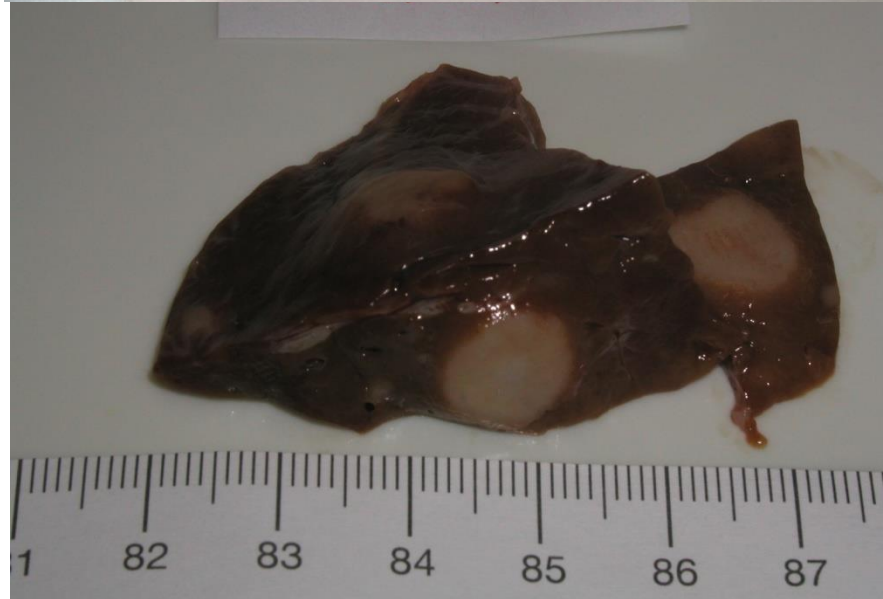




„flush“
(biogenní
aminy)



Octreoscan
(somatostatinová
scintigrafie)



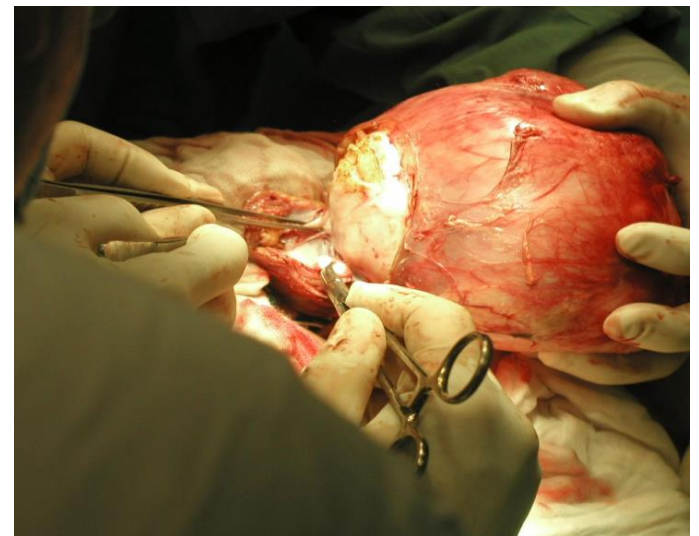
karcinoid
s metastázami do
jater

nefroblastom

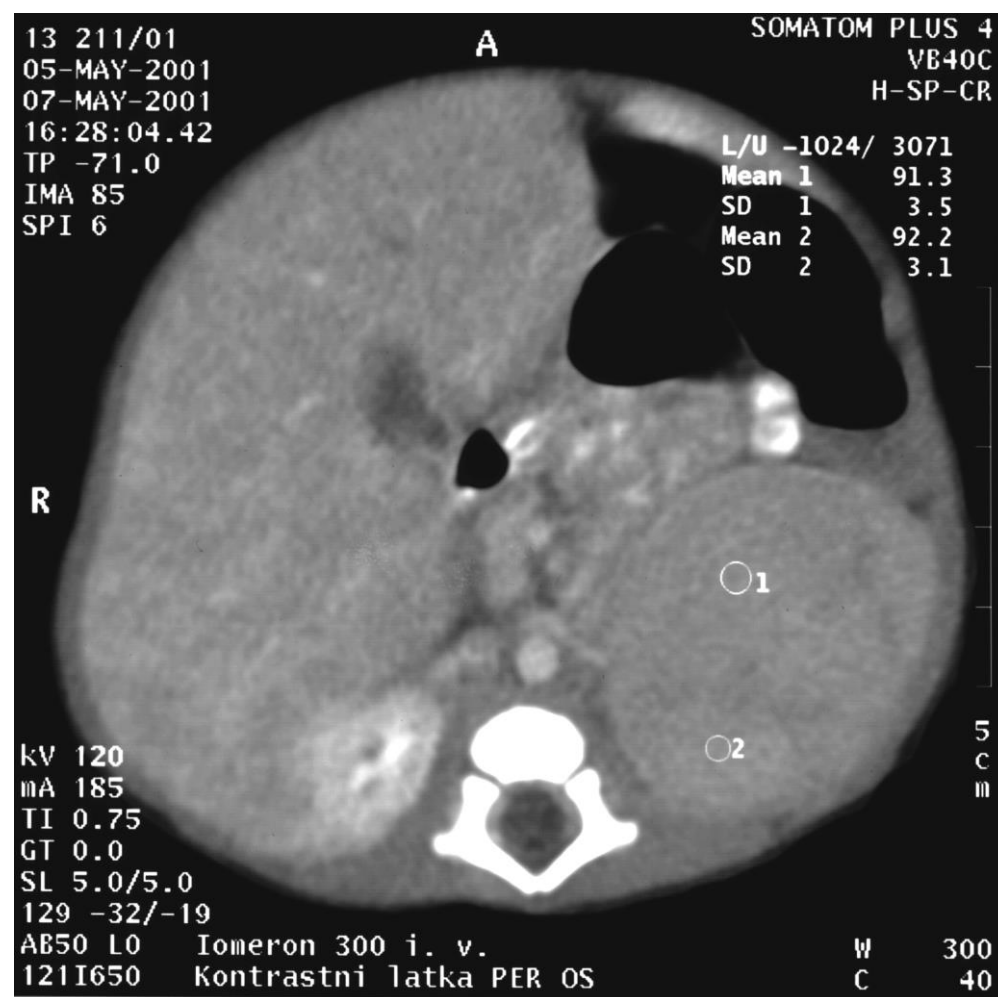
(Wilmsův nádor)



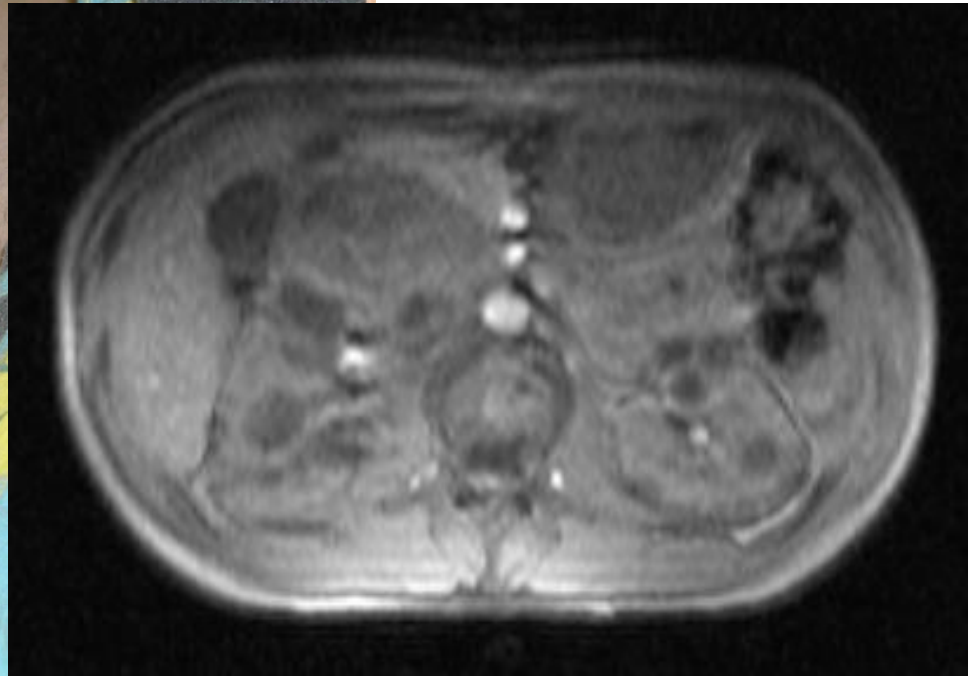
bilaterální nefroblastom



neuroblastom



germinální nádor varlete s uzlinovými metastázami



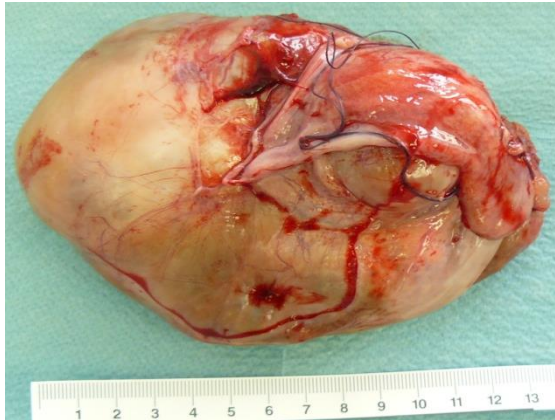
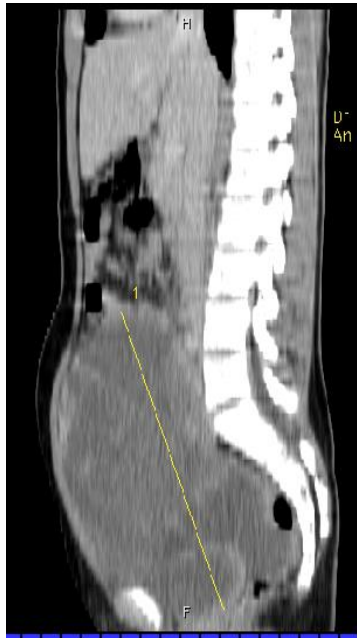
germinální nádor varlete s uzlinovými metastázami



germinální nádory vaječníku

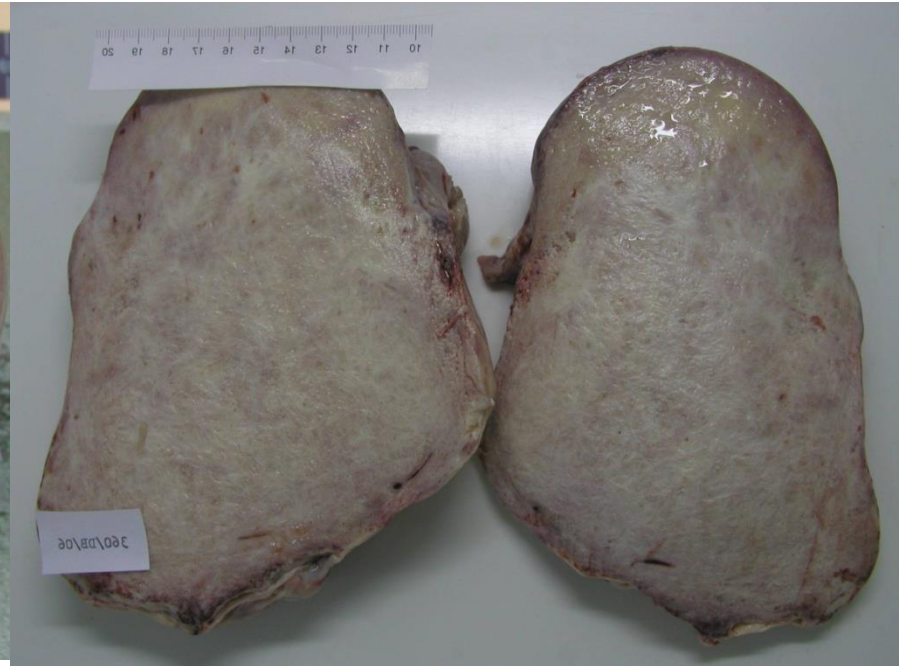


Dysgerminom, 17 let,



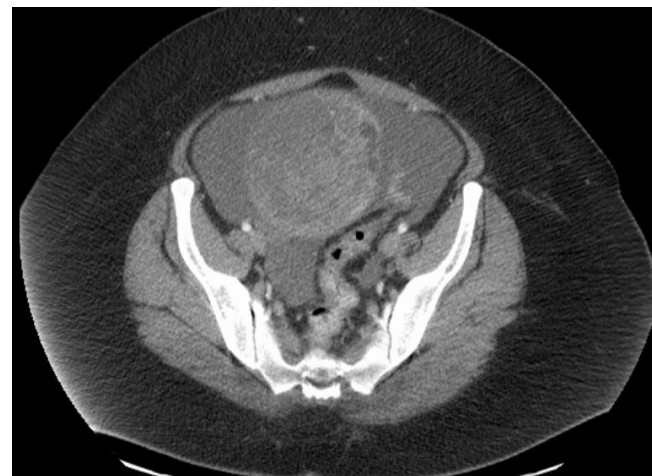
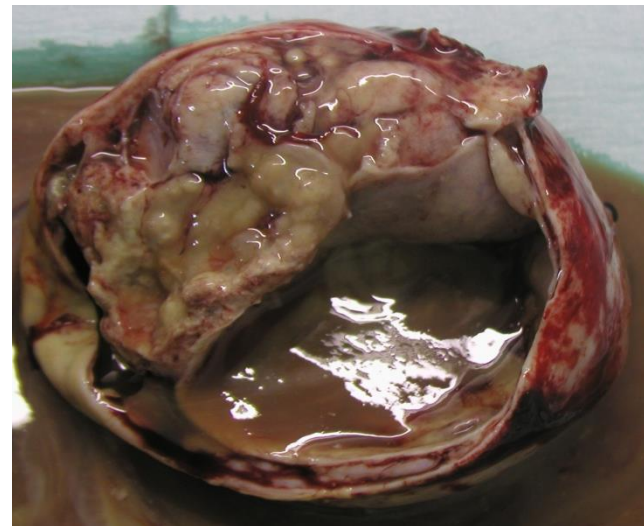
smíšený germinální
tumor, 16 let

nádory ze specifického stromatu vaječníku (sex cord stromal tumors)



Fibrom, 17let, 1.56kg, 20 x 9 x 14cm

epiteliální nádor vaječníku



- Borderline tumor – nádor 17 x 14 x 16cm, 2.06kg, 16 let
- velký několikalitrový ascites

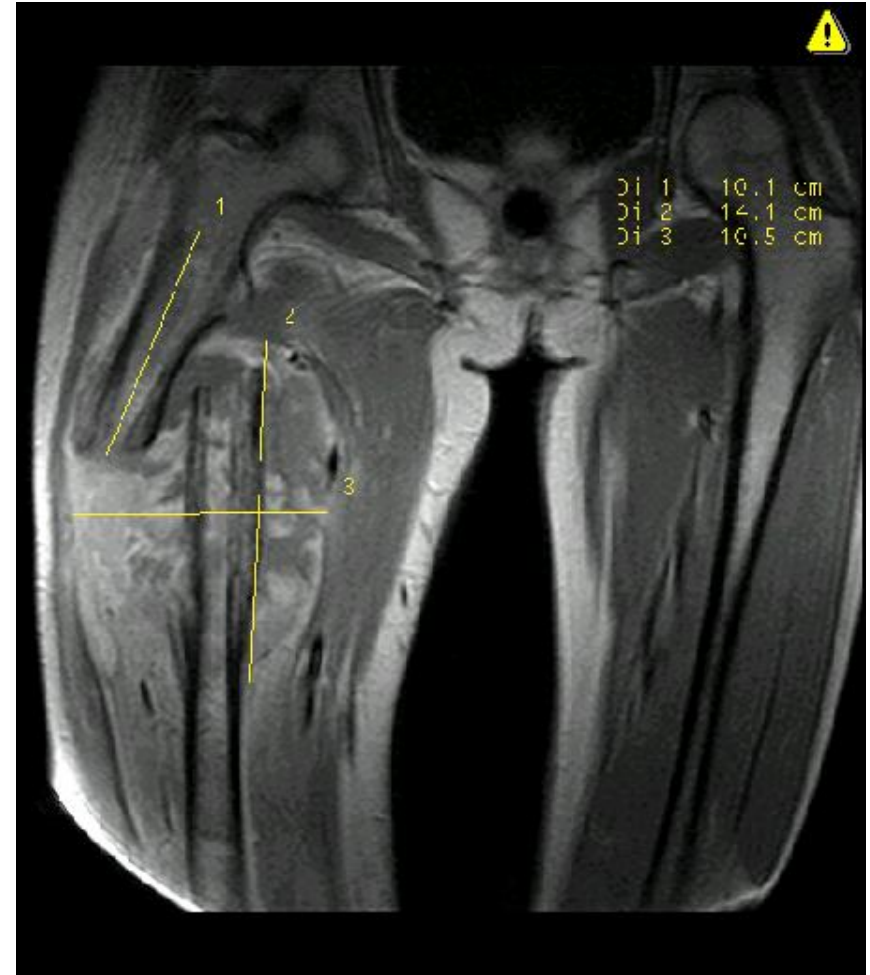
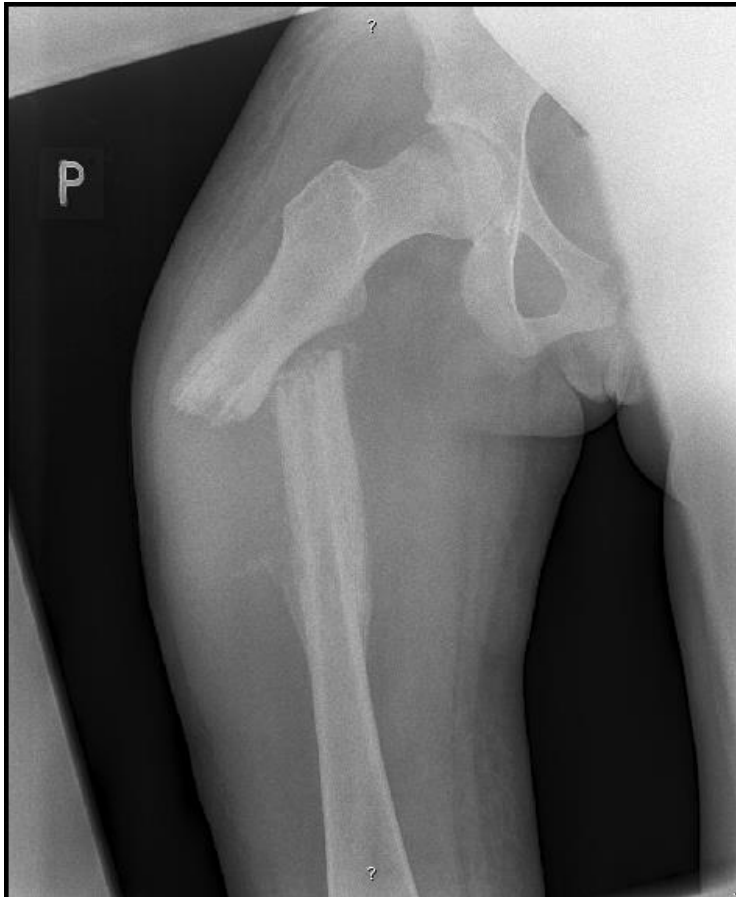
sarkomy kostí a měkkých tkání



Nediferencovaný blastom hrudní stěny



Ewingův sarkom lopatky



Ewingův sarkom femoru - patologická zlomenina



**pacienti se sarkomy
měkkých tkání**

**Symptomatologie nejčastějších
nádorů v dospělém věku
BUDE SOUČÁSTÍ PREZENTACÍ
ZE SPECIÁLNÍ ONKOLOGIE příslušných
nádorů**

Základy klinické onkologie

02 –Staging; příznaky nádorových onemocnění

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ

Pro klasifikaci nádorů existuje řada podkladů či kritérií:

- klinický a patologicko-anatomický rozsah onemocnění
- histologický typ nádoru a stupeň diferenciac
- doba trvání symptomů či známek choroby
- Přítomnost prediktivních či prognostických biologických znaků

Typ nádoru a posouzení rozsahu onemocnění určuje prognózu a výběr vhodného léčebného postupu

Potřeba „parametrizovaného“ popisu nádoru pro klinickou praxi

ICD - International Classification of Diseases

International Classification of Diseases for Oncology

(ICD-O-3)

České vydání:

**Mezinárodní statistická klasifikace nemocí pro onkologii
2004, třetí vydání, česká verze (MKN-O-3)**

Onemocnění charakterizováno morfologickým a topografickým
kódem (viz další slide)

http://www.uzis.cz/system/files/mkn_o_3_cv.pdf

Tabulka 4. Kódy biologického chování nádorů MKN-O a odpovídající úseky kapitoly II MKN-10

<u>Kód chování</u>	<u>Kategorie</u>	<u>Označení</u>
/0	D10 - D36	Benigní nádory
/1	D37 - D48	Nádory nejistého nebo neznámého chování
/2	D00-D09	Nádory in situ
/3	C00 - C76, C80 - C97	Maligní nádory prokazatelně nebo předpokládaně primární
/6	C77 - C79	Maligní nádory prokazatelně či předpokládaně sekundární

Tabulka 7. Struktura a topografického kódu

C .
 lokalita sublokality

Příklad **C50.2**
 Prs horní vnitřní kvadrant

Tabulka 9. Struktura úplného kódu MKN-O

Diagnostický termín:

Nízce diferencovaný dlaždicový karcinom horního laloku plic

C34.1 M – 8070/3 3

Tabulka 8. Struktura morfologického kódu.

 / /
 histologie chování grade (stupeň diferenciacie)

Příklad: dobře diferencovaný adenokarcinom

M - 8140/ 3 1
 Nádor/buněčný typ Chování Diferenciace
 [adeno-] [karcinom] [dobře diferencovaný]

**Informativní rovněž :
 5. a 6. místo morfologického kódu !!!**

Tabulka 18. Číslice na 5. místě kódu označující chování nádorů

Kódové číslo:

- /0 Benigní
 - /1 Nejisté, zda benigní či maligní
 Hraniční malignita
 Nizký maligní potenciál
 Nejistý maligní potenciál
 - /2 Carcinoma in situ
 Intraepiteliální
 Neinfiltrující
 Neinvazivní
 - /3 Maligní v primární lokalizaci
 - /6* Maligní, metastatický
 (v metastatické lokalizaci)
 Maligní v sekundární lokalizaci
 - /9* Maligní, nejisté, zda primární či metastatický
- *Není používáno v onkologických registrech

Tabulka 21. Číslice na 6. místě kódu označující histologický grading a diferenciaci

Kód

- 1 Stupeň I Dobře diferencovaný
 Diferencovaný, NS
- 2 Stupeň II Středně diferencovaný
 Středně dobře diferencovaný
 Intermediárně diferencovaný
- 3 Stupeň III Špatně (slabě, málo) diferencovaný
- 4 Stupeň IV Nediferencovaný
 Anaplastický
- 9 Stupeň diferenciacie neurčen,
 neuveden nebo nepoužitelný

TNM

KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ

Prvořadým kritériem TNM systému je klasifikace anatomického rozsahu nemoci, jež je určen klinicky a (dle možnosti) popřípadě histopatologicky.

aktualizované 7. vydání, česká verze 2011

<http://www.uzis.cz/system/files/tnm-7.pdf>

UICC - International Union Against Cancer (uicc.org)

Vznik komise pro nomenklaturu v roce 1950 (*Committee on Tumour Nomenclature and Statistics*).

1958: 1. doporučení (nádory prsu, nádory hrtanu)

od 5. vydání TNM je UICC klasifikace (tj. kritéria, záznam a rozdělení do stadií) shodná s klasifikací American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM KLASIFIKACE

- **T (tumor)** = rozsah primárního nádoru
T1-T4, T0, TX, Tis
- **N (noduli)** = přítomnost a rozsah metastáz v
regionálních mízních uzlinách
N1-3, N0, NX
- **M (metastases)** = přítomnost vzdálených
metastáz
M1, M0 orgánová specifikace

- **Příklad: karcinom prsu**
- **T0** bez známek **primárního nádoru**
- **Tis** karcinom in situ
- **T1** nádor 2cm nebo méně v největším rozměru
- **T2** nádor větší než 2cm, ne však více než 5cm v největším rozměru
- **T3** nádor větší 5cm v největším rozměru
- **T4** nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do okolí, hrudní stěny a kůže
- **TX** nádor nelze hodnotit

- **NX regionální mízní uzliny** nelze hodnotit
- **N0** v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
- **N1** metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině
- **N2** metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách fixované jedna k druhé či k jiným strukturám
- **N3** metastázy v infraklavikulárních nebo supraklavikulárních mízních uzlinách

- **MX vzdálené metastázy** nelze hodnotit
- **M0** nejsou vzdálené metastázy
- **M1** vzdálené metastázy

- Zápis pak např. **T1N0M0, T3N2M0, T4N3M1 osseum, hepatis, TxNxM1 ..**

Klinická klasifikace TNM = předléčebná klinická klasifikace
TNM (nebo někdy **cTNM**)

založena na nálezech získaných před léčbou na podkladě klinického vyšetření, zobrazovacích vyšetřovacích metod, endoskopie ...

Patologická klasifikace TNM = pooperační histopatologická klasifikace
pTNM

založena na nálezech získaných před léčbou doplněných nebo pozměněných dalšími nálezy, jež byly získány při chirurgickém výkonu a vyšetřením patologickým

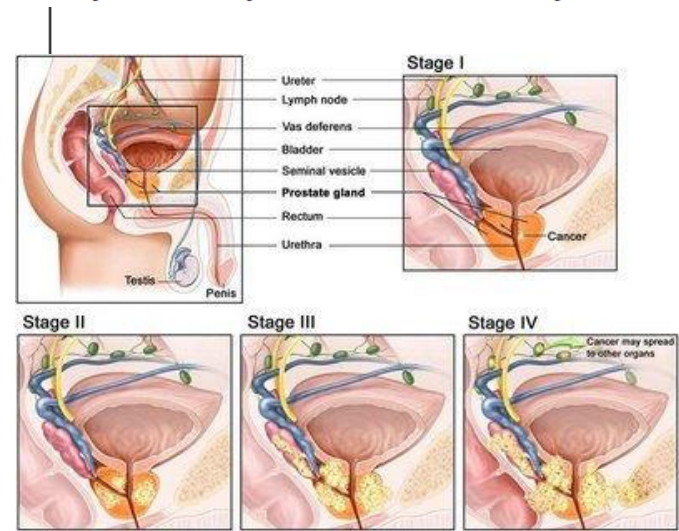
tedy, k patologickému hodnocení primárního nádoru (pT) je nutná resekce primárního nádoru (nebo biopsie dostačující pro stanovení nejvyšší kategorie pT)

Po stanovení kategorií T, N, a M a/nebo pT, pN a pM je možno tyto rozdělit do **KLINICKÝCH STADIÍ (STAGE).**

Příklad- karcinom prostaty:

Stadium I	T1a	N0	M0	G1
Stadium II	T1a	N0	M0	G2, G3-4
	T1b, c	N0	M0	jakékoliv G
	T1 ,T2	N0	M0	jakékoliv G
Stadium III	T3	N0	M0	jakékoliv G
Stadium IV	T4	N0	M0	jakékoliv G
	jakékoliv T	N1	M0	jakékoliv G
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakékoliv G

Prostata		Stadium I	T1a	N0	M0	G1
T1	nepalpovatelný, nezobrazitelný	Stadium II	T1a	N0	M0	G2, G3-4
T1a	≤ 5 %		T1b, c	N0	M0	jakékoliv G
T1b	> 5 %		T1, T2	N0	M0	jakékoliv G
T1c	punkční biopsie	Stadium III	T3	N0	M0	jakékoliv G
T2	omezen na prostatu	Stadium IV	T4	N0	M0	jakékoliv G
T2a	≤ polovina jednoho laloku		jakékoliv T	N1	M0	jakékoliv G
T2b	> polovina jednoho laloku		jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakékoliv G
T2c	oba laloky					
T3	šíření přes pouzdro prostaty					
T3a	extrakapsulárně					
T3b	semenný váček (váčky)					
T4	fixace nebo postižení okolních struktur: hrdlo měchýře, zevní sfinkter, rektum, levátory, pánevní stěna					
N1	regionální mízní uzlina(y)					
M1a	ne-regionální mízní uzlina(y)					
M1b	kost(i)					
M1c	jiná(ě) lokalizace					



V klinické praxi se často používá i následující dělení:

LOKALIZOVANÝ KARCINOM (bez šíření mimo hranici pouzdra prostaty), tj. do stadia T2b N0 M0

LOKÁLNĚ POKROČILÝ : T3 N0 M0 (T3 = šíří se přes pouzdro orgánu ...)

POKROČILÝ a/nebo **DISEMINOVANÝ (METASTATICKÝ)** T4, nebo N1 nebo M1

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 a paliativní léčba nádorů (léčba bolesti, zajištění pasáže GIT anastomózou nebo stomií, provedení nefrostomie, tracheostomie apod.)

Onkologické hodnocení rezidua (zbytku) nádoru:

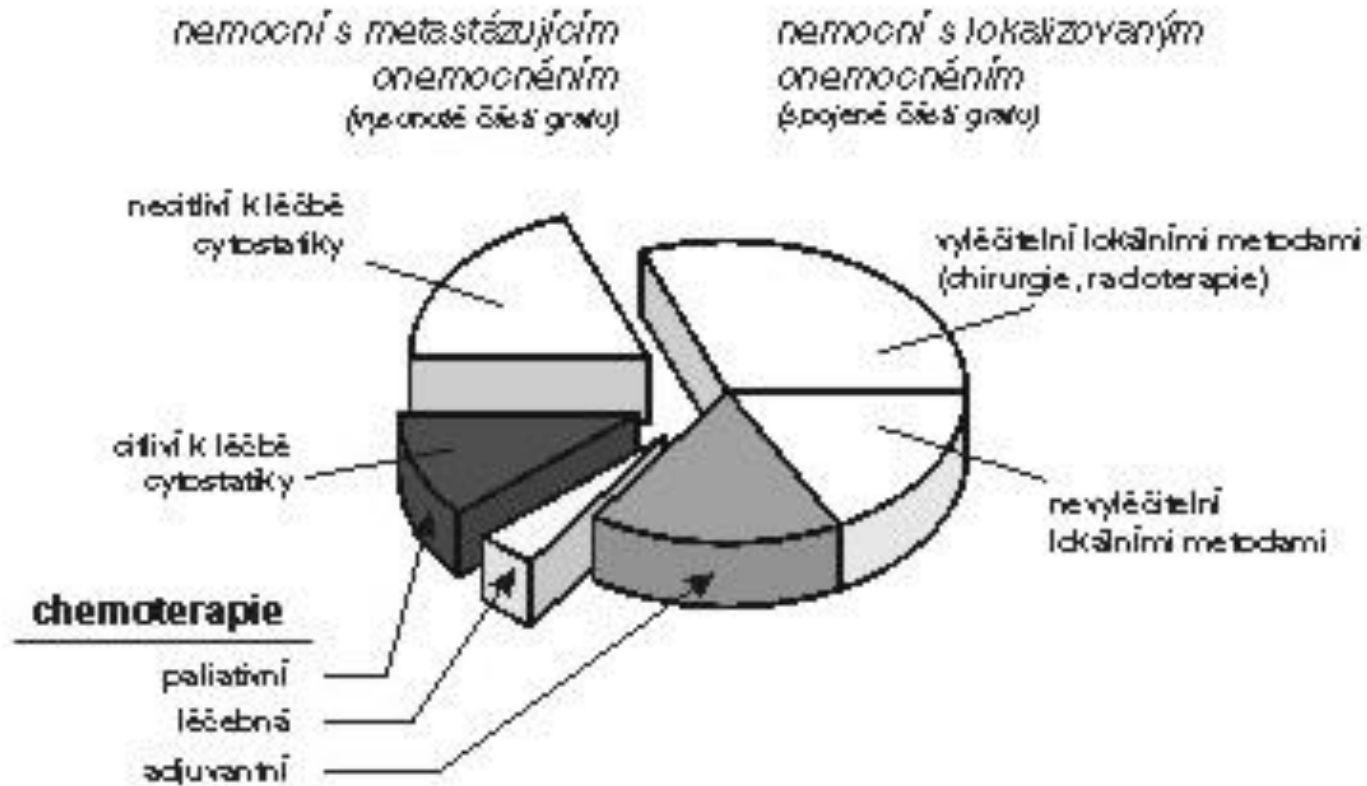
R0 resekce – žádné reziduum

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.**

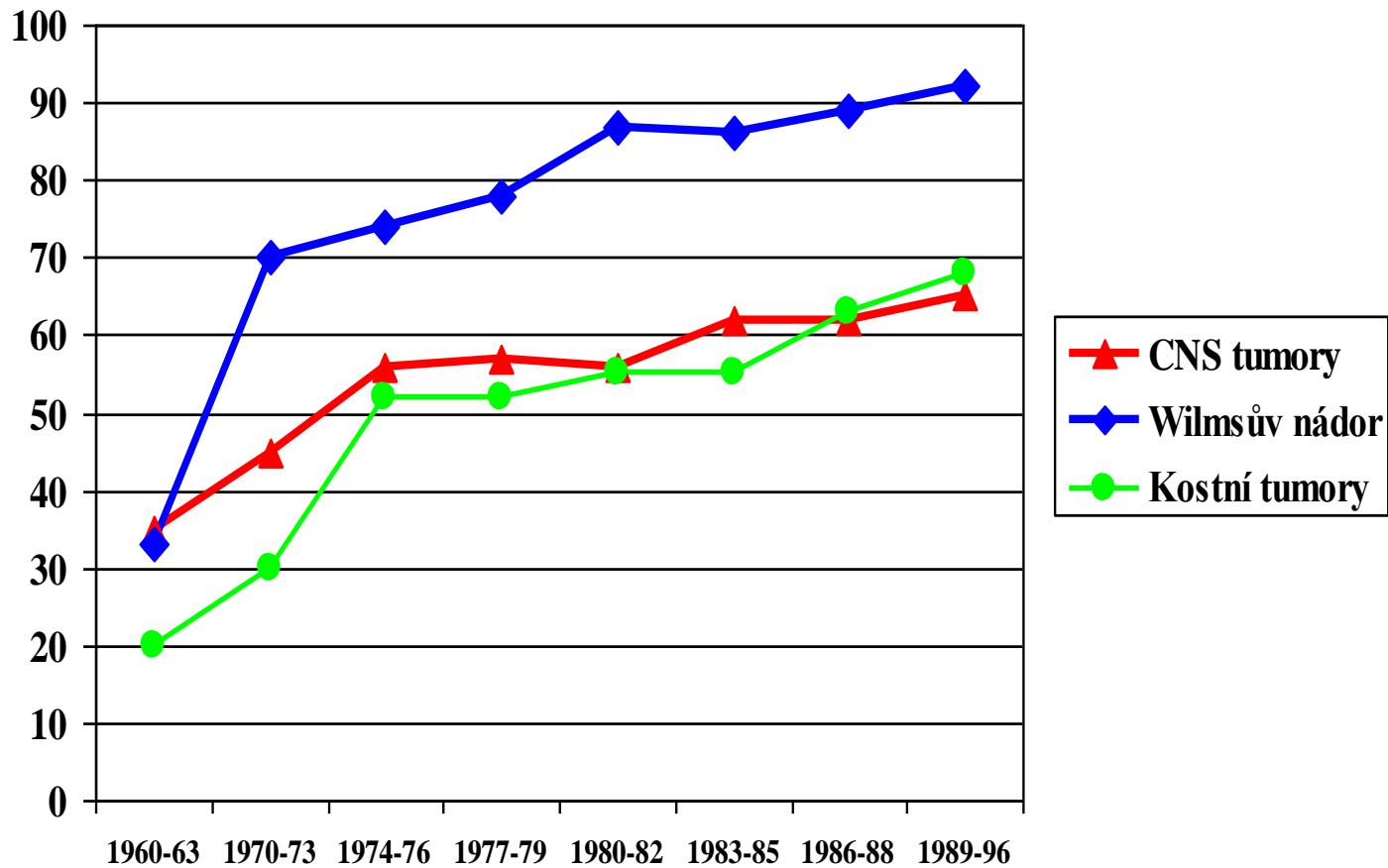
POSTAVENÍ LÉČEBNÝCH MODALIT V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ



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“



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, As_2O_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) :

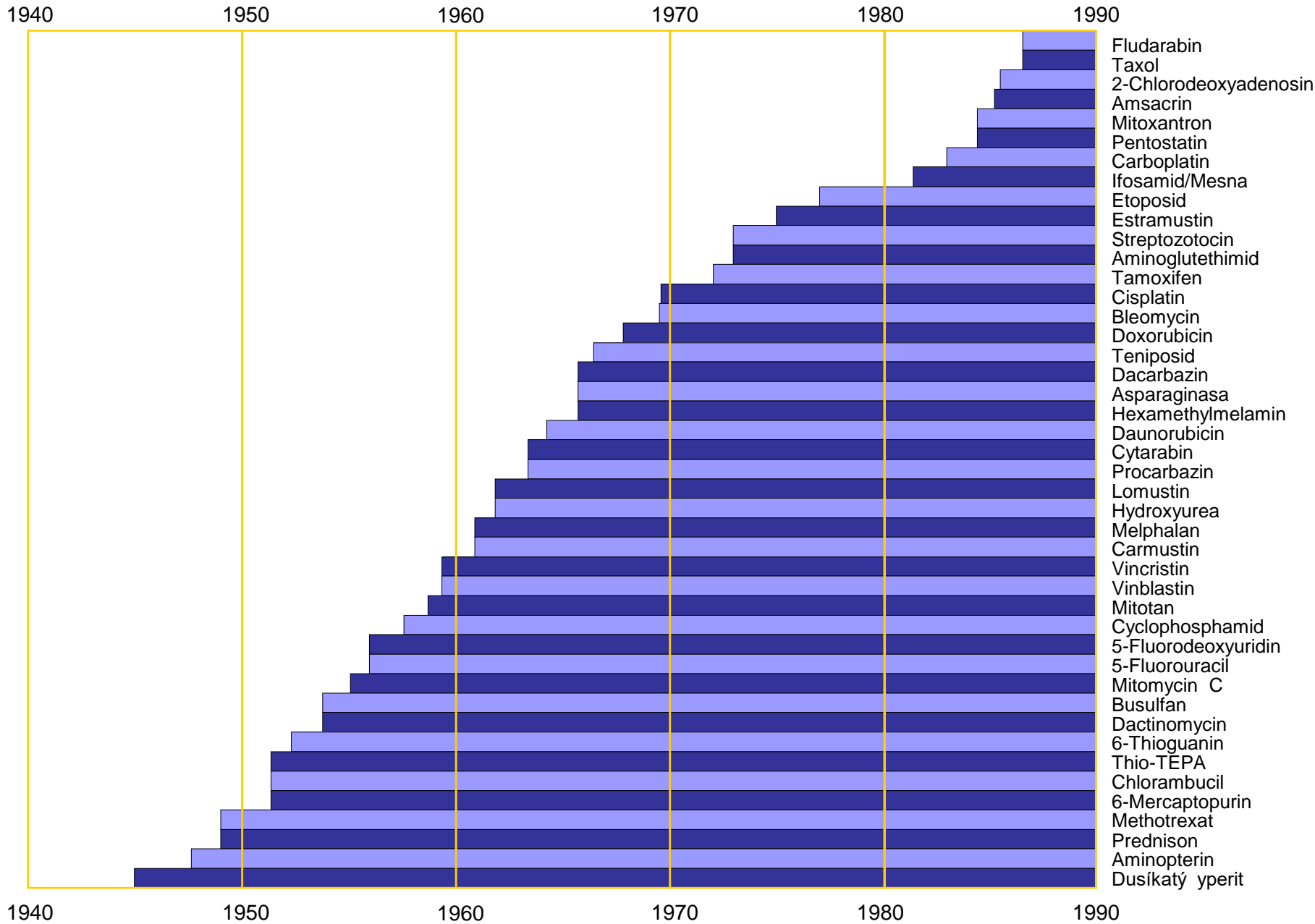
Konvenční cytostatika / chemoterapeutika

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

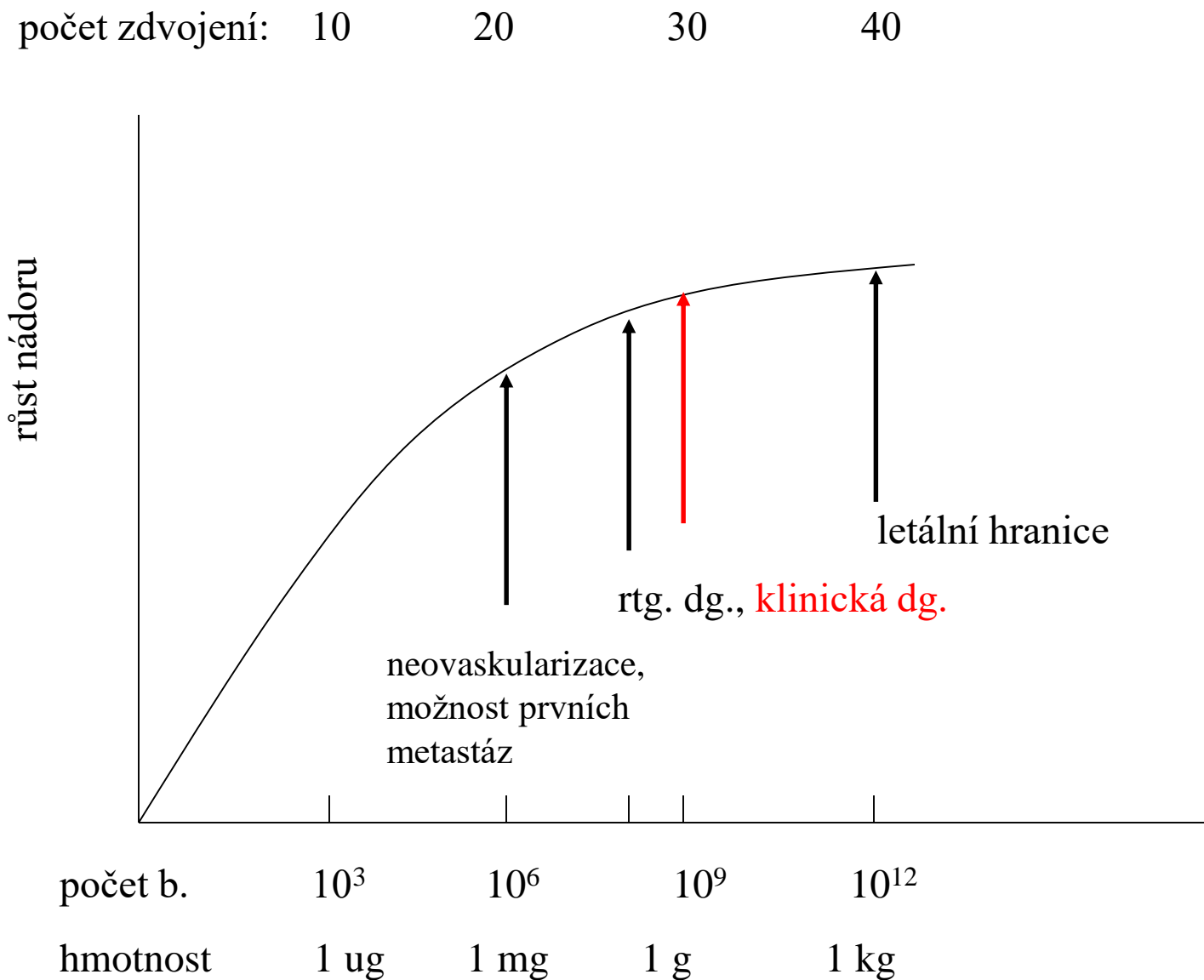


(převzato z: Klener P. , PŮL STOLETÍ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE A JEJÍ DALŠÍ PERSPEKTIVY)

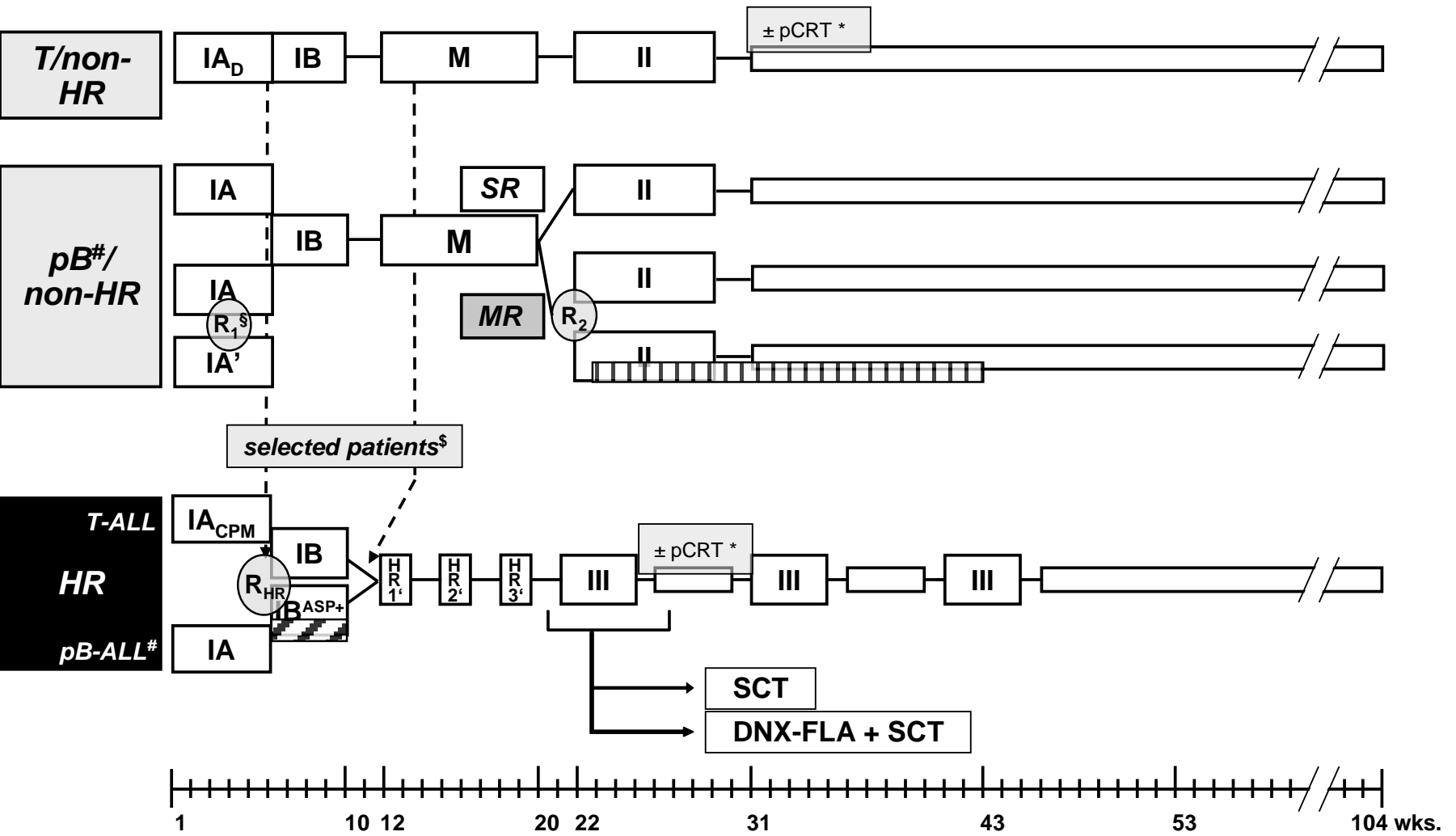
Principy protinádorové chemoterapie


- 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



- | | | | |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| IA | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) | IA_D | Prot. IA _D (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IA' | Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15) | IB^{ASP+} | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP) |
| IA_{CPM} | Prot. IA _{CPM} (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

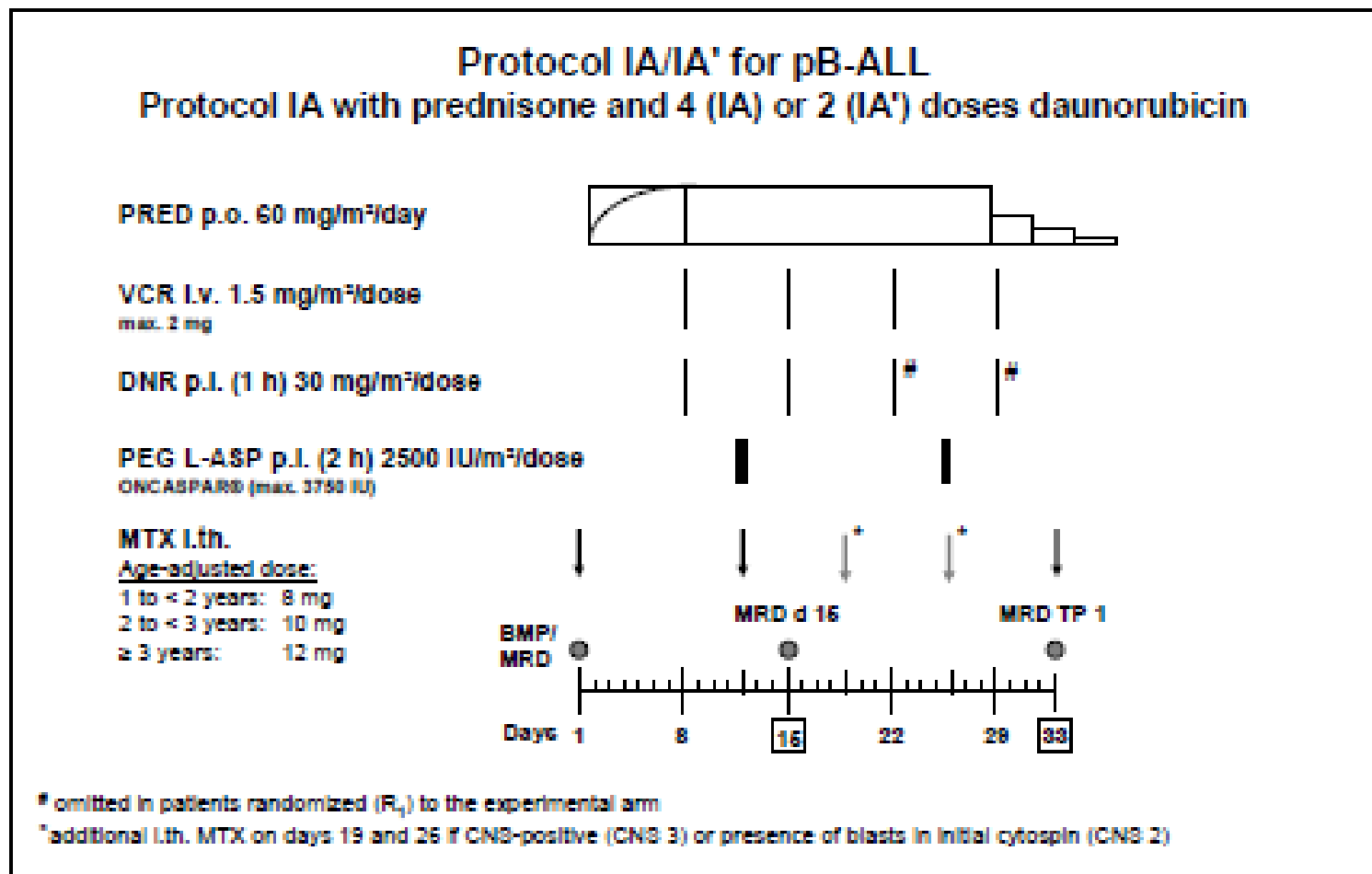
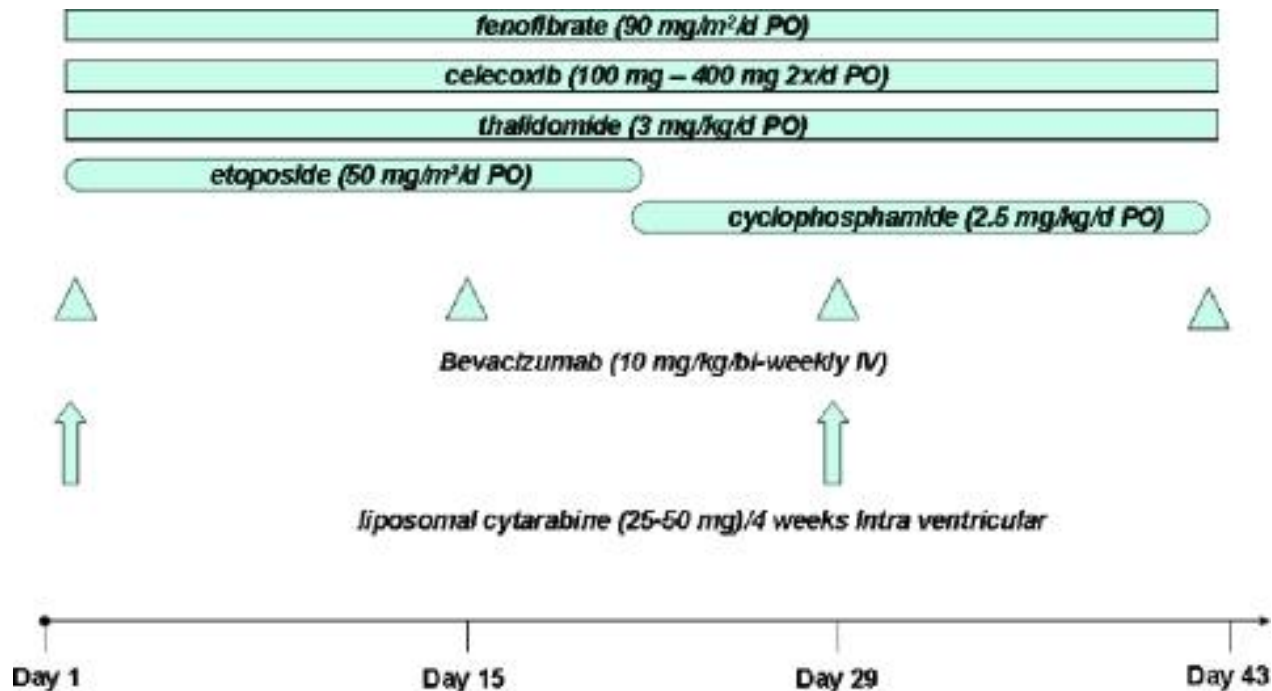


Figure 5 Treatment outline of Protocol IA/IA'. The element is applicable to all patients with pB-ALL, the steroid preparation is prednisone. According to randomization R₁, 2 (IA') vs 4 (IA) doses of daunorubicin are given.

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.



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



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

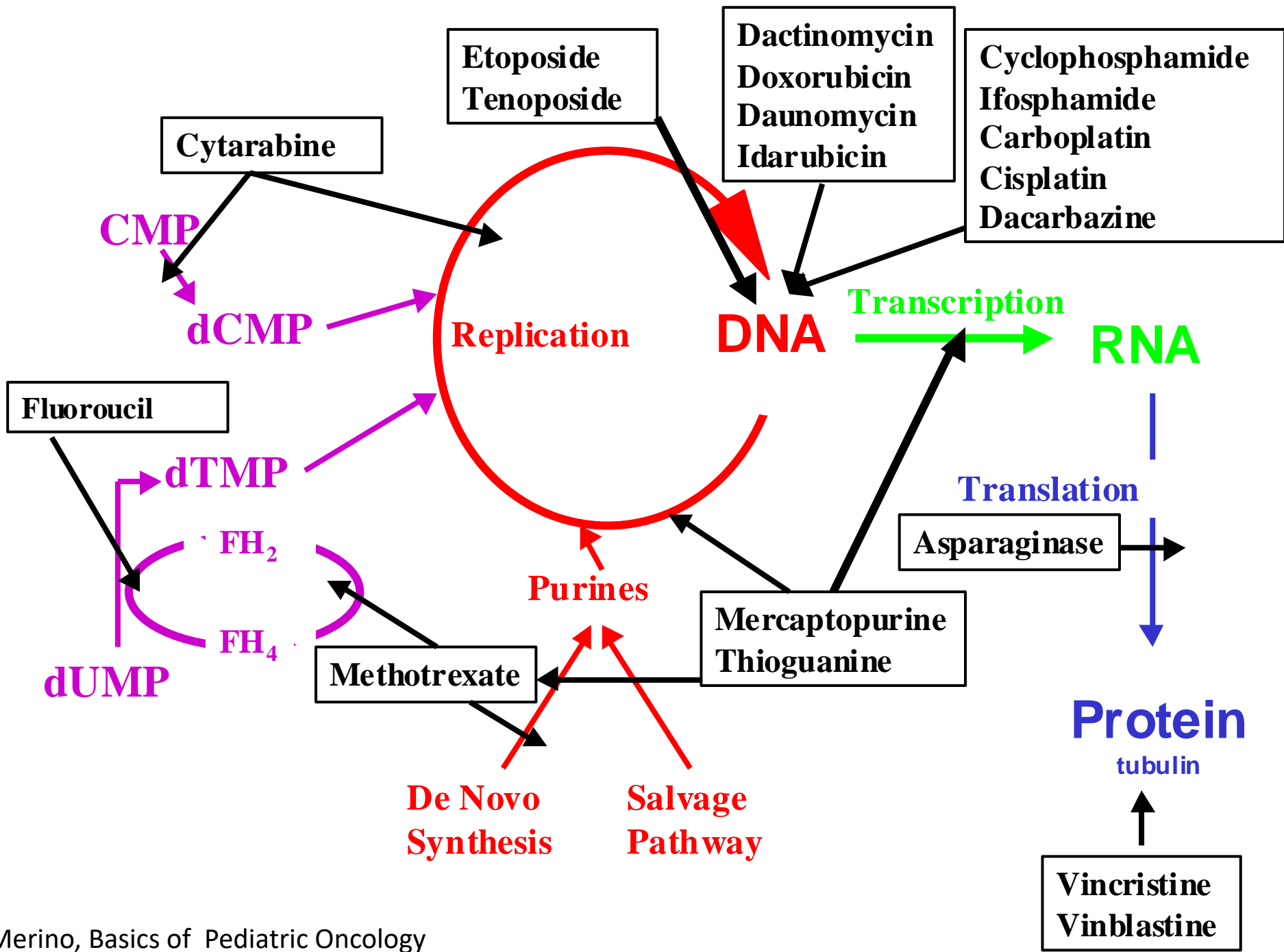
bleomycin

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

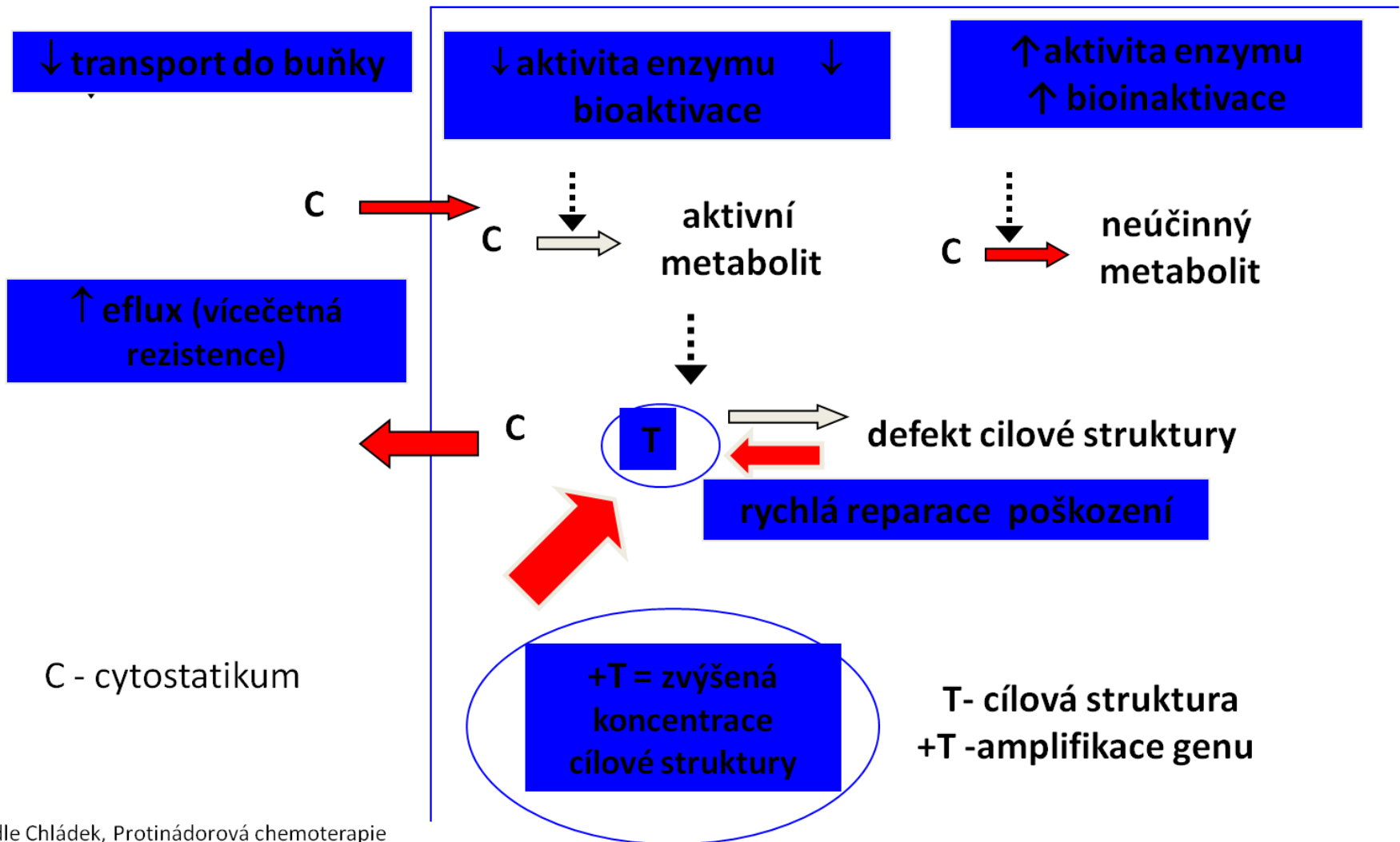
dakarbazin, temozolomid,
atrasentan, zibotentan,
bexaroten

vínka alkaloidy

taxany, epotilony



Mechanismy rezistence



Antimetabolity

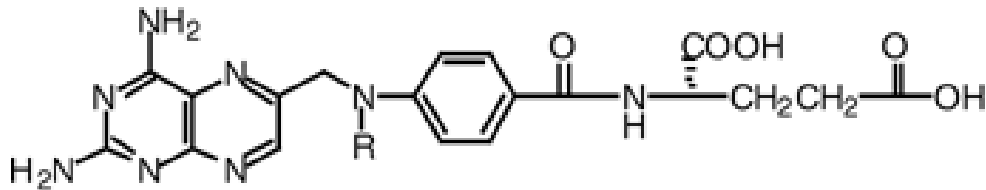
látky se strukturou podobnou purinům, pyrimidinům a jejich nukleotidům, folátům aj.

- inhibují syntézu nebo metabolickou přeměnu purinových a pyrimidinových bází
 - 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

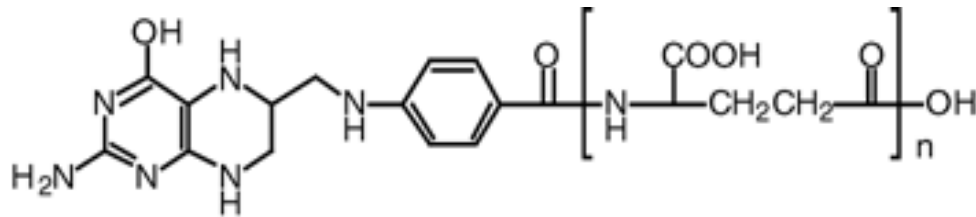
Antagonisté kyseliny listové (anti-foláty)

- 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



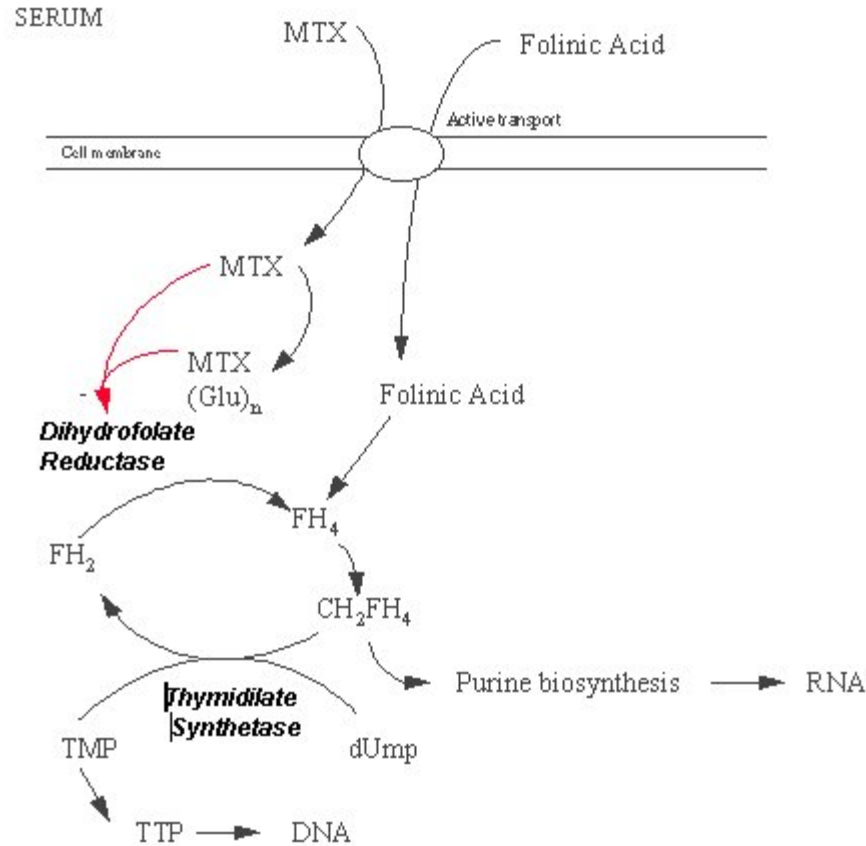
aminopterin; R = H
methotrexate; R = Me



tetrahydrofolate

- metotrexát:
druhé cytostatikum
zavedené do klinické
praxe

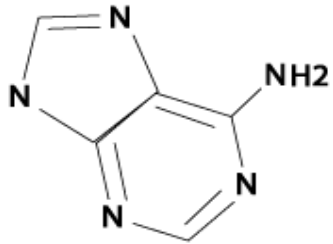
Mechanismus cytostatického účinku metotrexátu



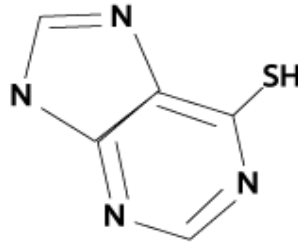
Metotrexát

- 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.) imunosupresivum v léčbě autoimunitních onemocnění

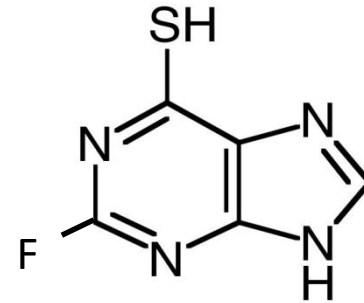
Analoga purinů/purinových nukleotidů



Adenine (A)

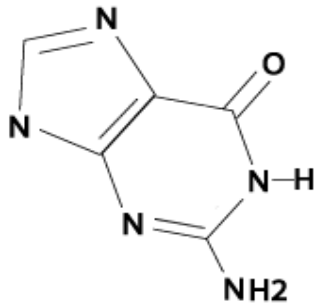


6-MP

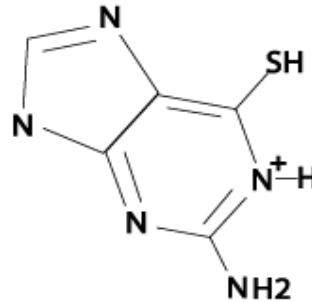


arabinoza-5-P

fludarabin
(analog
adenozinu)

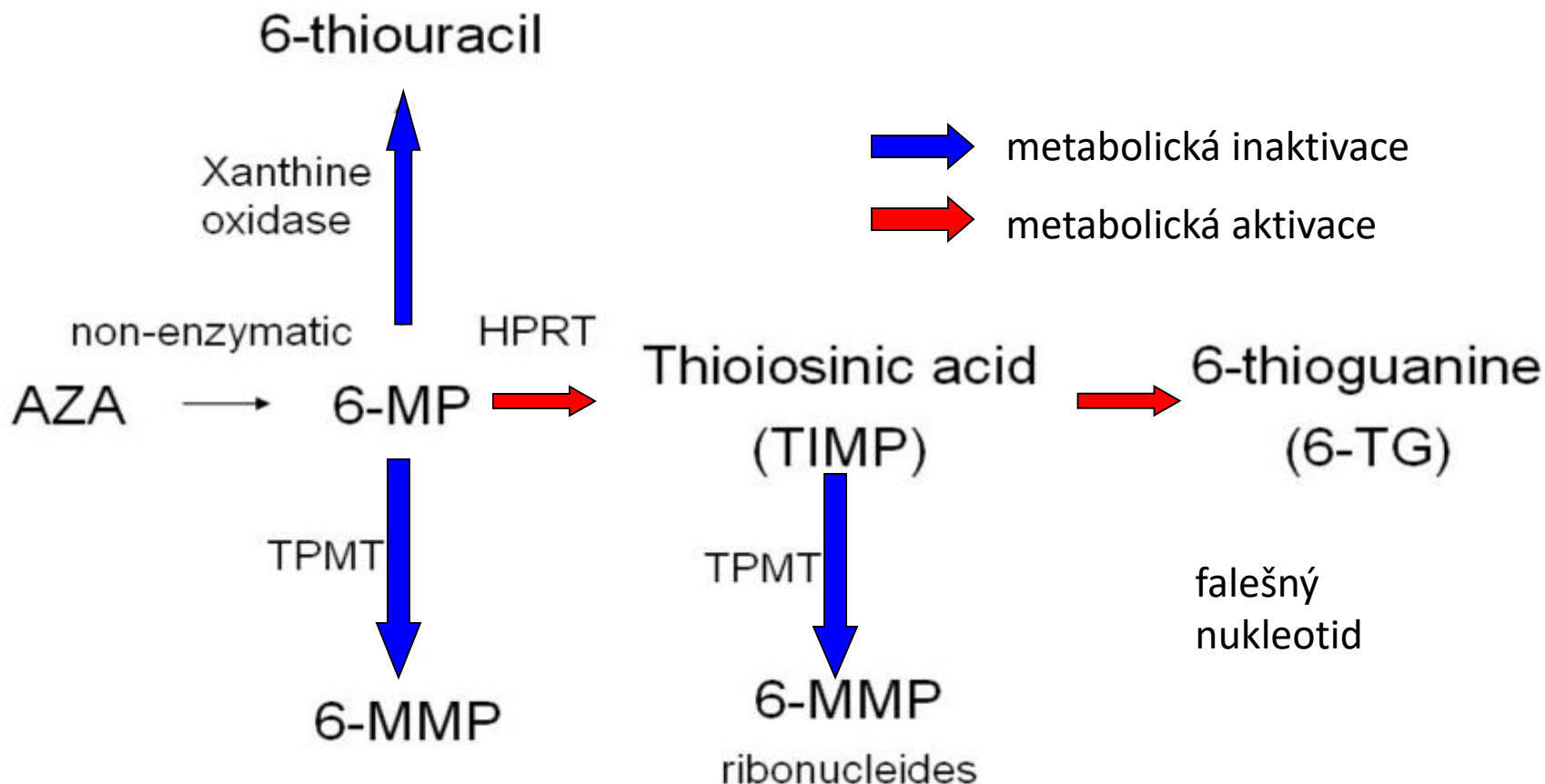


Guanine (G)



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

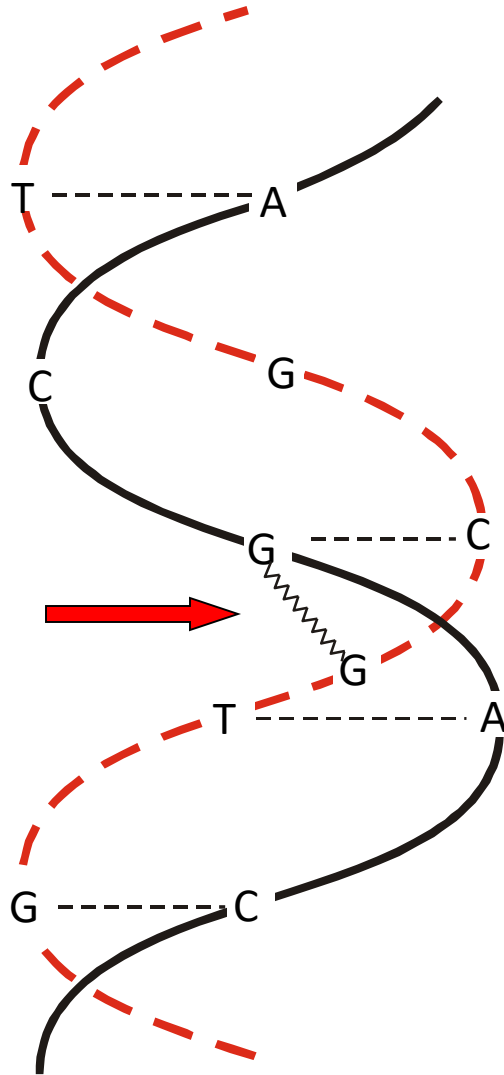
5- fluoruracil

cytozinarabinozid (cytarabin, Ara-C)

gemcitabin

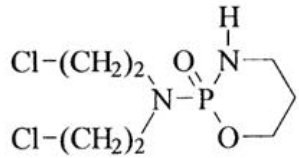
kapecitabin

Alkylující cytostatika

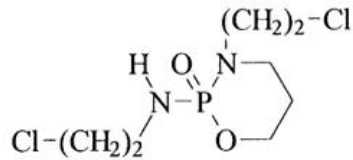


- první účinná cytostatika v klinické praxi
- kovalentně se váží na nukleofilní centra v molekulách nukleových kyselin a proteinů
- fázově nespecifický účinek
- genotoxické látky: riziko sekundárních malignit

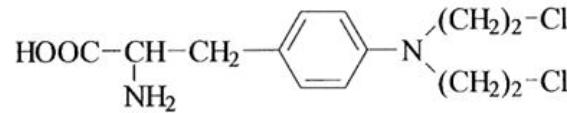
Alkylující cytostatika: chemicky různorodé látky



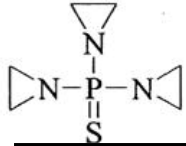
cyklofosfamid



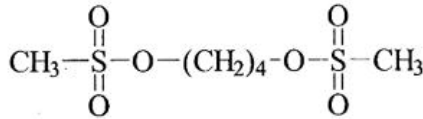
ifosfamid



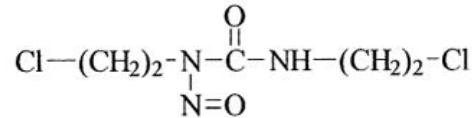
melfalan



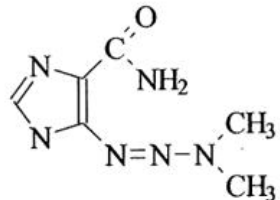
thiotepa



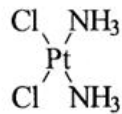
busulfan



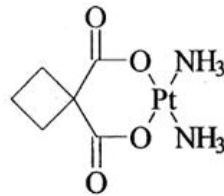
karmustin



dakarbazin



cisplatin



karboplatina

- 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

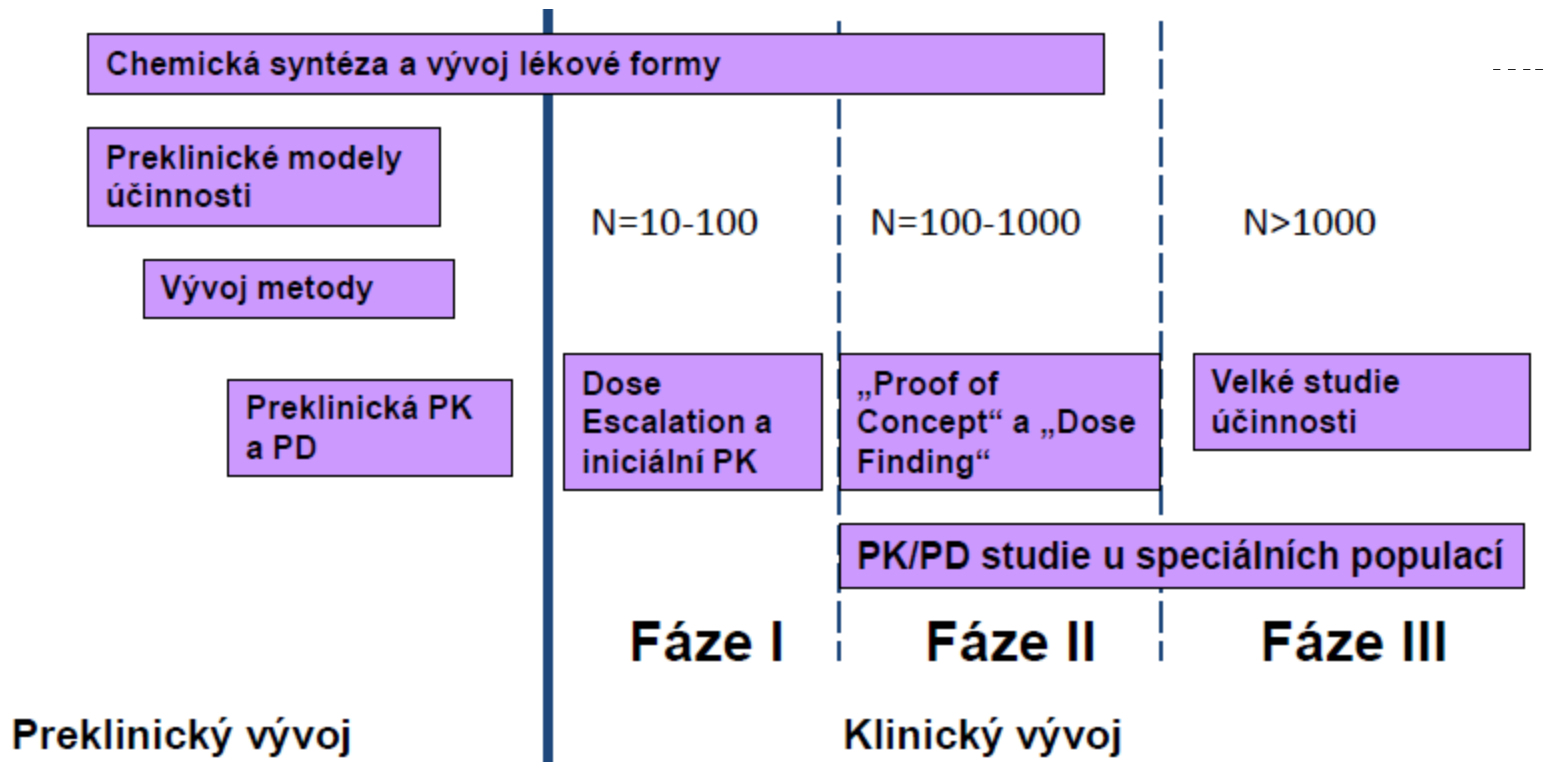
- DNA-topoizomerázy jsou jaderné enzymy, které ovlivňují topologii DNA při replikaci
- deriváty kamptotecinu **irinotekan a topotekan** inhibují topoizomerázu I
- deriváty epipodofylotoxinu **etopozid a tenipozid** inhibují topoizomerázu II

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

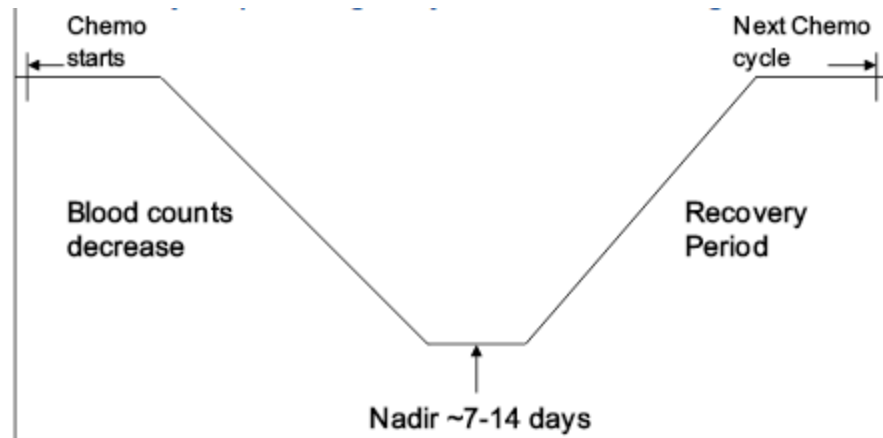
- hematologická toxicita – pancytopenie = anémie, leukopenie, trombocytopenie , z toho plynoucí infekční a krvácivé komplikace
- alopecie – ztráta buněk vlasových folikulů (alopecie)
- mukositida , tyflitida = gastrointestinální toxicita na sliznicích
- nauzea, zvracení, nechutenství
- akutní nefrotoxicita,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

