

---

# **Protinádorová a Podpůrná léčba**

# Epidemiologie nádorů

Pořadí nejčastějších příčin smrti  
r. 2001 ÚZIS

- |    |                         |            |
|----|-------------------------|------------|
| 1. | nemoci oběhové soustavy | 53%        |
| 2. | <b>nádory</b>           | <b>26%</b> |
| 3. | poranění , otravy       | 6%         |
| 4. | nemoci dýchací soustavy | 4%         |
| 5. | nemoci trávicí soustavy | 4%         |
| 6. | ostatní                 |            |

Úmrtí podle lokalizace nádoru  
r. 2001 ÚZIS

- |    |                        |       |
|----|------------------------|-------|
| 1. | plicní nádory          | 33,8% |
| 2. | kolorektální karcinom  | 23,7% |
| 3. | nádory prsu            | 11,0% |
| 4. | nádory žaludku         | 8,3%  |
| 5. | nádory slinivky břišní | 8,1%  |
| 6. | nádory ledvin          | 6,3%  |
| 7. | nádory prostaty        | 6,2%  |
| 8. | nádory vaječníků       | 4,1%  |
| 9. | nádory hrdla děložního | 2,4%  |

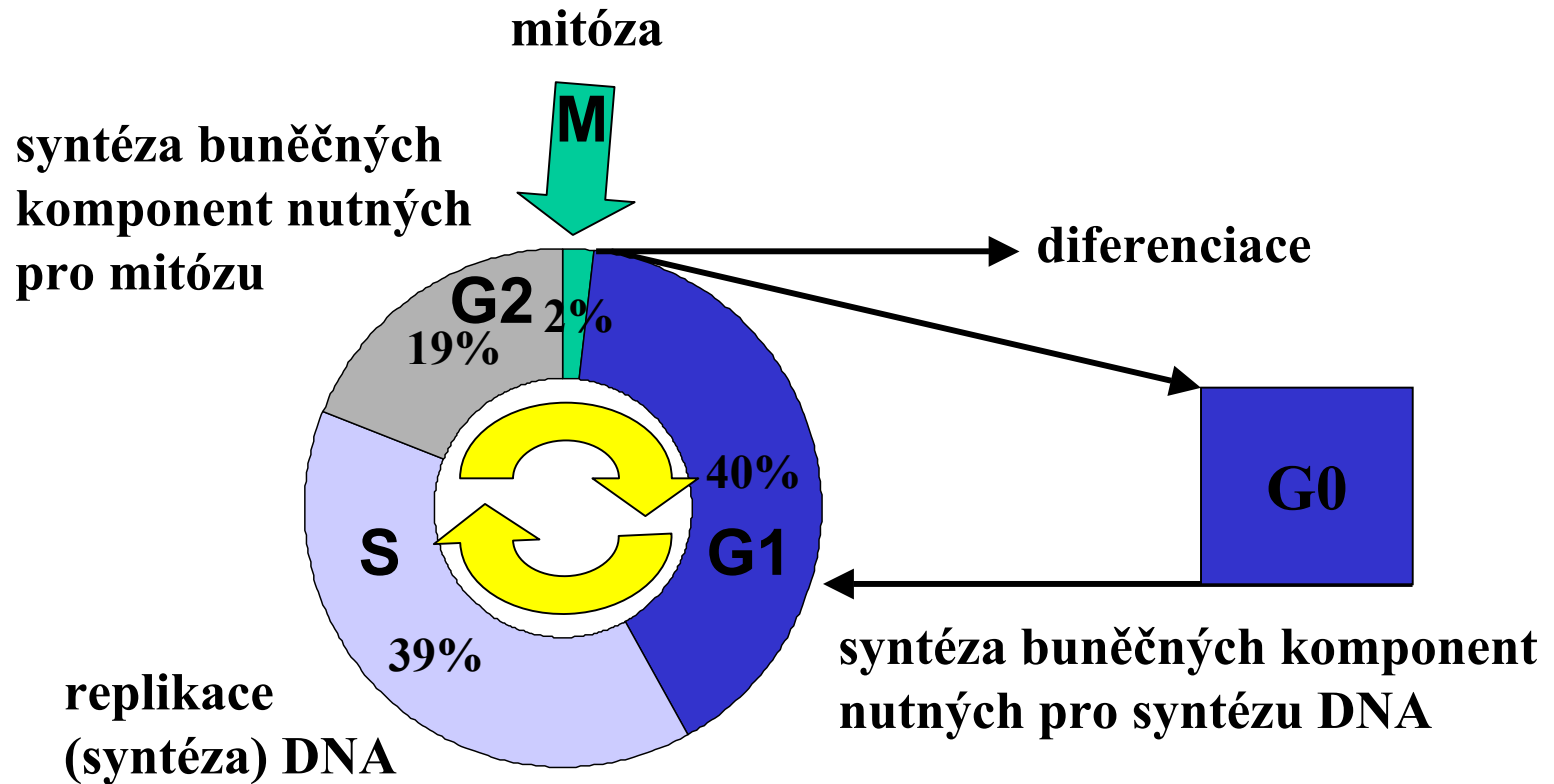
Onkologické hlášení je povinné

# Kinetika buněčného/nádorového růstu

---

- Buněčný cyklus
  - **Fáze  $G_0$**  – stav proliferačního klidu **pRb** fosfoprotein v defosforylované formě. Další proteiny **p107** a **p130**. Jejich fosforylace pomocí **cdk** (1-3) umožní přechod do fáze  $G_1$ .
  - **Fáze  $G_1$**  – fosforylace **D-cdk 2-6**. Další postup závislý na dobrém stavu buňky (růst nebo apoptóza – **protein p53** – induktor apoptózy).
  - **Fáze S** – reduplikace řetězců DNA, transkripce do mRNA, proteosyntéza a oprava vzniklých chyb. (cca 80 dělení/1 normální buňka.)
  - **Fáze  $G_2$**  – příprava k vlastnímu rozdělení cyklin B
  - **Fáze M** – mitóza – 5 fází (profáze, prometafáze, metafáze, anafáze, telofáze)
  - **Cytokineze** – zaškrcení buňky v místě středu mezi póly dělicího vřeténka a rozdělení na dvě dceřiné buňky.

# Buněčný cyklus



**Regulace buněčného cyklu:**

**Pozitivní – cykliny, CDK a růstové faktory, negativní – pRb, p53**

# Nádorový růst (I)

---

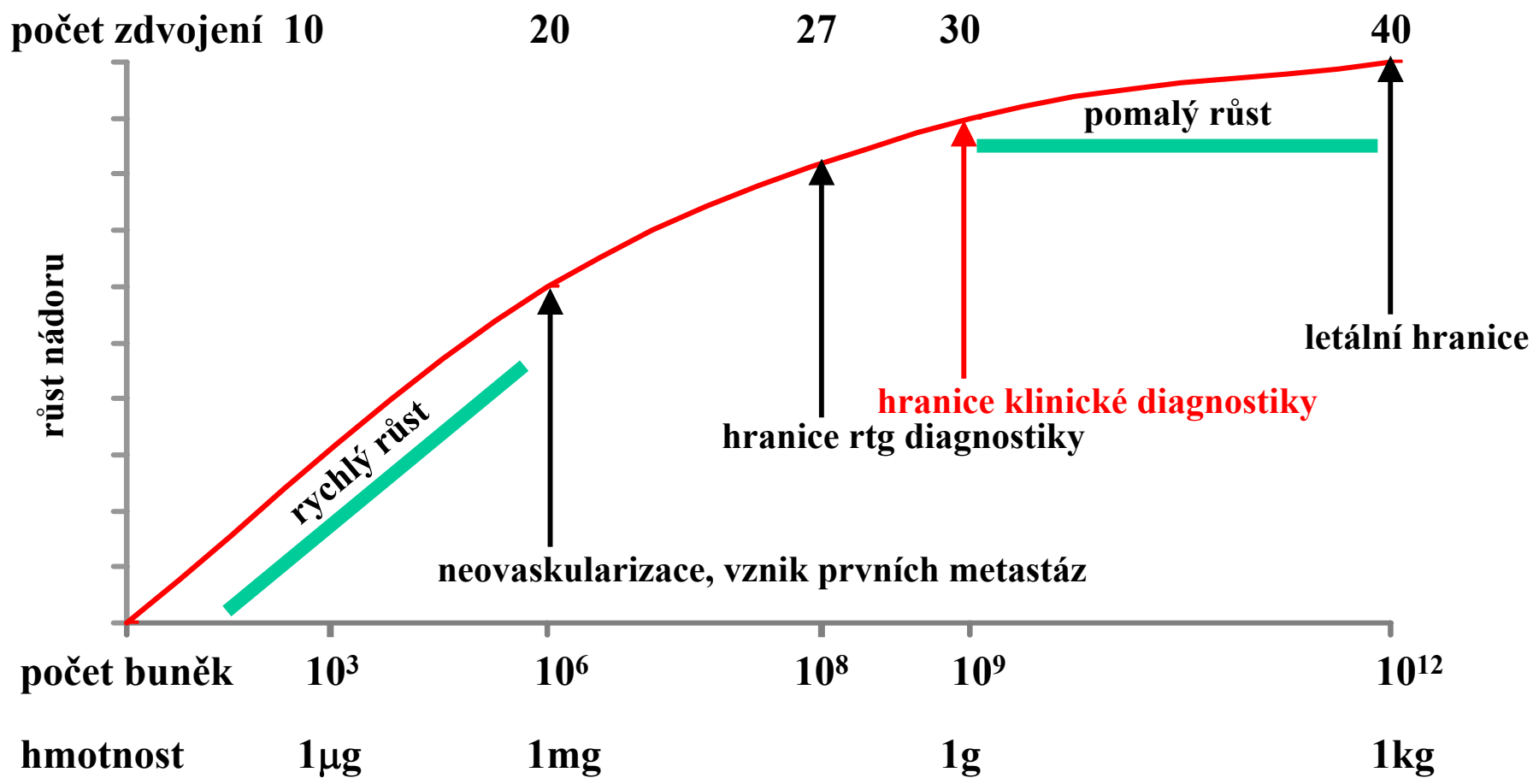
- Nádorový růst je buněčná proliferace, která se vymyká zákonitostem růstu zdravých tkání.
  - Nekontrolovatelná proliferace
  - Dediferenciace a ztráta funkce
  - Invazivita
  - Metastazování
- Vznik nádorového růstu jako alterace
  - Funkce růstových faktorů
  - Funkce cyklinů a CDK
  - Syntézy DNA a zvýšení exprese onkogenů
  - Vlivu negativních regulátorů ve vztahu k mutacím a supresorovým genům

# Nádorový růst (II)

---

- Mechanizmy nekontrolované proliferace
  - Extracelulární signály (onkogeny) např. **růstové faktory**
    - Trombocytární růstový faktor – **PDGF**
    - Vaskulární endoteliální růstový faktor – **VEGF**
    - Epidermální růstový faktor – **EGF**
  - **Receptory** na buněčné membráně např.
    - **c-erb** – epidermální růstový faktor **EGF/EGFR**
  - **Intracelulární transdukce signálu** např.
    - Cytosolová – protoonkogeny **ras**
    - Jaderná – protoonkogen **c-myc** transdukce dává podnět k opakovanému dělení.
  - **Buněčný cyklus**
    - Produkce cyklinů a CDK

# Nádorový růst v závislosti na počtu zdvojení



# Protinádorová léčba

---

- Cytostatika
  - Hormony a antihormony
  - Retinoidy a další induktory diferenciacce
  - *Bioterapeutické přípravky*
  - Inhibitory osteolýzy
- 
- Antidota a protektiva
  - Podpůrná léčba



# Rozdělení cytostatik

---

## Podle kategorií

Antimetabolity

Alkylační látky

Protinádorová antibiotika

Rostlinné alkaloidy

Ostatní

# Rozdělení cytostatik

## Podle působení na buněčný cyklus

### Fázově specifická

Vinka alkaloidy – mitóza  
Hydroxyurea, MTX, ara-c – S fáze  
5-FU – G1 a S fáze

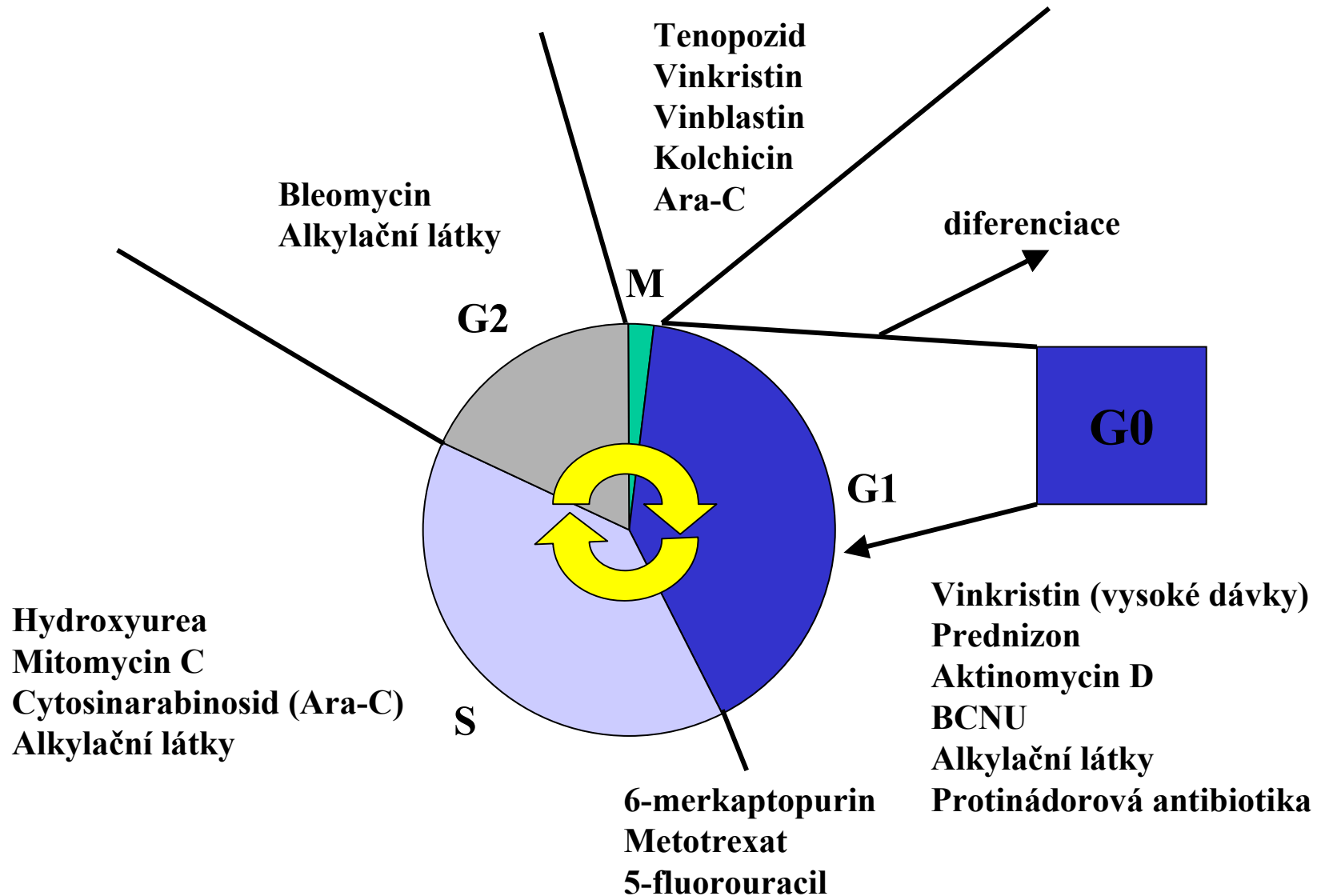
### Cyklus specifická

Alkylační činidla, doxorubicin, DDP – všechny fáze cyklu

### Cyklus nespecifická

Bleomycin, deriváty nitrózourey – nezávislá na cyklu

# Zásah cytostatik do fází buněčného cyklu



# Mechanismus účinku cytostatik

---

- Inhibice syntézy nukleových kyselin
- Poškození struktury nukleových kyselin
- Alterace mikrotubulárního proteinu
- Inhibice proteosyntézy
- Kombinované účinky
- Poškození buněčné membrány

# Antimetabolity

---

- Možnosti inhibice syntézy nukleových kyselin
  - Přímá inhibice reakcí intermediálního metabolismu
  - Inkorporace antimetabolitů za vzniku defektních řetězců nukleových kyselin
  - Inhibice metabolických reakcí mechanismem zpětné vazby
  - Třídění antimetabolitů podle substrátů

# Antimetabolity

---

- Antifoláty
- Antipyrimidiny
  - Uracil – fluorované pyrimidiny (5-fluorouracil)
- Antipuriny
  - Guanin – hypoxantin
  - Adenin – adenosinu
- Inhibitory ribonukleosid reduktázy
  - hydroxyurea

# Antimetabolity - Antifoláty

---

- Metotrexat (MTX)
- Trimetotrexat
  - Inhibitory dihydrofolátreduktázy znemožňující redukci dihydrolistové kyseliny na tetrahydrolistovou.
  - Průnik do buněk aktivním transportem
  - U nádorových buněk s porušeným transportním mechanismem pro foláty dochází k rezistenci
  - Rezistenci lze překonat podáním velmi vysokých dávek MTX kdy difunduje do buněk pasivně.

# Antimetabolity - Antipyrimidiny

- 5-fluorouracil (5-FU)
  - Režimy
    - FOLFIRI – 5-FU + Folic acid + Irinotecan (mamma)
    - FOLFOX – 5-FU + Folic acid + Oxaliplatin (mamma)
    - IFL – 5-FU + Irinotekan (solidní tumory)
- Cytosin arabinosid (Ara-C)
- Gemcitabin
- Kapecitabin

## **5-FU → 5-FUMP → FUTP a/nebo FdUMP**

1. FUTP – inkorporace do DNA a její alterace
  2. FdUMP (fluorodeoxyuridinmonofosfát) inhibitor thymidylátsyntetázy – blokuje syntézu DNA
- MTX potencuje účinek antipyrimidinů



# Antimetabolity - Antipuriny

---

- 6-merkaptopurin
- Thioguanin
- Azathioprin

1. Působí ve formě inhibice syntézy purinů de novo
2. Působí ve formě nukleotidtrifosfátu působí jako falešné prekurzory

# Antimetabolity - Antipuriny

---

- Adenozinová analoga
  - Fludarabin
  - Kladribin
  - Deoxykoformycin

# Antimetabolity - Inhibitory ribonukleotid reduktázy

---

- Hydroxyurea
  - Diarylsulfonylurea
- Nemají strukturní podobnost s prekurzory nukleotidů
1. Blokují ribonukleotidreduktázu čímž zastaví syntézu DNA
  2. Blokují reparaci poškozené DNA

# Alkylační látky

---

- Mechlorethamin
  - režim MOPP: non-Hodgkinský lymfom (NHL)  
(**m**echlorethamin – vinkristin/**o**nkovin – **p**rednison – **p**rokarbazin)
- Chlorambucil
- Melfalan
- Oxafosfiny
- Deriváty nitrozourey
- Busulfan
- Estramustin
- Tetraziny
- Nezařazené

# Alkylační látky

- Poškození struktury a funkce nukleových kyselin - inhibice replikace, transkripce, translace
  - Alkylace
    - Prostá substituce (substituce bází např. N<sub>7</sub> guaninu nebo esterifikace fosfátů)
    - Bifunkční substituce (nutnost 2 funkčních skupin schopných reakce vazba mezi sousedními guaniny téhož nebo vedlejších řetězců)
    - Při alkylaci může dojít k depurinaci a rozštěpení řetězce DNA (radiomimetický efekt)
    - Rezistence na alkylační činidla
      - Nadměrnou produkci endonukleáz (schopnost reparece vadných DNA)
      - Zvýšení obsahu proteinů s SH skupinami které se váží na alkylační I.
      - Rozdíly v transportních mechanismech a vlastnostech alkylační funkční skupiny

# Alkylační látky - Oxaforiny

---

- Cyklofosamid
  - režim CHOP (**c**yklofosamid + doxorubicin + vinkristin/**o** + **p**rednizon – NHL, B-CLL)
- Ifosamid
- Mafosamid

# Alkylační látky - Deriváty nitrozourey

---

- Karmustin (BCNU)
- Lomustin (CCNU)
- Fotemustin
- Streptozocin

# Alkylační látky - Tetriziny

---

- Dakarbazin (DTIC)
  - Kombinovaný účinek (alkylační látka + purinový antimetabolit)
- Temozolomid



# Alkylační látky - Nezařazené

---

- Prokarbazin
  - Neklasická alkylační látka

# Protinádorová antibiotika

---

- Antracykliny
- Látky příbuzné antracyklinům
- Bleomycin
- Mitomycin C
- Daktinomycin

# Antracykliny - Protinádorová antibiotika

---

- Poškození struktury a funkce nukleových kyselin - inhibice replikace, transkripce, translace
  - Interkalace (vmezeření)
    - Vznik nekovalentní vazby cytostatika na DNA
  - Možnost inhibice **topoizomerázy II**
  - Poškození buněčné membrány
  - Vznik **kyslíkových radikálů** (superoxidů a peroxidů)
    - Důsledek – kardiotoxicita antracyklinů

# Antracykliny - Protinádorová antibiotika

---

- Doxorubicin
  - Pegylovaný lipozomální doxorubicin (*CAELYX*)
- Daunorubicin
- Idarubicin
- Epirubicin
- Příbuzné látky - Mitoxantron

# Bleomycin - Protinádorová antibiotika

---

- Poškození struktury a funkce nukleových kyselin - inhibice replikace, transkripce, translace
  - Rozštěpení molekuly DNA (radiomometický účinek)
    - **Zlomy** na jednom nebo obou řetězcích DNA
    - Vznik **kyslíkových radikálů** (superoxidů a peroxidů)
    - Současná inhibice ligáz znemožňuje reparační procesy
      - Snížení koncentrace aminopeptidáz vede k postižení plic a kůže

# Rostlinné alkaloidy

---

- Vinca alkaloidy
- Taxany
- Kamptotecinová analoga
- Podofylotoxinové alkaloidy

# Rostlinné alkaloidy

---

- Alterace mikrotubulárního proteinu (mitotické jedy)
  - Inhibice polymerace (kolchicin, vinca alkaloidy) zablkuje mitózu v metafázi
  - Inhibice depolymerace (taxany) urychlení tvorby mikrotubulů
  - Výsledek obou mechanismů obdobný – narušení mitózy

# Rostlinné alkaloidy - Vinca

---

- Vincristin
- Vinblastin
- Vindesin
- Vinorelbin (i.v./oral)
  - Výsledkem inhibice jsou nepravidelně rozptýlené chromozomy (explozivní metafáze)
  - Vinca alkaloidy mají rovněž antimetabolický efekt a působí inhibici RNA-polymerázy



# Rostlinné alkaloidy - Taxany

---

- Paklitaxel
- Docetacel (vyšší afinita k mikrotubulům)
  - Pozměněné mikrotubuly vytvářejí svazky nebo nefunkční hvězdice (pseudoasters) – mitóza je prodloužena z 30 min na 15 h
  - Taxany blokují přechod z  $G_2$  do M fáze – radiopotenciační efekt na buňky v nejcitlivější fázi
  - Induktory apoptózy

# Rostlinné alkaloidy - Kamptotecin

---

- Poškození struktury a funkce nukleových kyselin - inhibice replikace, transkripce, translace
  - **Inhibice enzymu topoizomerázy I**, vede k indukci jednovláknových zlomů DNA
  - Topoizomerázy - enzymy, které se podílejí na změnách v prostorovém uspořádání DNA při replikaci
  - Inhibitory topoizomerázy I nepodlehají fenoménu mnohočetné rezistence

# Rostlinné alkaloidy - Kamptotecin

---

- Irinotekan – režimy IROX (irinotekan + oxaliplatina), IFL (irinotekan + FU + leukovorin) – solidní tumory
- Topotekan

# Rostlinné alkaloidy - Podofylotoxin

---

- Poškození struktury a funkce nukleových kyselin - inhibice replikace, transkripce, translace
  - **Inhibice enzymu topoizomerázy II**
  - Protinádorový účinek jen tehdy je-li dostatečná dávka zajištěná opakovaným podáváním

# Rostlinné alkaloidy - Podofylotoxin

---

- Etopozid
- Tenopozid

# Nezařazená cytostatika

---

- Platinová cytostatika
  - Působí podobně jako alkylační látky poškození a inhibici syntézy DNA
  - Způsobuje interkalační vazby mezi řetězci
- Neesenciální aminokyseliny
  - L-asparagináza – inhibitor proteosyntézy vyvolá depleci L-asparaginu. Rezistence na podkladě produkce L-asparaginsyntetázy
- Deriváty akridinu
- Deriváty fosfocholinu
  - Miltefosin – poškození buněčné membrány

# Platinová cytostatika

---

- Cisplatina (DDP)
- Karboplatina
- Oxaliplatina – režimy FOLFOX, IROX (solidní tumory)

# Nežádoucí účinky cytostatik

---

- Bezprostřední – hodiny-dny
  - Nauzea, zvracení, renální insuficience, rash, lokální reakce
- Časná – dny-týdny
  - Leukopenie, trombocytopenie, alopecie, stomatitis
- Oddálená – týdny-měsíce
  - Anémie, plicní fibróza, hyperpigmentace
- Pozdní – měsíce-roky
  - Sterilita, hypogonadismus, sekundární malignity



# Hodnocení projevů toxicity podle WHO a CTC NCI

---

- Stupně toxicity 0 – 4
  - 0 – Žádná / normální stav
  - 1 – Mírná
  - 2 – Nezávažná
  - 3 – Výrazná
  - 4 – Těžká / ireverzibilní /život ohrožující

CTC = Common Toxicity Criteria

# Frekvence nežádoucích účinků

---

- 1/10                      velmi časté
  - neutropenie, trombocytopenie, anémie, alopecie, vomitus
- 1/100                    časté
- 1/1 000                málo časté
- 1/10 000              vzácné
- 1/100 000            velmi vzácné

# Nežádoucí účinky cytostatik

---

- **Poškození krvetvorby**

- Myelosuprese, granulocytopenie, trombocytopenie, anémie
- většina cytostatik

- **Poškození GIT**

- Malabsorpce, průjemy
- **Nauzea a zvracení**

- velmi silně emetogenní: cisplatina, cyklofosfamid
- silně emetogenní: karboplatina, doxorubicin
- středně emetogenní: etoposid, metotrexát
- slabě emetogenní: busulfan, cyklofosfamid p.o.

# Nežádoucí účinky cytostatik

---

- **Poškození kůže**
  - Pigmentace, celulitida, alopecie, palmo-plantární erytém
  - Alopecie
- **Kardiotoxicita**
  - Arytmie, bradykardie – antracykliny, paclitaxel
- **Plicní toxicita**
  - Intersticiální plicní fibróza – bleomycin
- **Nefrotoxicita**
  - cisplatina
- Neurotoxicita
- Gonadální toxicita
- Oční toxicita – katarakta po busulfanu
- Teratogenita

# Nežádoucí účinky cytostatik z pohledu pacienta

---

- 1. Nausea**
- 2. Zvracení**
- 3. Ztráta vlasů**
- 4. Strach z léčby**
- 5. Strach z pobytu v nemocnici**
- 6. Strach z procedur**
- 7. Dušnost**
- 8. Trvalá únava**

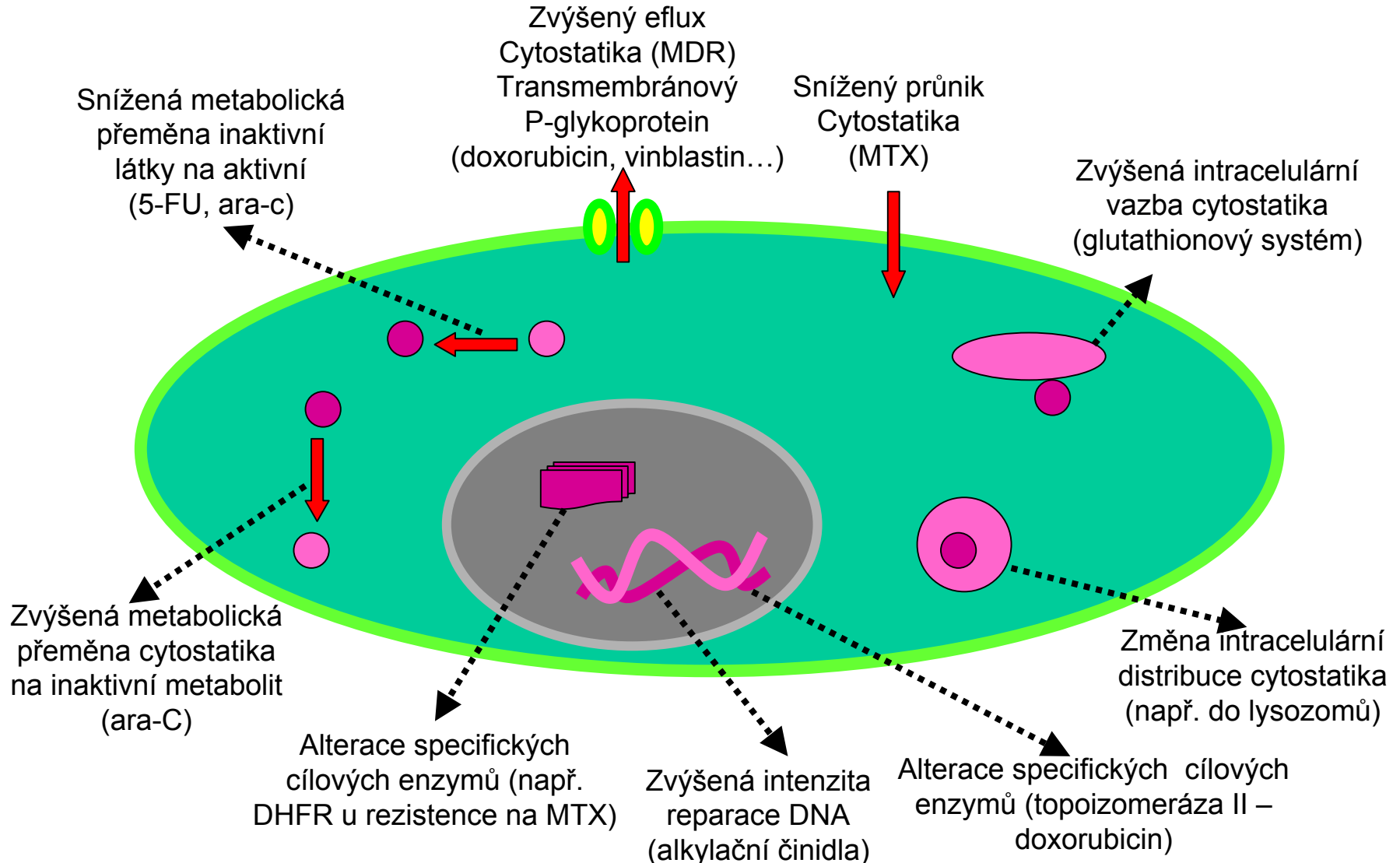
# Kumulativní toxicita limitující léčbu

---

Karboplatina	trombocytopenie
Cisplatina	periferní neuropatie, poškození ledvin
Paclitaxel	periferní neuropatie
Etoposid p.o.	sekundární leukemie, myelosuprese
Vinorelbin	leukopenie
Taxotere	zadržování tekutin
Ifosfamid	leukopenie, anemie, poškození ledvin
Doxorubicin	hand-foot syndrom

# Mechanismus vzniku rezistence na cytostatika

- Primární rezistence – nádor a priori necitlivý
- **Sekundární rezistence – získaná**



# Zacházení s cytostatiky

---

- Cytotoxické, mutagenní a kancerogenní látky manipulace s nimi podléhá hygienickým předpisům.
- Standardní postupy pro zacházení s cytostatiky
- Oddělené pracoviště – přípravná, box,
- Zábрана kontaminace osob a prostředí, zásady dekontaminace



# Obecné zásady racionální chemoterapie

---

Cyklické podávání intenzivní terapie + léčebné přestávky

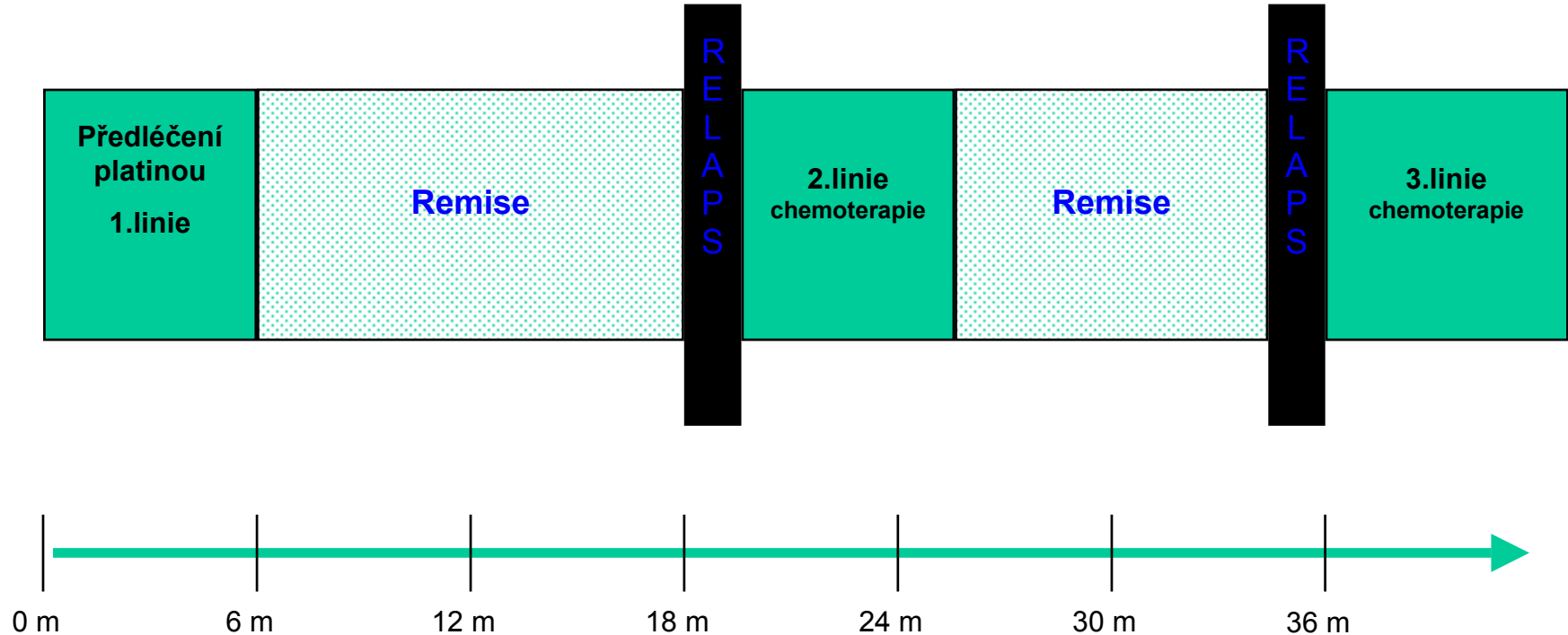
Pravidla pro jednotlivá cytostatika a pro různé typy nádorů

- Zahájení léčby co nejdříve
- Kombinovaná chemoterapie - větší efekt je dosažen kombinací cytostatik s rozdílným mechanismem účinku  
Monochemoterapie méně účinná než kombinace
- Dostatečně vysoké dávky
- Cykly - optimální intervaly, buněčný cyklus nádorových buněk, regenerace zdravých tkání
- Dodržovat optimální intervaly mezi léčebnými cykly
- Léčit i po dosažení klinické remise (zbytková populace nádorových buněk)

# Obečné zásady racionální chemoterapie

První volba		Druhá volba	
Cytostatika se širokým spektrem účinnosti	Cytostatika s nízkou toxicitou	Cytostatika s úzkým spektrem účinnosti	Cytostatika s úzkým terapeutickým indexem
Antracykliny Cyklofosfamid Nitrózourea Cisplatina Etopozid	Vinca alkaloidy Bleomycin Dakarbazin	Hydroxyurea Cytarabin Merkaptopurin  <i>Nová cytostatika</i>	Mitomycin C    <i>Nová cytostatika</i>

# Léčba progrese onemocnění



# Podání cytostatik (I)

---

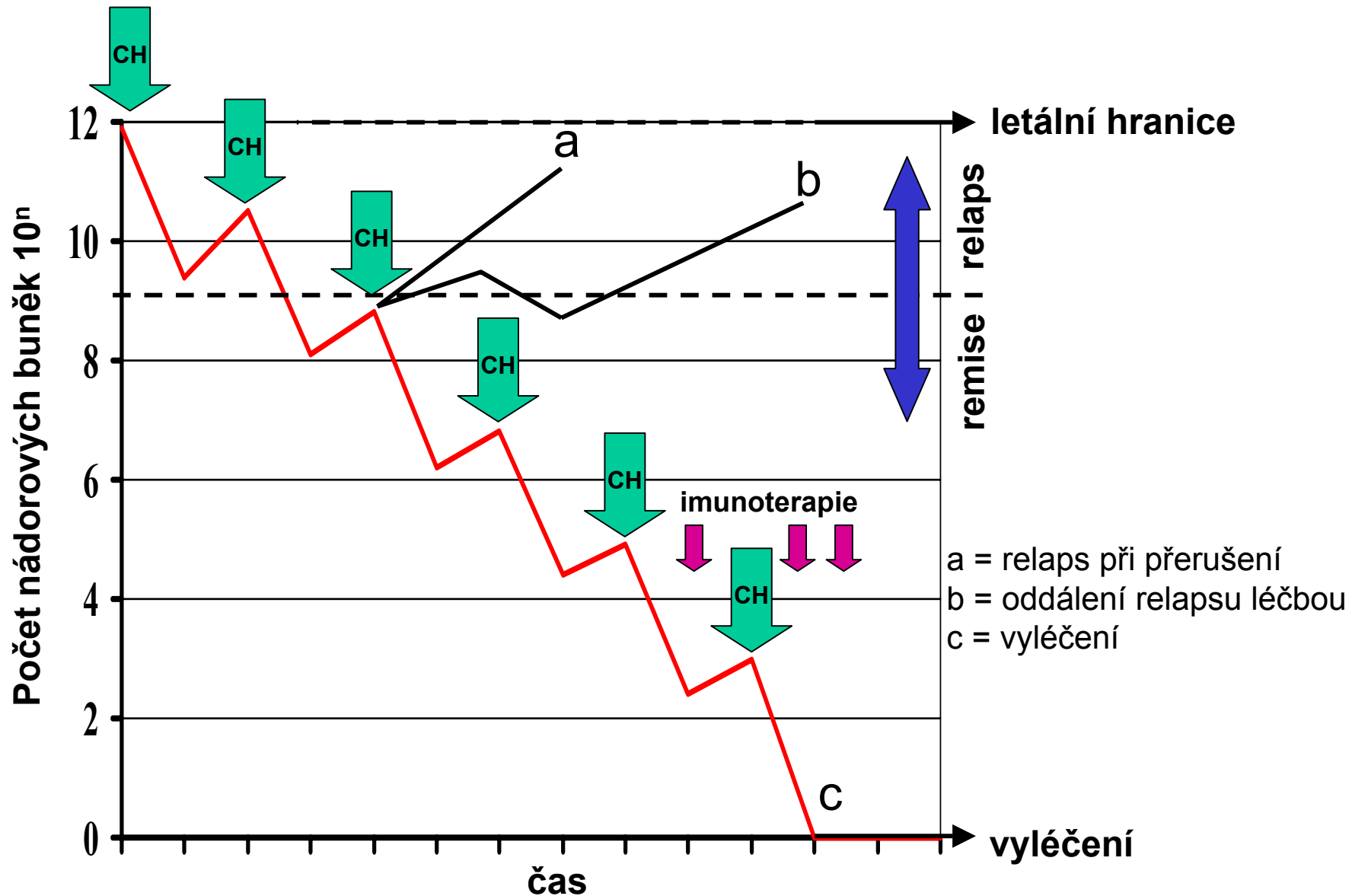
- **Indukční – první útočná léčba, jejím cílem je navodit remisi (několik cyklů kombinované chemoterapie nebo vysokodávková – HD – chemoterapie nutnost potlačení NÚ)**
- **Konsolidační léčba (komplementární cytoredukční) – změna chemoterapeutické kombinace, ovlivnit buňky necitlivé na původní kombinaci**
- **Udržovací léčba – malé dávky k oddálení relapsu (nyní zpochybňována)**
- **Reindukční léčba – pozdní intenzifikace k ovlivnění zbytkové populace**

# Podání cytostatik (II)

---

- Neoadjuvanční - před chirurgickým výkonem nebo před radioterapií
  - Cílem je zmenšení nádorové masy před operací
- Adjuvanční - doplňuje účinnost základní léčebné metody (chirurgický výkon)
  - Cílem je likvidovat zbytkovou nemoc po jiném zásahu

# Vliv chemoterapie na populaci nádorových buněk



- Ovlivnění klidových  $G_0$  buněk chemoterapií
  - Přímé působení chemoterapie na  $G_0$  buňky
  - Převedení z  $G_0$  do buněčného cyklu
  - Zablokování normálních buněk v  $G_0$
- Sladění nesouběžně probíhajících buněčných cyklů
  - Synchronizace
- Vhodně volené intervaly mezi dávkami cytostatik

# Léčba obecně (I)

---

- Komplexní s ohledem na pravděpodobnost vzdálených metastáz paliativní, kurativní
- Chirurgický výkon - radikální odstranění nádorového ložiska
- Radioterapie - ničí nádorové buňky v ozářené oblasti, riziko poškození zdravých tkání *kobaltová bomba, betatron*
  - zevní ozáření u radiosenzitivních nádorů, metastáz
  - zevní ozáření jako konsolidační léčba po skončení chemoterapie
  - intraperitoneální aplikace radionuklidů, nerovnoměrná distribuce, nestandardní
- Podání cytostatik
- Imunoterapie, cytokiny, imunotoxiny, monoklonální protilátky



# Léčba obecně (II)

---

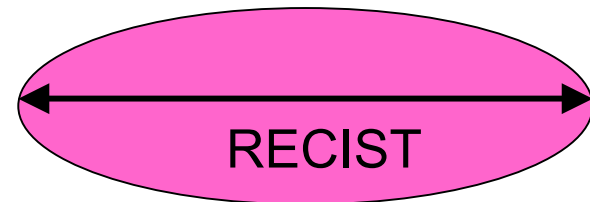
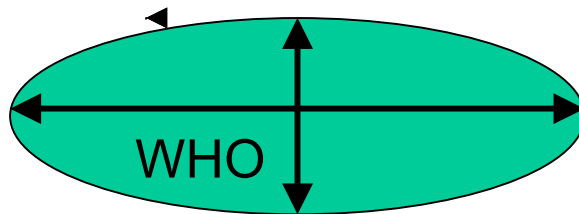
- Systémová léčba:
  - cytostatická - chemoterapie - látky s cytotoxickým účinkem, neselektivní
  - hormonální - doplňková u ca mammy, ca endometria a prostaty *antiestrogeny-tamoxifen*
- Léčba bolesti, symptomatická léčba

*Délka přežití a kvalita života*

*KPI (Karnofsky Performance Index 100 – 0) a WHO škála 0 – 4*

# Hodnocení léčebného efektu

- Míra zmenšení nádoru
- Trvání léčebné odpovědi
- Délka přežití
- Toxicita léčby
- **Objektivní odpověď (OR)**
  - Měřitelné onemocnění (WHO) – Změna součtů největšího průměru a na něj kolmého rozměru
  - Cílové léze (NCI – RECIST) – Změna součtů maxim 5/orgán 10/celkem



- Neměřitelné projevy maligní choroby
  - Intraabdominální, spinální, kostní nebo difuzní mozkové metastázy

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

# Posuzování OR na léčbu (RECIST/WHO)

---

- **Kompletní odpověď CR** (Complete Response) – Vymizení měřitelných známek onemocnění dokumentované kontrolou minimálně v odstupu 4 týdnů
- **Částečná odpověď PR** (Partial Response) – Ústup měřitelných změn o 30% a více po dobu minimálně 4 týdnů (WHO dtto, ale 50%)
- **Stabilní onemocnění SD** (Stable Disease) – Neodpovídá kritériím pro PR nebo PD. (WHO – no change NC)
- **Progrese onemocnění PD** (Progressive Disease) – zvětšení nádoru nebo měřitelných patologických změn o více než 20% oproti nejmenšímu součtu nebo nové léze (WHO 25% u 1 a více lézí nebo nové léze)

# Stanovení délky odpovědi na léčbu

---

- Bezpříznakové období **DFI** (disease free interval)
  - Od dosažení kompletní remise do prvních známek relapsu (u pacientů v kompletní remisi)
- Doba do progrese **TTP** (time to progression)
  - Od zahájení léčby do progrese nemoci (pacienti PR, CR, NC)
- Celkové přežití **OS** (overall survival)
  - Od zahájení první léčby (resp. stanovení diagnózy) a smrti – žijící pacienti jsou *cenzorováni* k datu poslední návštěvy
    - Event = událost (úmrtí, relaps, progrese...)
    - Time to event
    - Follow up (další sledování)

# Hormony a antihormony

---

- Estrogeny
- Antiestrogeny
- Progesterony
- Inhibitory aromatáz
- Androgeny
- Antiandrogeny
- Kortikosteroidy
- Antagonisté gonadorelinu
- Ostatní

# Mechanismus protinádorového účinků hormonů

---

- Princip vychází ze zjištění, hormonální závislosti některých nádorů (1896)
- Původně pouze chirurgické odstranění nádoru doplněno o podání hormonu s opačným účinkem (40. léta 20. st.)
- Syntéza antihormonů (antiestrogeny, antiandrogeny antiprogestiny)
- Zavedení inhibitorů syntézy hormonů (inhibitory aromatáz, analoga gonadoliberinů) – srovnatelné s chirurgickým odstraněním žlázy
- U řady nádorů nalezeny receptory pro hormony
  - Steroidy (mamma, prostata, děloha, leukemické lymfoblasty, melanom)
  - Estrogeny (Grawitzův tu)
  - FSH, LH (ovarium)
  - Estrogeny, prolaktin, androgeny (hepatocelulární karcinom)



# Estrogeny – Antiestrogeny – Progesterony

---

- Estrogeny
  - Polyestradiol
  - Estramustin
    - U Ca prostaty
- Antiestrogeny – (Selective Estrogen Receptor Modulator – SERM)
  - Tamoxifen
  - Fulvestrant
  - Raloxifen
    - Vazbou na cytoplazmatický receptor blokují vazbu estrogenů, (ERE)
    - Inhibují proteinkinázu C
- Progesterony
  - Megestrol
  - Medroxyprogesteron acetát
    - Ca endometria, snižují počet receptorů pro estrogeny



# Inhibitory aromatáz

---

- Steroidní
    - Exemestan
  - Nesteroidní
    - Aminoglutetimid
    - Formestan
    - Anastrozol
    - Letrozol
- 
- Aromatázy konvertují androstendion a testosteron na estron a estradiol v nadledvině
  - Inhibice způsobí medikamentózní adrenalektomii

# Androgeny - Antiandrogeny

---

- Androgeny
  - Testosteron propionát
    - Ca mammy
- Antiandrogeny
  - Cyproteron acetát
  - Nilutamid
  - Bikalutamid
  - Flutamid
    - Zabraňují kompetitivní inhibicí vazbě testosteronu a dihydrotestosteronu na buněčné receptory

# Glukokortikoidy

---

- Prednizon
- Dexametazon
  - Inhibují inkorporaci uridinu do nukleových kyselin snížením aktivity RNA-polymerázy
  - Indukují apoptózu lymfocytů

# Antagonisté gonadoliberinu

---

- Gosrelin
  - Busrelin
  - Leuprolin
  - Triptorelin
- 
- Gonadoliberiny (LH a FSH) ve fyziologické dávce řídí funkci gonád
  - Ve farmakologické dávce vedou k zástavě sekrece gonadotropinu a farmakologické kastraci

# Induktory diferenciace a apoptózy

---

- Mechanizmus účinku retinoidů
  1. Transport do buňky
  2. Vazba na jaderné receptory (RARE – **R**etinoid **A**cid **R**esponse **E**lement)
  3. Ovlivnění transkripčních a translačních pochodů
  4. Rovněž schonost navození apoptózy

# Retinoidy a další induktory diferenciacce

---

- Tretinoin
- Izotretinoin
- Etreinát
- Vitamin D<sub>3</sub>
- Selektivní agonisté retinoidových receptorů
- Deltanoidy

# Bioterapeutické přípravky a regulační peptidy

---

- Interleukiny
- Hemopoetické růstové faktory
- Ostatní regulační peptidy
- Interferony
- Monoklonální protilátky
- Malé molekuly zasahující do intracelulární transdukce signálu

# Interleukiny – Imunomodulační cytokiny (I)

---

- IL-1 – hemopoetin, zánětlivá reakce
- IL-2 – T-cell growth factor (**Aldesleukin - *Proleukin***)  
Receptor IL-2R převádí signální podnět aktivačními cestami:
  - **A.** mitogenem aktivovaná protein kinázová kaskáda (MAPK), která vede k proliferaci aktivované buňky.
  - **B.** fosfatidil-inozitol-3 kinázová cesta ovlivňující reorganizaci cytoskeletu.
  - **C.** pro cytokiny typická cesta aktivace Janus kinázy (JAK1 a JAK3) se členy rodiny STAT
- IL-3 – *Multi-CSF*, aktivace žírných buněk



# Interleukiny – Imunomodulační cytokiny (II)

---

- IL-4 – B-cell stimulating factor, aktivace žírných buněk a B lymfocytů
- IL-5 – B-cell growth factor, aktivace eosinofilů, chemotaxe
- IL-6 – B-cell stimulatory factor, diferenciacce lymfocytů

# Interleukiny – Imunomodulační cytokiny (III)

---

- IL-7 – lymfopoetin, urychluje regeneraci lymfocytů po chemoterapii a transplantaci kostní dřeně, zvyšuje protinádorovou účinnost T lymfocytů proti HIV infekci
- IL-8 – chemotaktický faktor pro neutrofily
- IL-9 – *BFU-E* - multifunkční cytokin, působí na celou řadu buněčných typů, makrofágů, T lymfocytů, hlavně na vývoj erytrocytů. Významný pro cytokinovou regulaci, aktivuje Th2 klony, převahu humorální imunity, tvorbu IgE a IgG, ve spolupráci s IL-4.

# Interleukiny – Imunomodulační cytokiny (IV)

---

- IL-10 – inhibuje IL-2,3,4,5,6, GM-CSF
- IL-11 – *stimuluje megakaryocyty* a produkci imunoglobulinů, stimuluje erytroidní řady, podobně jako erythropoetin
- IL-12 – cytotoxic lymphocyte maturation factor

# Interleukiny – Imunomodulační cytokiny (V)

---

- IL-13 – indukuje proliferaci a diferenciaci B-buněk. Je jeden z nejúčinnějších induktorů chemokinu eotaxinu (skupiny CC) s chemotaktickou účinností pro eozinofily
- IL-14 – high molecular B-cell growth factor, produkováný nádorovými B buňkami i normálními a maligními T buňkami
- IL-15 – stimuluje NK- a B-buňky. Obdobně jako IL-2 stimuluje proliferaci aktivovaných B lymfocytů, nikoliv buněk odpočívajících, a také primární odpověď vůči některým antigenům. Po vazbě CD 40 s T ligandem je IL-15 silným induktorem polyklonálního IgM, IgG1, IgA, ale nepůsobí jako IL-12 na tvorbu IgG4 nebo IgE. Vazbou na T buňky stimuluje IL-15 jejich proliferaci, indukci cytotoxických T lymfocytů (CTL) a lymfokinem aktivovaných zabíječů (LAK).

# Interleukiny – Imunomodulační cytokiny (VI)

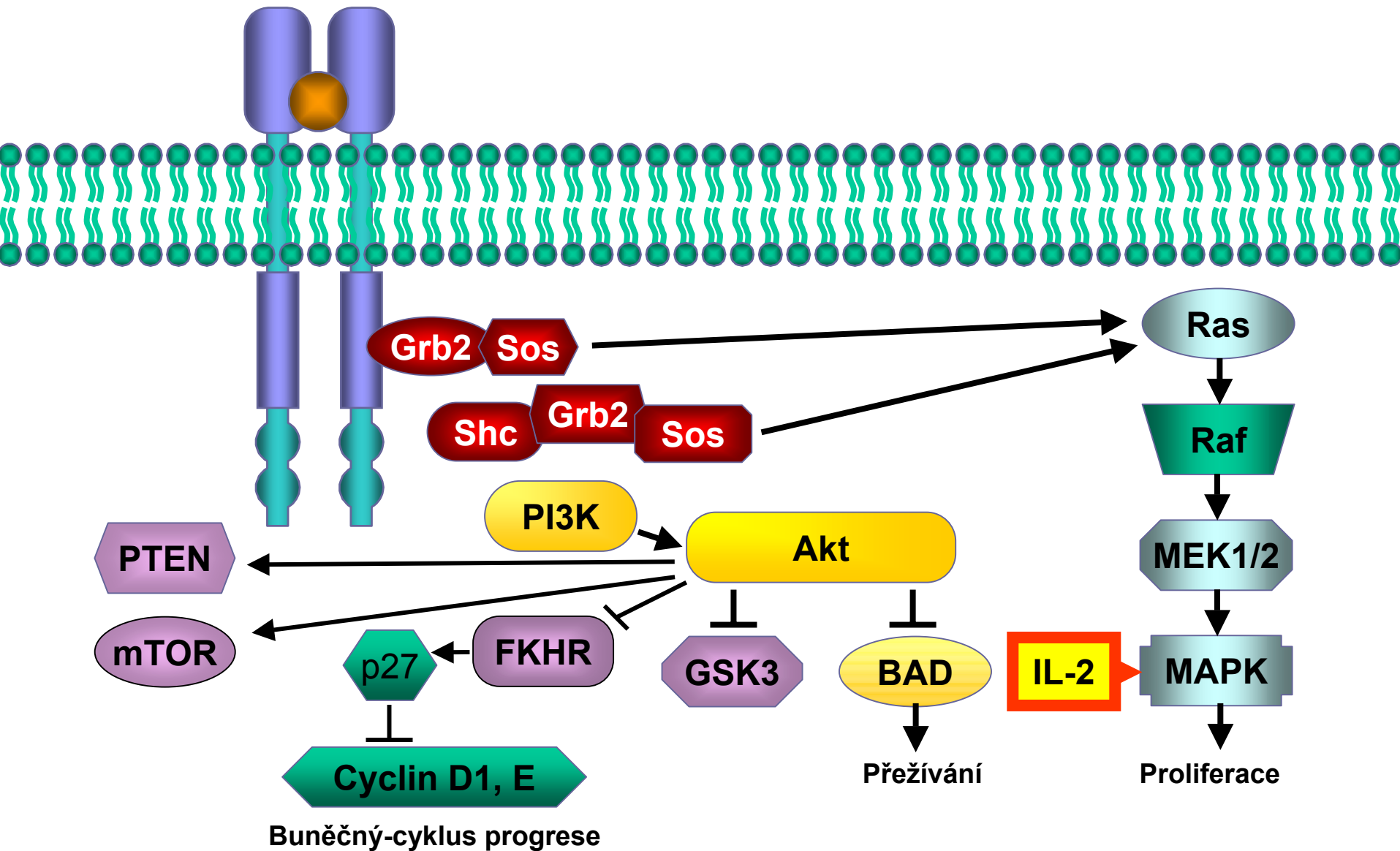
---

- IL-16 – uvolňuje z CD4+ lymfocytů histamin, účastní patogeneze astmatu, protože je současně chemotaktickou látkou pro eozinofily
- IL-17 – indukuje IL-6, IL-8 a G-CSF. Reguluje proliferaci T buněk aktivací nukleárního přepisového faktoru (NF-kB)
- IL-18 – patří do skupiny Th-1 indukujících cytokinů (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-15). Indukuje imunologickou paměť. Je to cytokin s protinádorovým působením. Aktivuje Th1 a NK buňky a posiluje buněčnou imunitu samostatně i v kombinaci s cytotoxickými léčivy (synergizmus).

# Interleukin 2 (Aldesleukin)

- Aplikace do kultivace lidských hematopoetických buněk in vitro vede k proliferaci T-lymfocytů, NK-lymfocytů a LAK buněk (lymphokine – activated killers)
- Indikace – ke stimulaci buněčné i humorální imunity
  - V kombinaci: 5-FU + IFN $\alpha$  + IL-2 (RCC) - 1. linie
  - Melanoblastom
- Nežádoucí účinky
  - *Capillary leak syndrome*<sup>+</sup> – při nitrožilní aplikaci extravazální přestup tekutiny spojený s hypotenzí, otoky a intravaskulární hypovolémií
  - Renální – <sup>+</sup>Nefrotoxicita, oligurie, anurie
  - Kardiovaskulární – poruchy rytmu
  - Hematologické – útlum krve tvorby
  - Jaterní – vzestup transamináz, ALP, bilirubinu – cholestatický ikterus

# Interleukin 2 (Aldesleukin) a transdukce signálu



# Interleukin 18

---

- Syntetizován v monocytech, makrofázích, dendritických buňkách, keratinocytech, kůře nadledvin a hypofýze, osteoblastech
- Indikace:
  - léčba imunologicky-sensitivních tumorů (např. renální karcinom, maligní melanom)
  - Léčba dalších tumorů v kombinaci s cytotoxickými a biologickými léčivy a radioterapií
- Cíl:
  - IL-18 zlepší klinicky významně přežívání je-li použit v 1. linii léčby renálního karcinomu a/nebo maligního melanomu (iniciální indikace)
- Stav vývoje:
  - fáze I KH



# Hemopoetické růstové faktory (I)

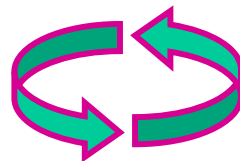
- Leukocytární růstové faktory
  - Filgrastim (rHuG-CSF) – *Neupogen*,
    - pegfilgrastim – *Neulasta*, *Neupeg*
  - Lenograstim (G-CSF) – glykosilovaný
  - Molgramostim (rHuGM-CSF)
  - Sargramostim (rHuGM-CSF) – glykosilovaný
  - Interleukin 3 (rHu-IL-3) Multi-CSF)
    - Indikace
      - Neutropénie
      - Zkrácení doby neutropénie u cytostatické léčby
      - Prevence febrilní neutropénie
    - Nežádoucí účinky
      - Muskuloskeletální bolesti
      - Dysurie
    - Glykosilací a pegylací se docílí prodloužení  $T_{0,5}$

# Hemopoetické růstové faktory (II)

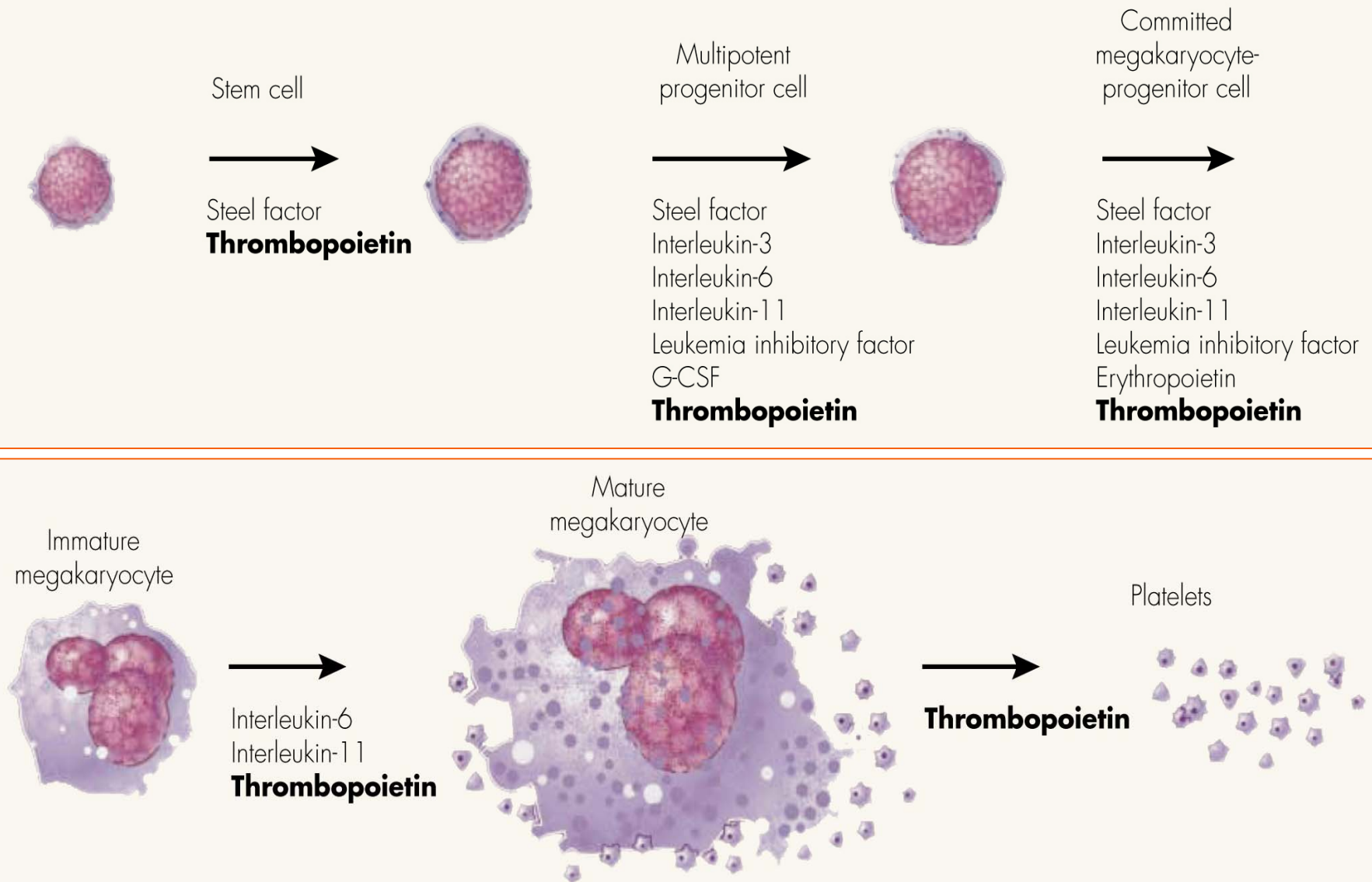
- Erythropoetin – glykoprotein – hormon secernovaný peritubulárními buňkami v ledvinách
  - Epoetin  $\alpha$  – *Eprex, Epogen, Procrit*
  - Epoetin  $\beta$  – *Neorecromon, CERA* (PEG-Epo  $\beta$ )
  - Epoetin  $\delta$  – *Dynepo*
  - Epoetiny:  $\gamma$ ,  $\varepsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\theta$
  - Darbepoetin  $\alpha$  (specificky upravený epo) - *Aranesp, Nespo*
    - Indikace epoetinů
      - Anémie při poklesu Hb pod 9-11 g/dl
        - » Renálního původu
        - » Při CHRI
        - » Po chemoterapii u solidních tumorů (CIA)
        - » U maligních lymfomů, myelomu, MDS
      - Zvýšení počtu erytrocytů před odběrem krve k autologní transfúzi
    - Nežádoucí účinky
      - Flu like syndrome
      - Trombotické vaskulární komplikace
      - Zvýšení tlaku v rámci zvyšování Hb
      - Vzácně erythroblastopénie (PRCA) na podkladě protilátek proti EPO

# Hemopoetické růstové faktory (III)

- Růstový faktor pro mastocyty (MGF)
- Růstový faktor pro kmenové buňky (SCF)
- Růstový faktor pro BFU-E (IL-9) podporuje erytropoezu
- Meg-CSF (CSA) Stimuluje megakaryocyty (IL-11)
- Trombopoetin (rHU TPO) a agonisté (eltrombopag) trombopoetického receptoru, malé molekuly – velmi rychlý nástup účinku, úprava obrazu během 14 dnů.
- **Hemopoetické růstové faktory umožňují zintenzivnění onkologické léčby díky prevenci komplikací. Je dosahováno lepších výsledků za cenu zvýšení léčebných nákladů a to včetně dalších nákladů spojených s těmito lepšími výsledky léčby.**



# Úloha TPO v trombopoéze



# Ostatní regulační peptidy (I)

---

- Tumor nekrotizující faktor (TNF) – cytotoxické účinky
- Destičkový růstový faktor (PDGF) – působí proliferaci fibroblastů (identický s protoonkogenem *c-sis*)
- Epidermální růstový faktor (EGF) – silný mitogen u řady tumorů
- Endoteliální (vaskulární) růstový faktor (VEGF) – specifický mitogen pro endotelové buňky

# Ostatní regulační peptidy (II)

---

- Růstový faktor pro fibroblasty (FGF) – mitogen pro mezenchymové a neuroektodermové buňky
- Somatostatin (inhibuje uvolňování peptidových hormonů z endokrinních žláz)
- Somatomediny IGF (insulin-like growth factor) – mitogenní účinky u ca mammy, stimulace produkce kolagenu, erytropoetinu

# Interferony – Imunomodulační cytokiny (I)

- Interferon alfa (IFN  $\alpha$ ) – leukocytární – *Roferon (2a)*, *Intron-A*, *Viraferon (2b)*, *Infergen ( $\alpha$ kon-1)*
  - Indikace – Onkologie, infekce
- Interferon beta (IFN  $\beta$ ) – fibroblastový – *Avonex*, *Rebif (1a)*, *Betaferon (1b)*
  - Indikace – Sclerosis multiplex
- Interferon gama (IFN  $\gamma$ ) – T-lymfocytární – *Imukin*
  - Indikace – Infekční komplikace u chronické granukomatózy
- Mechanismus účinku IFN  $\alpha$ 
  - Antiproliferační – zpomalení tranzitu z  $G_1$  do S fáze
  - Imunomodulační účinky – zvýšení exprese cytotoxických lymfocytů, makrofágů a NK-buněk, zvýšení exprese hlavního histokompatibilního komplexu nutného pro indukci cytotoxické reakce
  - Inhibice replikace virů
  - Protinádorový – snižuje expresi onkogenů *c-myc*, *v-myc*...
  1. Vazba IFN na membránový receptor
  2. Internalizace komplexu
  3. Zahájení intracelulárních dějů

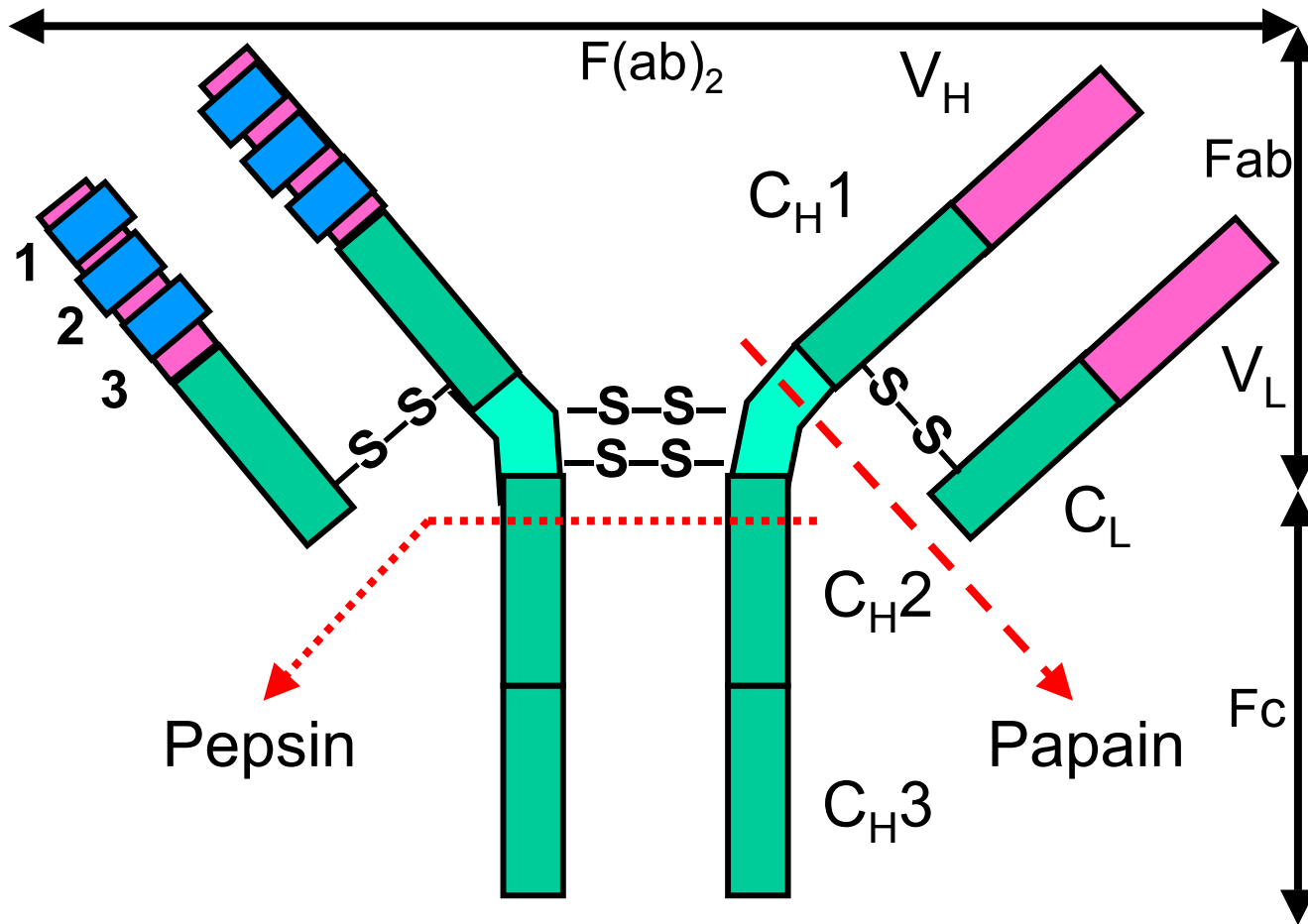
# Interferony – Imunomodulační cytokiny (II)

---

- Nežádoucí účinky IFN  $\alpha$ 
  - Útlum trombopoiezy a granulopoiezy (pokles destiček limitujícím faktorem aplikace)
  - *Flu-like syndrome* (za 2 – 4 hodiny po aplikaci, přetrvává 4 – 8 hodin)
  - Méně časté nežádoucí účinky
    - Hypotenze, kolísavý tlak, poruchy rytmu
    - Interferonová pneumonie
    - Indukce autoimunních projevů
    - Proteinurie



# Monoklonální protilátky – struktura imunoglobulinu



**V** = variabilní doména (antigenní variabilita)

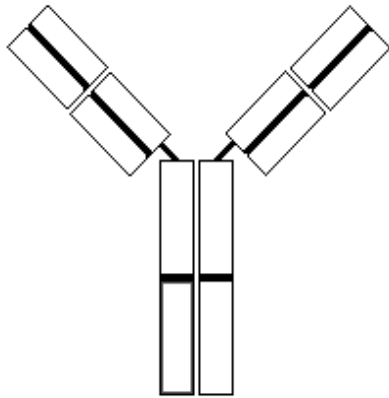
**C** = konstantní doména (vazba komplementu, vazba na Fc receptor imunokompetentních buněk ...)

**1-3** – hyper-variabilní oddíl (antigenní specifita)

**$V_L$ - $V_H$**  = Fv (vazba antigenu)

$\mu, \delta, \alpha, \gamma, \epsilon$  = izotypy těžkých řetězců (IgM, IgD, IgA, IgG, IgE)

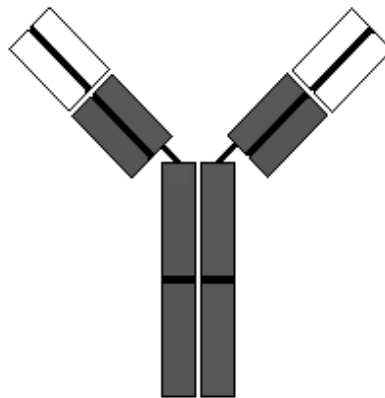
# Monoklonální protilátky – typy



## **Myší MAb**

100% myší

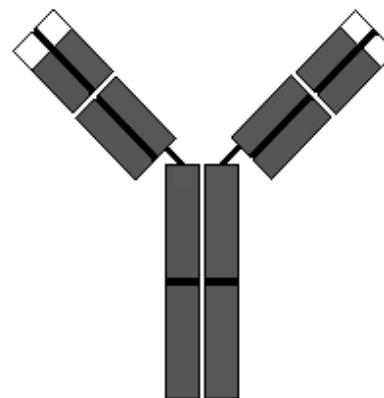
- Hypersensitivita
- Vysoké hladiny neutralizujících protilátek (nepoužívají se)



## **Chimerické MAb**

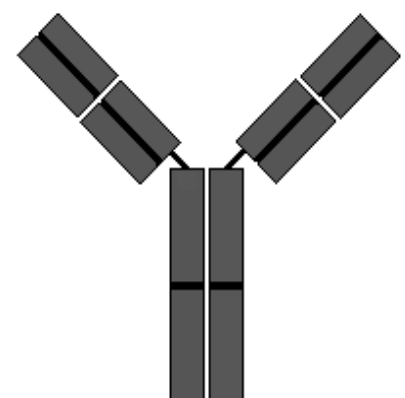
34% myší

- Hypersensitivita
- Nízké hladiny neutralizujících protilátek (rituximab)



## **Humanizované MAb 5-10% myší**

- Hypersensitivita
- Nízké hladiny neutralizujících protilátek (trastuzumab)



## **Humánní MAb**

100% lidské

- Hypersensitivita
- Nízké hladiny neutralizujících protilátek (panitumumab)

# Mechanizmy účinku monoklonálních protilátek

---

1. Cytotoxicita závislá na komplement fixační reakci
  - Vazba protilátky na nádorovou buňku
  - C5-C9 komplementu atakuje membránu
  - Penetrace do buňky a její usmrcení
  
2. Buňkami zprostředkovaná cytotoxicita
  - Exprese Fc receptoru některými populacemi leukocytů
  - Následná fagocytóza nádorových buněk
  
3. Cytotoxické působení antiidiotypových protilátek
  - Idiotyp = specifické vazebné místo pro určitou protilátku
  - Antiidiotypová protilátka působí proti specifickému vazebnému místu
  - Napodobuje původní protilátku = má shodný epitop
  
  - Kombinace chemoterapie a MAb (Ca prsu)
  - Protinádorové vakcíny (terapeutické vakcíny – proti HPV – Cervarix)

# Formy monoklonálních protilátek

---

- Nekonjugované protilátky
  - Viz předchozí mechanismy účinku
  - Přímé protinádorové působení
    - Indukce apoptózy
    - Interference s receptorem a ligandem
    - Ovlivnění účinnosti klasických cytostatik
- Konjugované protilátky
  - Chemické nebo genetické konjugáty
    - Toxiny (pseudomonadový, difterický, ricin)
    - Cytokiny
    - Radionuklidy
    - Cytostatika

# Monoklonální protilátky v onkologii

---

- Nežádoucí účinky
  - Akutní cytokinová reakce – (teplota, třesavka, nevolnost) způsobená uvolněním IL-6 a TNF. Vyskytuje se v 50 – 90% aplikací
  - Tvorba protilátek
  - Toxické projevy na protilátku navázaného toxinu
  - Deplece fyziologických buněk exprimujících stejný antigen

# Monoklonální protilátky v onkologii

generický název	obchodní přípravek	cílová struktura	použití
trastuzumab	Herceptin	HER-2-neu	Ca prsu
cetuximab	Erbitux	EGFr	NSCLC, ORL
bevacizumab	Avastin	VEGF	různé nádory
rituximab	Mabthera	CD-20	NHL, B-CLL
ibritumomab	Zevalin	( <sup>90</sup> Yt) CD-20	NHL
tositumomab	Bexxar ( <sup>131</sup> I)	( <sup>131</sup> I) CD-20	NHL
epratuzumab		CD-22 human.	NHL
apolizumab		HLA-DR	NHL
alemtuzumab	MabCampath	CD-52	B-CLL
gemtuzumab	Mylotarg	CD-33	AML
oregovomab	Ovarex	CA-125	Ca ovaria
edrecolomab	Panorex	CO-17-1A	Ca kolorekta
panitumomab		EGFr	Ca ledvin (RCC)

# Možnosti cílené protinádorové léčby

---

1. Inhibice růstových faktorů
- 2. Inhibice receptorů pro růstové faktory**
- 3. Inhibice signálního přenosu**
4. Inhibice telomerázy
5. Inhibice regulačních proteinů buněčného cyklu
6. Inhibice transkripce
- 7. Inhibice proteasomu**
- 8. Indukce apoptózy**
- 9. Inhibice angiogeneze**
10. Inhibice metastazování

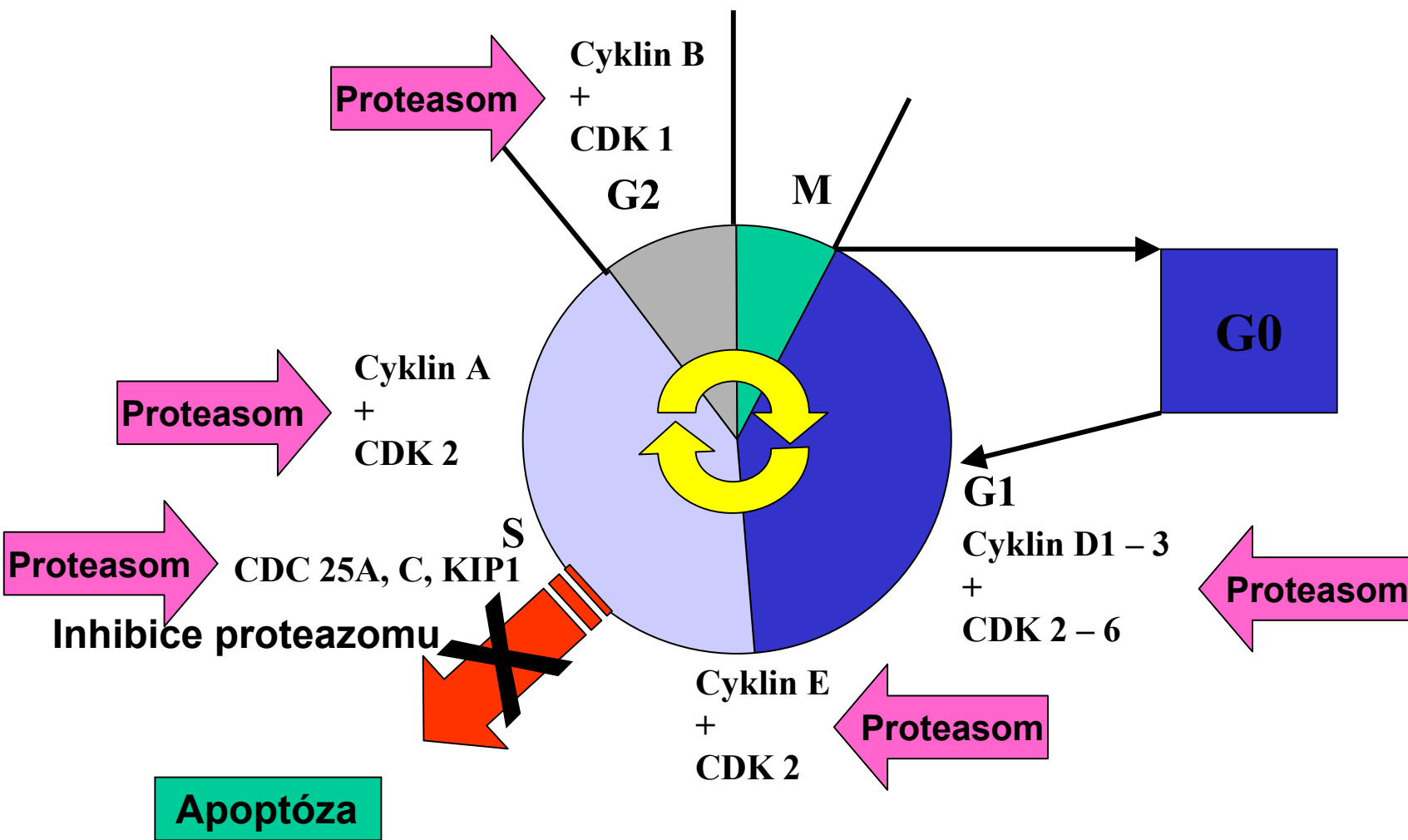
# Inhibice signálního přenosu a proteasomu

Generický název	obchodní přípravek	indikace	Generický název	obchodní přípravek	indikace
<b><i>Inhibice tyrozinkináz</i></b>			<b><i>Inhibice proteinkinázy C</i></b>		
imatinib	Glivec	CML, GIST	staurosporin		
gefitinib	Iressa	NSCLC, ORL	bryostatin		
erlotinib	Tarceva	NSCLC	ISIS 3521	Afinitac (antisense)	
semaxanib	(SU-5416)		<b><i>Inhibice MAP kinázy</i></b>		
lapatinib	(GW572016)	RCC, mamma, H and N			
<b><i>Inhibice přenosu zprostředkovaného ras proteiny</i></b> (inhibitory farnesyltransferázy)			depsipeptid inhibuje histidin deacetylázu		
onafarnib	Sarasar	NSCLC	trichostatin		
tipifarnib	Zarnestra	AML	trapoxin		
ISIS 2503			<b><i>Inhibice proteinkinázy m-TOR</i></b>		
lovastatin			rapamycin		
			CCI-799		
<b><i>Inhibice proteinkinázy A</i></b>			<b><i>Inhibice proteasomu (multikatalytický proteinázový komplex)</i></b>		
GEM-231	Hybridon		bortezomib	Velcade	mnohočetný myelom, NHL



# Proteasom, cykliny a CDK

- Katalytický komplex v jádře a cytoplasmě eukaryotických buněk
- Zapojen do přeměny intracelulárních proteinů spojených s proliferací, např. cyklinů
- Maligní buňky jsou citlivější na inhibici proteasomu



# Cílená léčba v onkologii

---

- Malé molekuly zasahující do intracelulární transdukce signálu (inhibitory)
  - EGFR (epiteliální)
    - Erlotinib
    - Lapatinib (duální)
    - Gefitinib
  - VEGFR (vaskulární)
    - Sorafenib
  - PDGFR inhibitory (trombocytární)
    - Imatinib

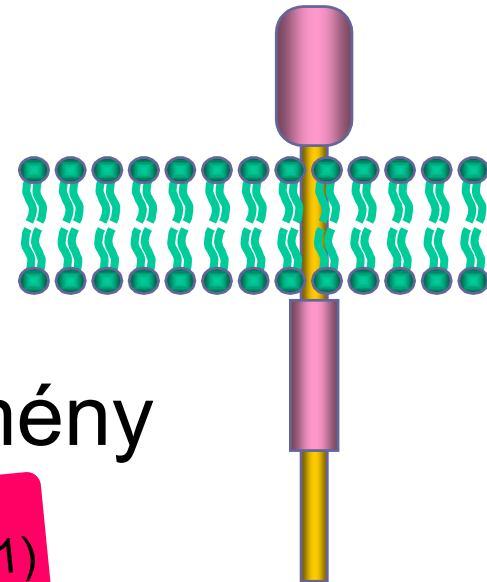
# Cílená léčba v onkologii

---

- Léčebné režimy specificky působící na určitý typ nádoru s minimálním účinkem na zdravou tkáň
- Tyto cíle mohou být mutované nebo zvýšeně exprimované

# ErbB receptor

- ErbB jsou receptory typu 1 tyrosin kinázové rodiny
- Představují 4 transmembránové glykoproteiny ErbB1 - ErbB4 (HER1 - HER4)
- Struktura ErbB receptoru - 3 domény
  - Extracelulární (1)
  - Transmembránová (2)
  - Cytoplazmatická s TK aktivitou (3)
  - Obdobná struktura i u dalších TK receptorů (VEGFR a PDGFR)



# ErbB1 a ErbB2 receptor

---

- ErbB1 (EGFR) zodpovědný za regulaci normálního buněčného růstu
- Porucha ErbB1 vede k neregulovatelné proliferaci a potenciální malignizaci procesu
- ErbB2 pomalu aktivovatelný, dlouhodobý vliv na proliferaci
- ErbB3 a ErbB4 heterodimerizují s jinými ErbB receptory

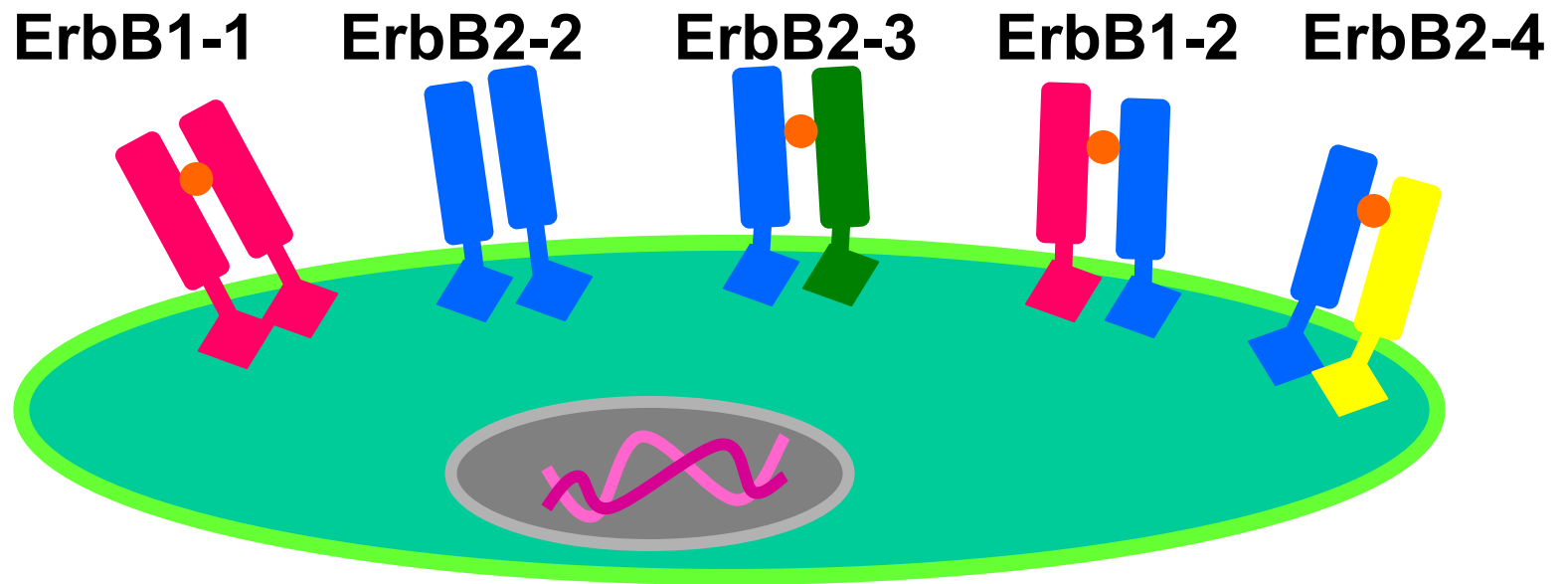
# Dimerizace ErbB receptoru

---

- 2 molekuly ErbB receptoru se spojí (homo / hetero forma)
- Tato aktivní forma je schopna přenášet externí stimuly do buňky

# Dimerizace ErbB receptoru

---



# Proč cílená terapie

---

- Tradiční chemoterapie
  - Neselektivní působení
  - Systémová toxicita
  - Obvykle používání maximální tolerované dávky (MTD)
- Cílená terapie
  - Selektivní působení
  - Méně systémových NÚ
  - Dávka odpovídá biologicky aktivní koncentraci léčiva
  - Může dodat další klinické výhody (QoL)

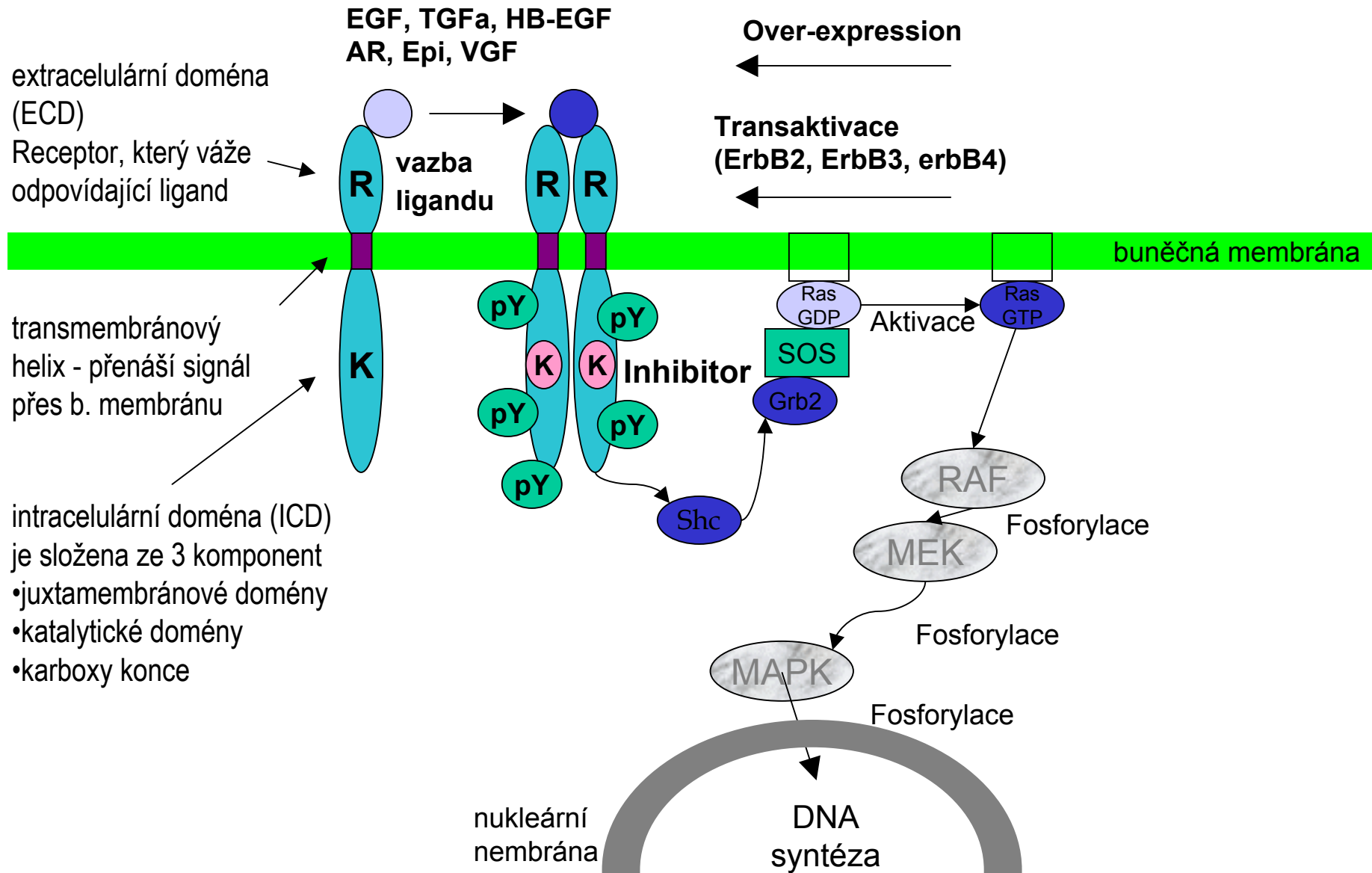


# Autofosforylace

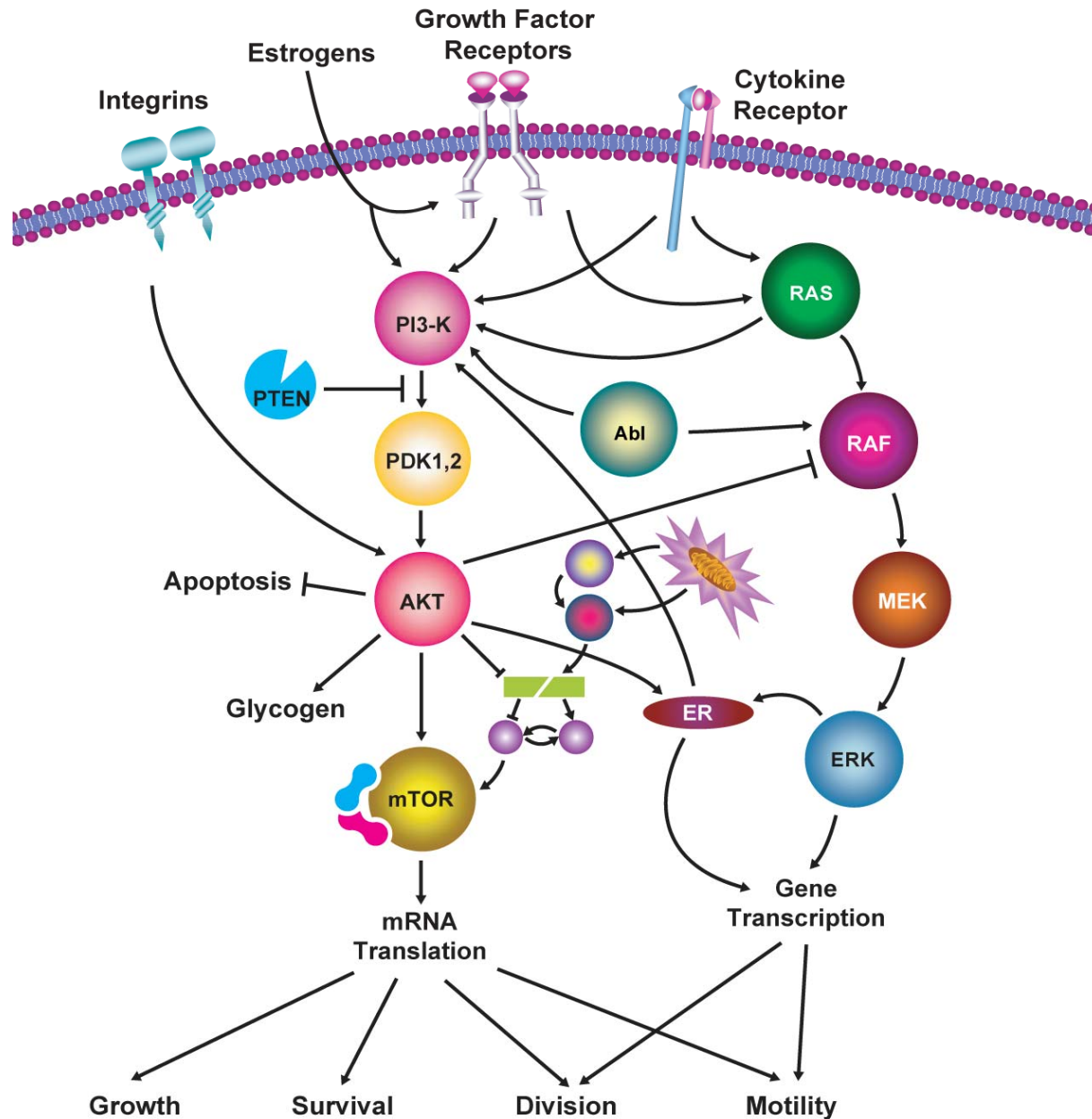
---

- Proces, při kterém proteinkinázová aktivita katalyzuje přidávání fosfátových zbytků k aminokyselinovému konci - např. tyrosinu
- Aktivace ErbB receptorů vyžaduje dimerizaci a autofosforylaci receptorů
- Výsledkem je spuštění kaskády katalytických procesů
- Výsledek - přežívání, proliferace ...

# Kinázy a transdukce signálu



# Propojení signální kaskády



# ErbB a nádory

---

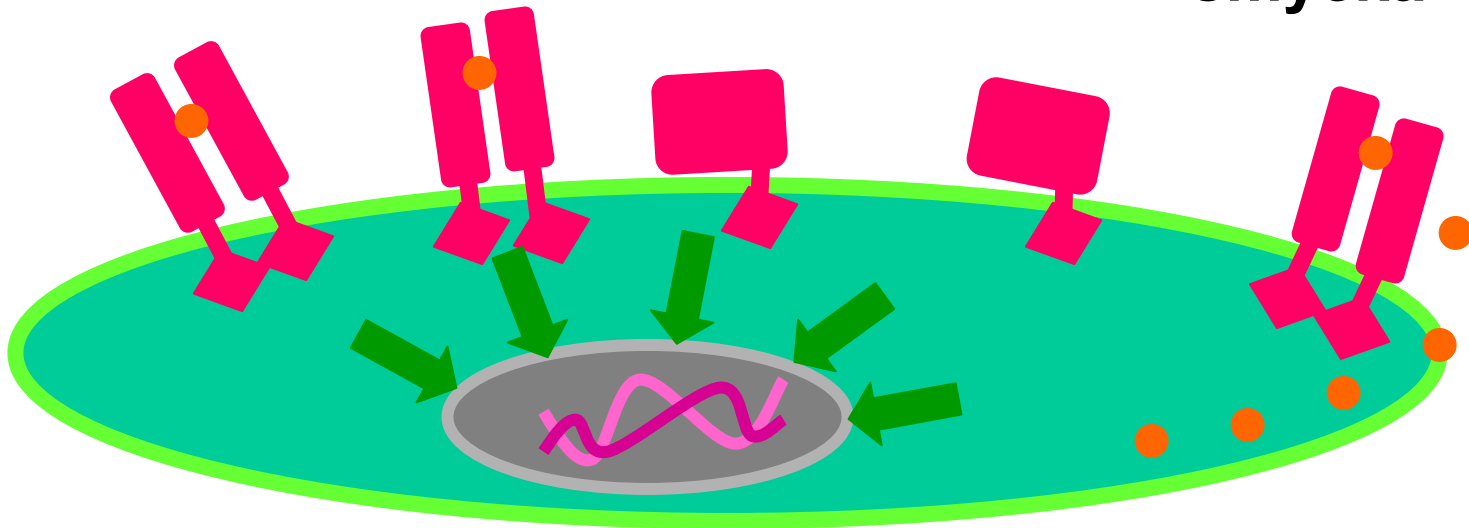
- Abnormity ErbB regulovaných procesů vedou k nekontrolované proliferaci
- Zvýšení exprese receptorů
- Autokrinní vazba ligand-receptor může rovněž vést k malignizaci
- Některé vazby ErbB3 s ErbB2 mohou malignizovat
- Některé mutace vedou konstitutivně k malignizaci

# ErbB a nádory

**Zvýšená exprese  
ErbB1 nebo ErbB2**

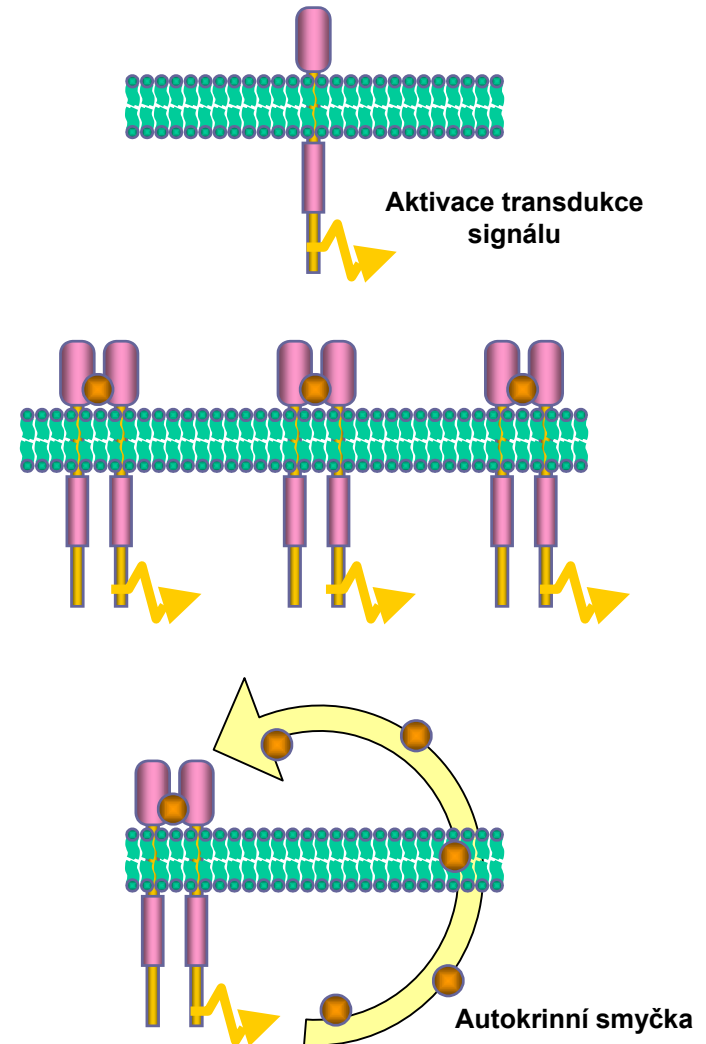
**Mutace na  
ErbB1**

**Autokrinní  
smyčka**



# Obečný mechanismus aktivace ErbB u nádorů

- Mutace proteinu (např. EGFRvIII—konstitutivně aktivní delece mutce nemá většinu z extracelulární domény – ECD)
- Genetické změny jejichž výsledkem je overexprese buď normálních nebo konstitutivně aktivních receptorů
- Produkce EGF nebo TGF- $\alpha$  nádorovou buňkou: vznik autokrinní smyčky vedoucí ke konstitutivní aktivaci ErbB-1



# Zvýšená exprese ErbB receptorů

Tumor	ErbB1 %	ErbB2 %
Moč. měchýř	31 – 48	7 – 36
Ca prsu	14 – 91	10 – 37
Kolorektální Ca	25 – 77	7
Jícen	71	13 – 73
Gliom	45 – 50	–
NSCLC	40 – 80	3 – 56
Ovarium	35 – 70	20 – 32
Pankreas	30 – 50	–
Ledviny	50 – 90	24 – 40
Žaludek	–	5 – 55

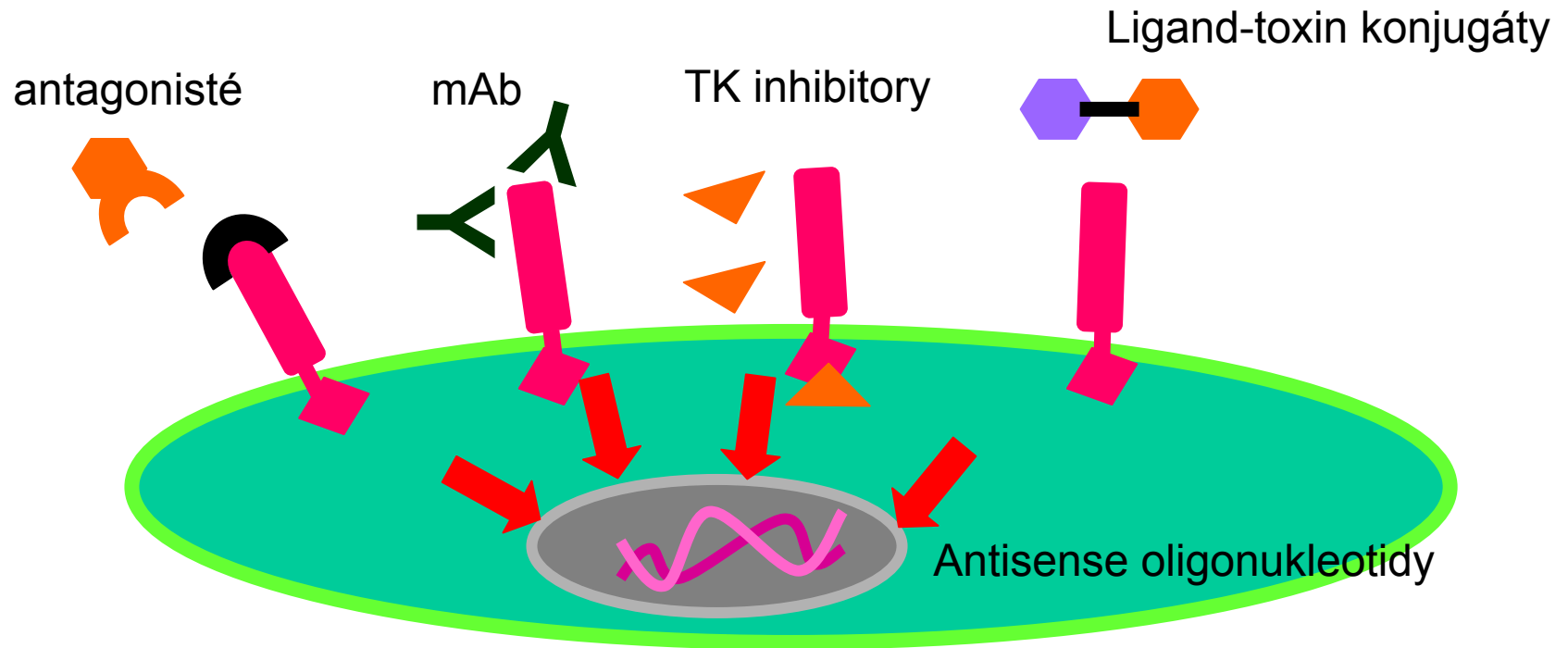
# Strategie cílené léčby

---

- Monoklonální protilátky blokující vazbu ligandu
- Monoklonální protilátky inhibující dimerizaci
- **TK inhibitory**
- Kompetitivní antagonisté receptoru
- Konjugáty ligand - toxin
- Protilátky způsobující imunologickou ataku
- Antisens oligonukleosidy
- Vakcíny



# Strategie cílené léčby

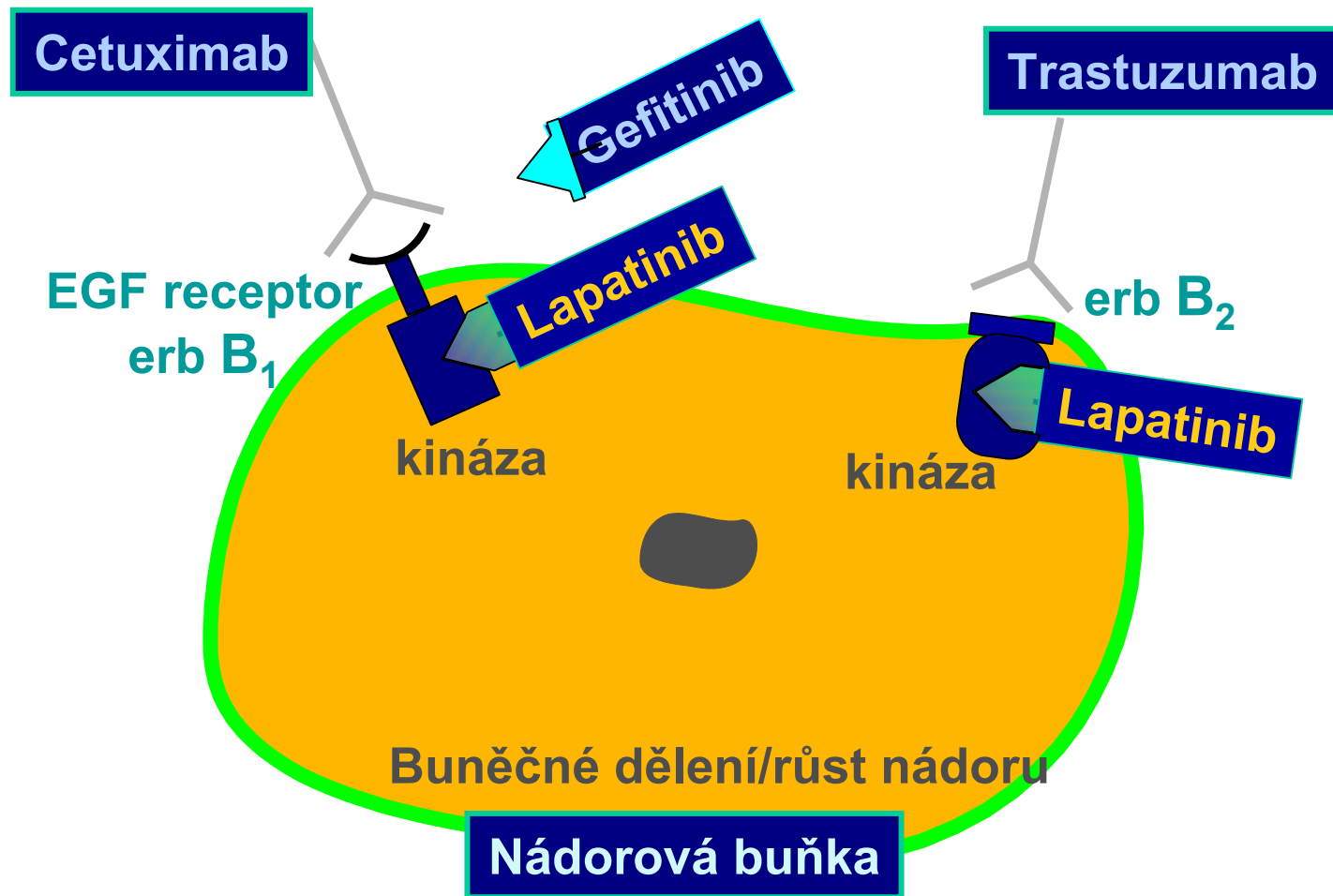


# Lapatinib – 4-anilinoquinazolin

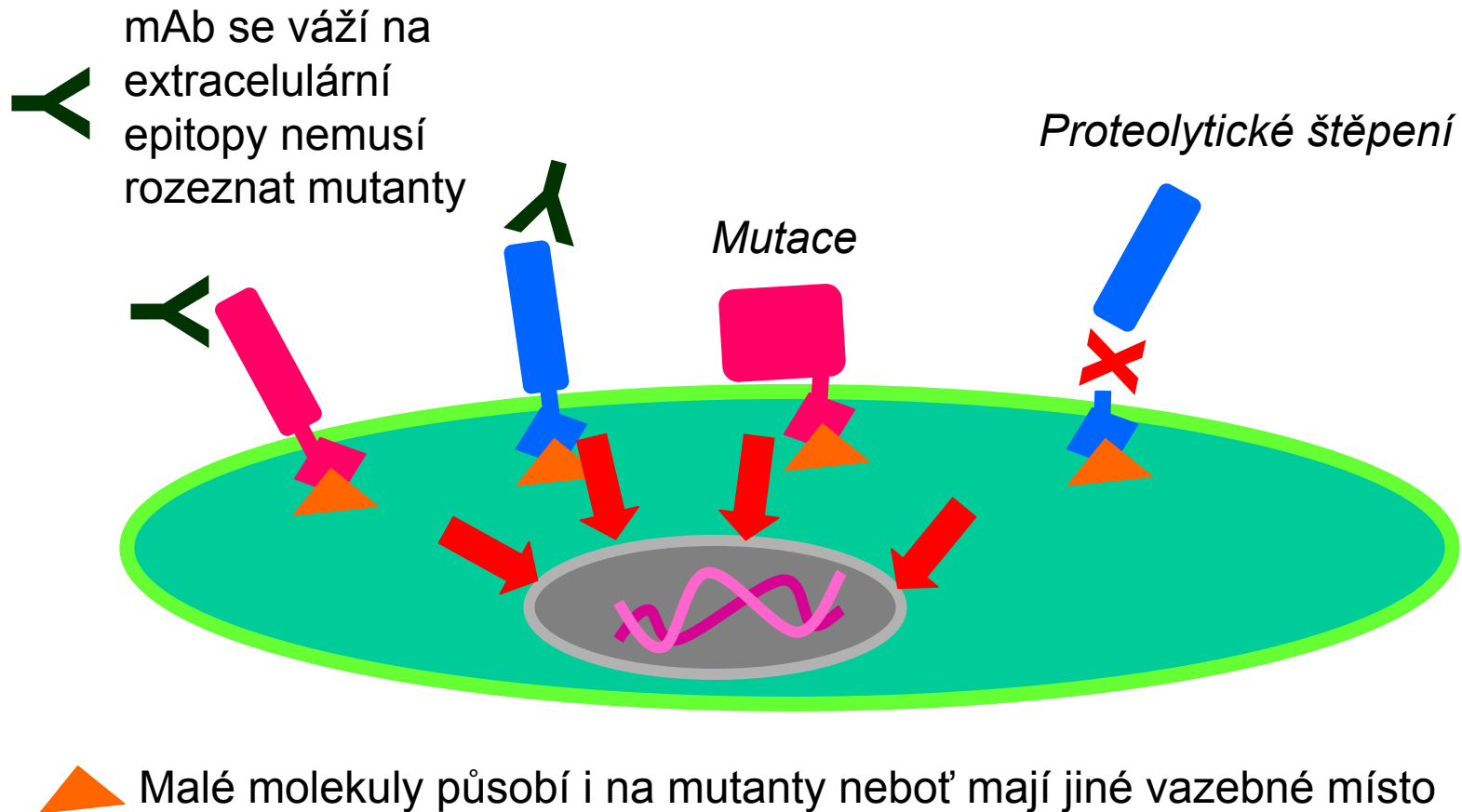
---

- Reverzibilní inhibitor ErbB1 a ErbB2 - inhibitor tyrosin kinázy
- Lapatinib inhibuje fosforylaci ErbB1 a ErbB2 tyrosin kinázy a tím aktivaci těchto receptorů.
  - Zasahuje do MAPK regulační cesty (**M**itogen-**A**ctivated **P**rotein **K**inase) inhibicí fosforylace)
  - inhibuje expresi cyklinu D = pokles proliferace b.
- Výsledkem je apoptóza nádorových buněk

# Duální inhibice kináz



# Místa zásahu malých molekul



# Inhibitory mitotického kinesinu

---

- Ispinesib je první vývojový kandidát vzniklý ze spolupráce mezi GSK a Cytokinetics
- Cíl - mitotický kinesin je významný pro průběh mitózy
- Mitotické vřeténko je dobře známý farmakologický cíl, jak bylo prokázáno i klinickým úspěchem taxanů a vinca alkaloidů

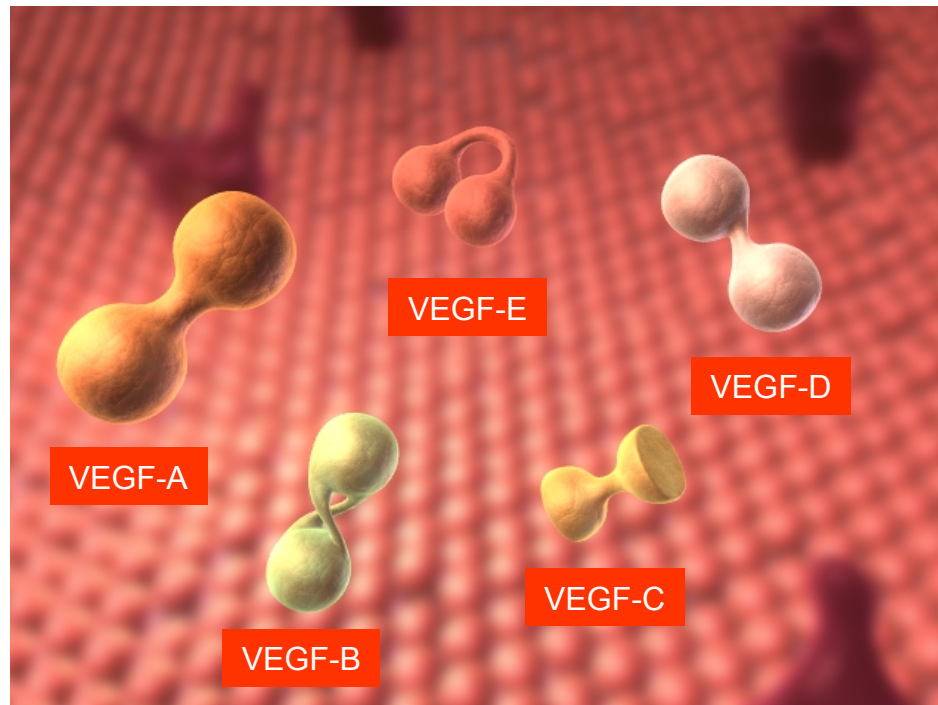
# Přehled angiogenních a antiantiogenních faktorů

Angiogenní faktory	Antiangiogenní faktory
<b>rodina VEGF(+)</b>	<b>trombospondin</b>
FGF	angiostatin
HGF	endostatin
matrixmataloproteázy	TGF-beta
stromelyzin	PF-4
kolagenázy	
gelatinázy	inerferona alfa a beta
angiopoetiny	inhibitory proteolýzy
angiopoetin -1	TIMPs
angiogenin	PAI (plasminogen activator)
PDGF	
integriny	

(+) Receptory: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4)

# VEGF rodina patří mezi zásadní tumorem secernované angiogenní faktory

- Vaskulární endoteliální růstové faktory (VEGF) mají zásadní význam jako signální molekuly secernované nádory
- Stimulují angiogenézu a lymfangiogenézu
- Existuje 5 členů rodiny VEGF: (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E)



# VEGF se váže na VEGFR receptory endoteliální buňky

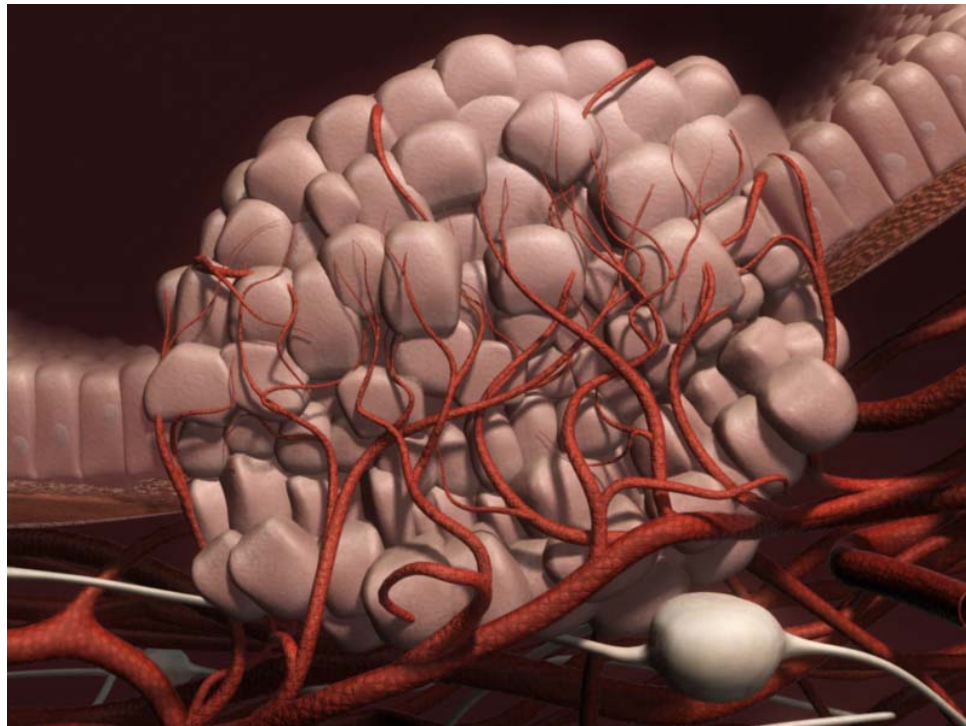
- VEGF se váží na povrchové receptory endoteliálních buněk.  
family members
- Existují 3 VEGF receptory: VEGFR-1, VEGFR-2, a VEGFR-3
- VEGFR-1 a VEGFR-2 stimulují angiogenézu, VEGFR-3 stimulují angiogenézu a lymfangiogenézu





# Angiogenéza podporuje růst nádorů a metastázy

- Novotvorba krevních a lymfatických cév umožňuje růst solidních nádorů a vzdálené metastázy.
- Inhibice nádorové angiogeneze může proto inhibovat nádorový růst a jeho šíření.



# Metody k potlačení angiogeneze

## **Blokáda angiogenních faktorů**

suramin

protilátky proti VEGF (bevacizumab)

protilátky proti receptoru pro VEGF

inhibitory proteinkináz receptoru pro VEGF  
(sorafenib, semaxanib, pazopanib,  
SU6668, ZD4190)

## **Aplikace přirozených antagonistů**

ABT-510 (trombospondin mimetic peptid)

neovastat

angiostatin

endostatin

rekombinantní PF4

## **Inhibice endoteliální proliferace**

fugilin

AGM-1470

interferony alfa a beta

thalidomid

linomid

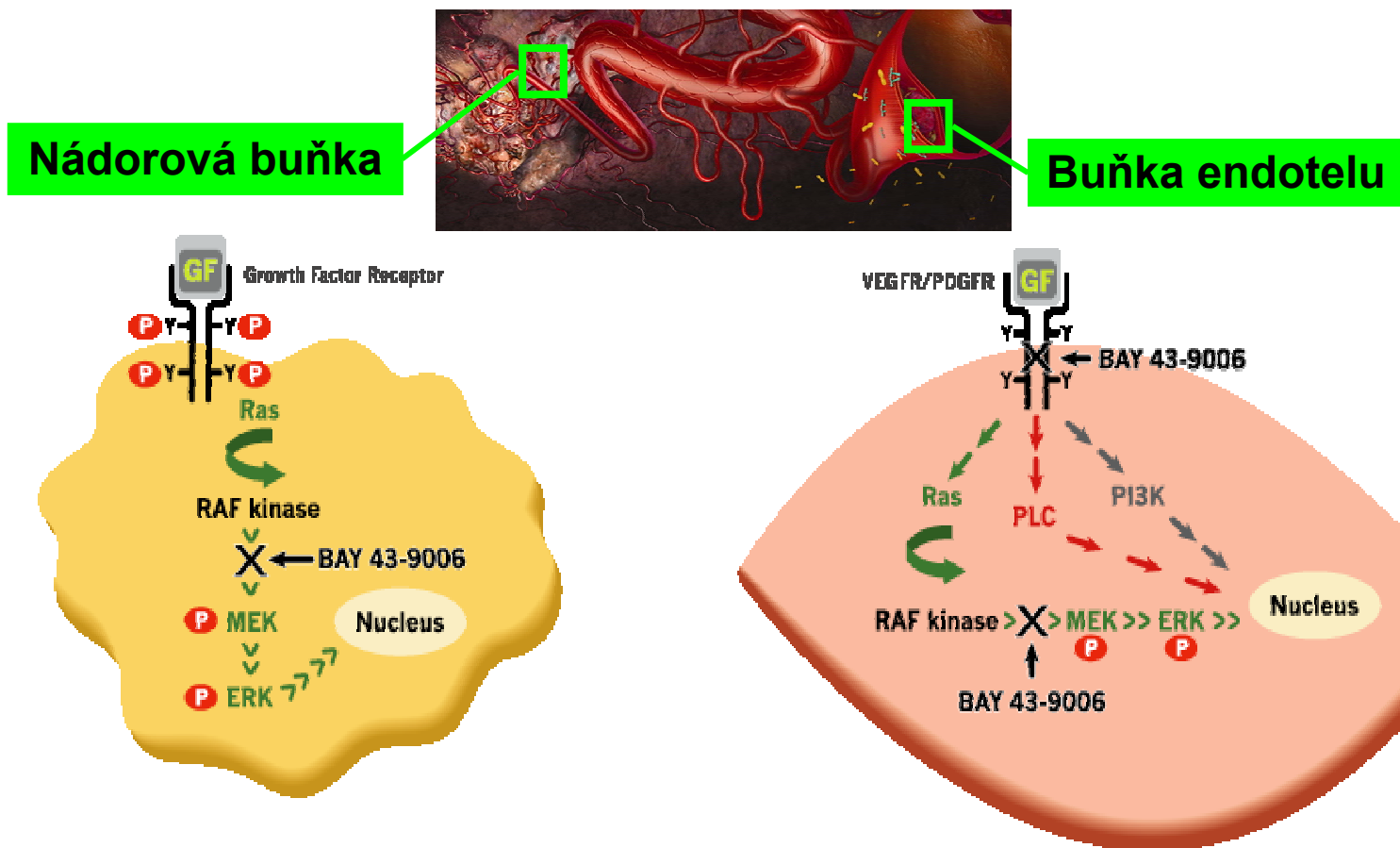
## **Stabilizátory bazální membrány**

prinomastat

marimastat

batimastat

# Sorafenib – duální inhibitor RAF kinázy a VEGFR\*



BAY 43-9006 inhibuje proliferaci nádorových buněk působením na RAF/MEK/ERK signální cestu na úrovni RAF kinázy.

BAY 43-9006 prokázal antiangiogenní efekt působením na tyrosin kinázový receptor VEGFR-2 a PDGFR a jejich signální kaskádu.

*\*Obě tyto protinádorové aktivity jsou z preklinických modelů.*

# Nové směry – racionální kombinace

---

- Inhibice signálu se standardní chemo- nebo radioterapií
  - Např. NSCLC, RCC
  - Inhibice signálu s hormonální terapií
  - Karcinom prsu a prostaty
- Kombinace inhibice signálů
- Zesílení suprese na cílových strukturách (protilátky proti EGFR + TKI)
  - Posílení cesty suprese (EGFR + RAS/RAF)
  - Komplementární cesty / funkce (EGFR + mTOR)
- Multispecifické TKI
  - Komplementární cesty / funkce

# Inhibitory osteolýzy

---

- Kalcitonin
  - Peptid štítné žlázy inhibující aktivitu osteoklastů
- Bisfosfonáty
  - Snížení počtu aktivních osteoklastů
  - Ztráta osteolytické aktivity
  - Snížení aktivity hydrolytických enzymů působících hydrolýzu
  - Molekulární účinek bisfosfonátů na osteoklasty
    - Klodronat
      - Intracelulární inkorporace bisfosfonátu do ATP
    - Pamidronat
    - Ibandronat
    - Alendronat
    - Zolendronat
    - Risendronat
      - Inhibice kyseliny mevalonové – poškození funkce osteoklastů

# Antidota a protektiva

---

- Amifostin
  - Snižuje toxicitu alkylačních látek (dusíkatého yperitu, cyklofosfamidu, melfalanu) a cisplatiny a rovněž radioterapie. (Váže volné radikály a urychluje reparační procesy v DNA)
- Dexrazoxan
  - Kardioprotektivum při léčbě antracykliny
- Leukovorin
  - Snižuje toxicitu metotrexatu
- Mesna
  - Ochrana urotelu při léčbě ifosfamidem a HD cyklofosfamidem
- Dimethylsulfoxid
  - Při úniku mytomicinu C a antracyklinů mimo žílu lokální aplikace obkladů DMSO

# Prevence komplikací

---

- Neutropénie – hematopoetické růstové faktory
- Imunosuprese a infekce – antibiotika / antimykotika / antivirotika
- Žilní tromboembólie – antikoagulancia
- Nausea a zvracení – antiemetika
- Bolest – analgetika NSAID / anodyna

# Antiemetika v onkologii

<b>5-HT<sub>3</sub> antagonisté setrony</b>	<b>ondansetron, dolasetron, granisetron, tropisetron, palonosetron</b>
<b>D2/5-HT<sub>3</sub> antagonisté substituované benzamidy</b>	<b>metoclopramid alizaprid</b>
<b>D2 antagonisté butyrophenony</b>	<b>haloperidol droperidol</b>
<b>D2 antagonisté substituované butyrophenony</b>	<b>domperidon</b>
<b>D2 antagonisté fenothiaziny</b>	<b>prochlorperazin chlorpromazin</b>
<b>Glukokortikoidy</b>	<b>dexamethason methylprednisolon</b>
<b>GABA Benzodiazepiny</b>	<b>lorazepam alprazolam</b>
<b>Substance P/NK1 antagonisté</b>	<b>aprepitant (EMEND)</b>



# Liga emetogenní účinnosti cytostatik

**>90 %**

**1. Cisplatina**

**2. Dacarbazin**

**3. Dactinomycin**

**4. Cyclophosphamid**

**5. Carmustin**

**60-90 %**

**6. Prokarbazin**

**7. Doxorubicin**

**8. Cytarabin**

**30-60 %**

**9. Epirubicin**

**10. Ifosfamid**

**11. Methotrexat**

**10-30 %**

**12. 5-fluorouracil**

**13. Taxany**

**<10 %**

**14. Bleomycin**

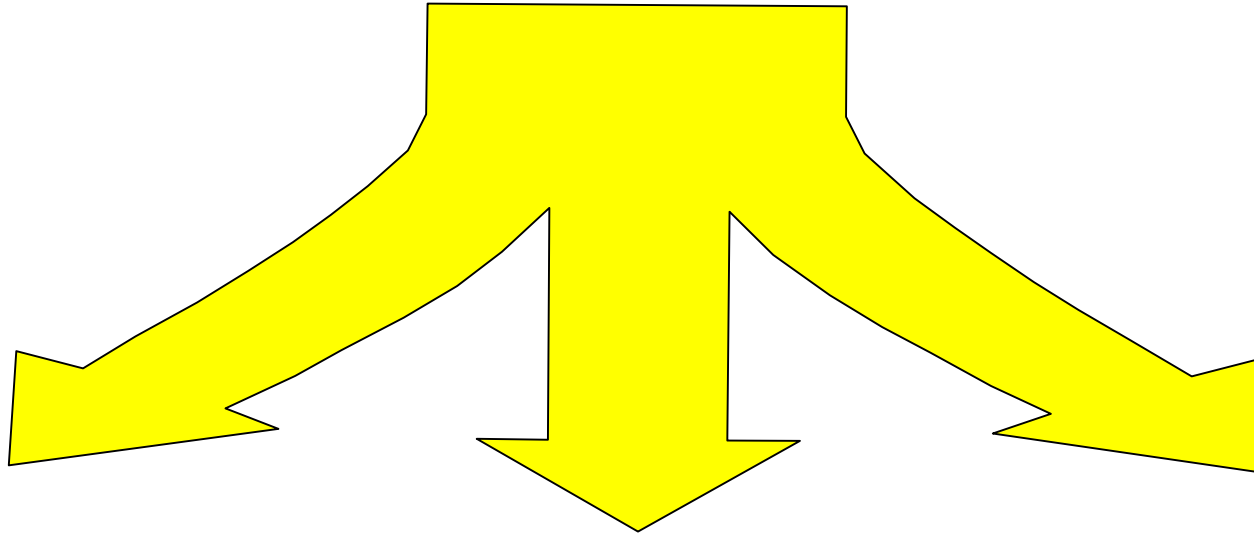
**15. Vinblastin**

**16. Vincristin**

**17. Chlorambucil**

# Zvracení v onkologii

---



**Anticipační**

**Psychická  
nadstavba**

**Časné**

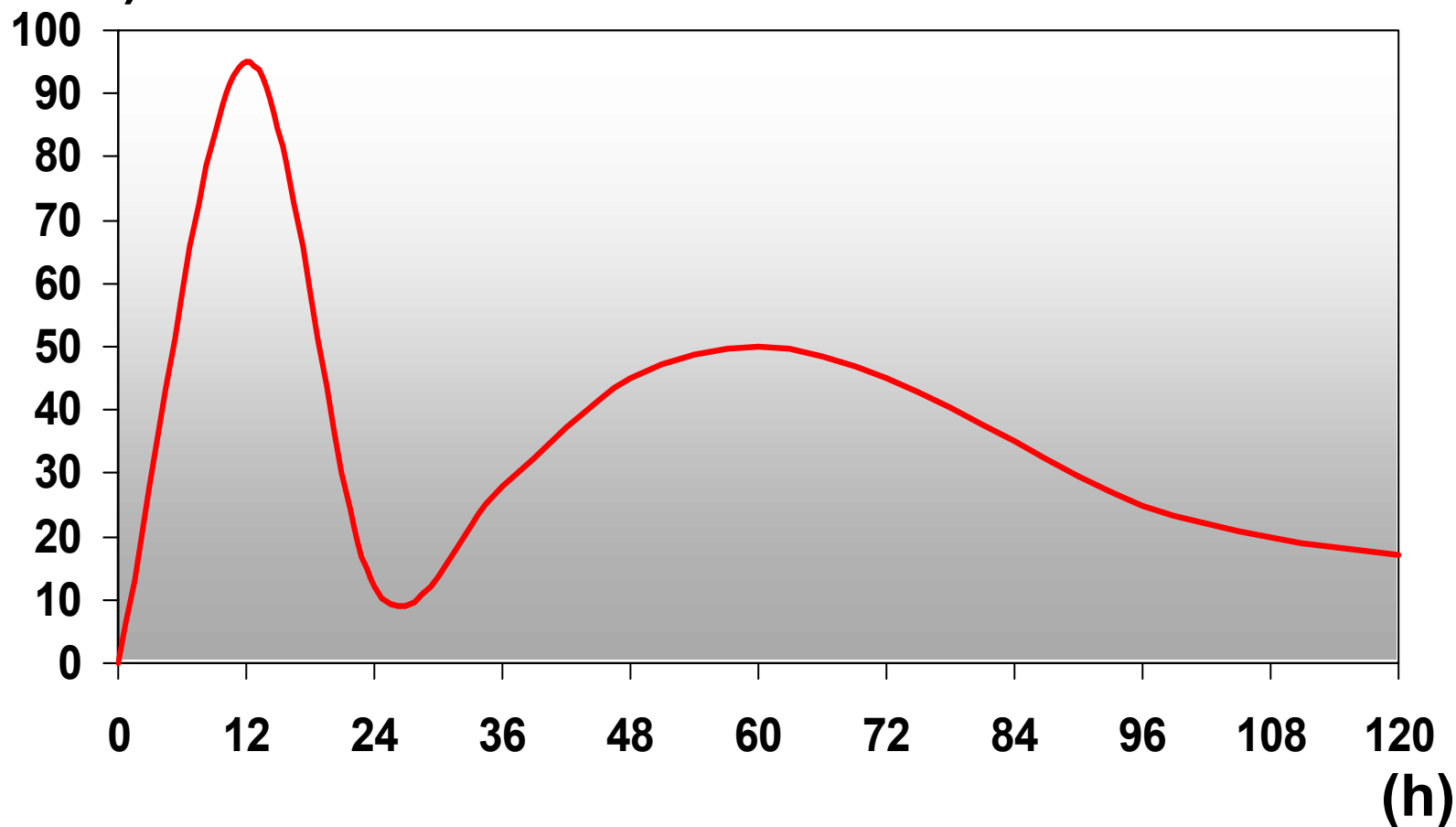
**Do 24 h**

**Pozdní**

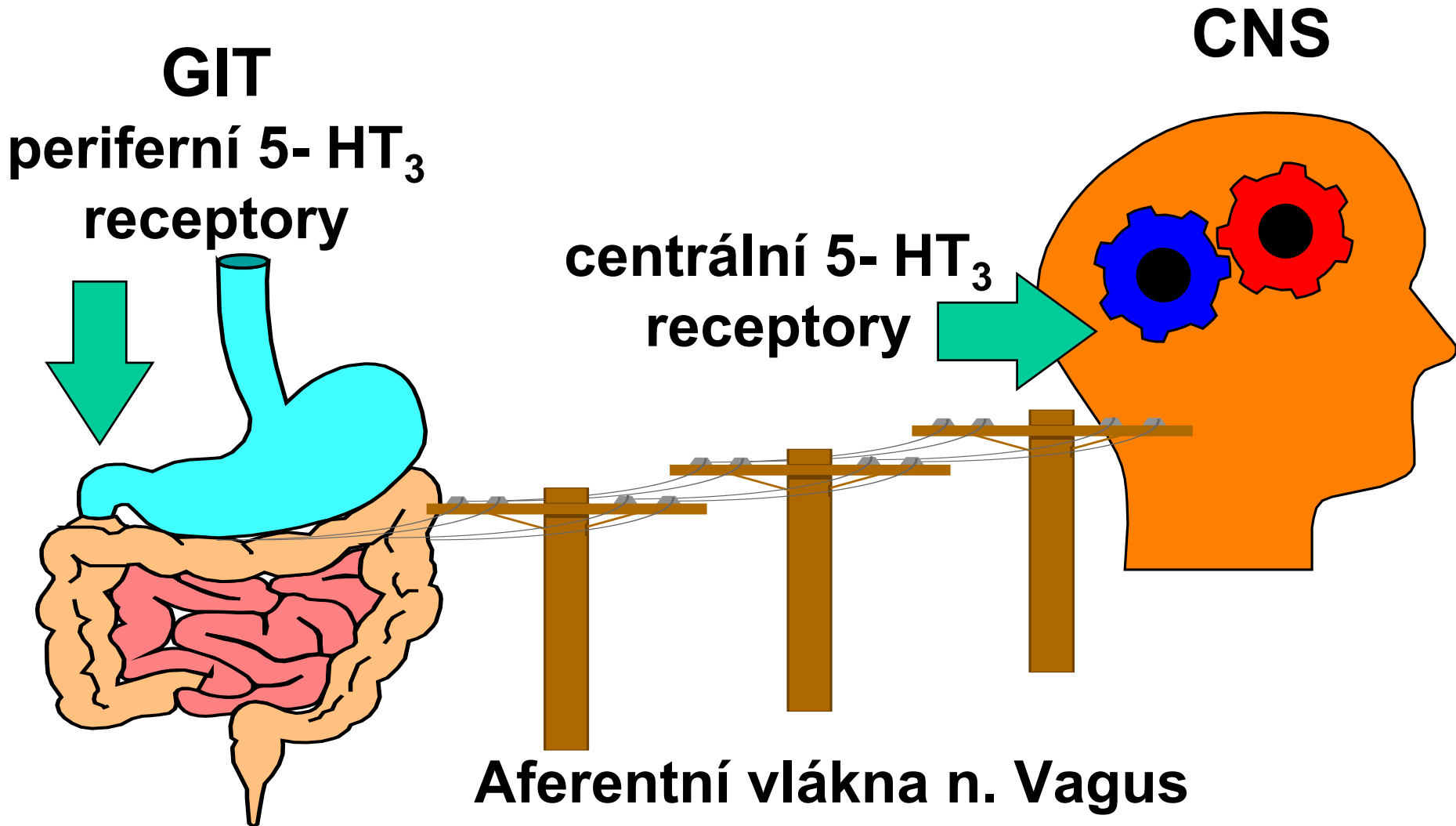
**Za 24 h  
Několik dní**

# Průběh časného a pozdního zvracení po cisplatině

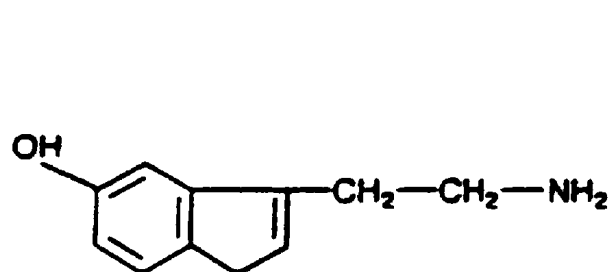
(Intenzita %)



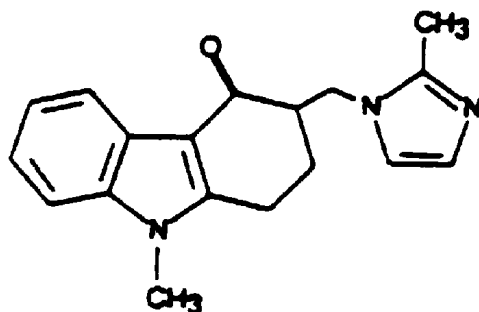
# Setrony a zvrací reflex



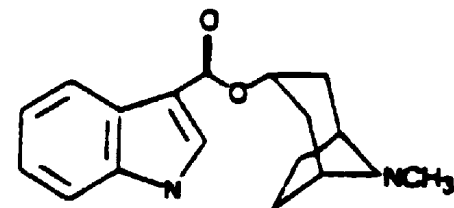
# Strukturní vzorce serotoninu a některých setronů



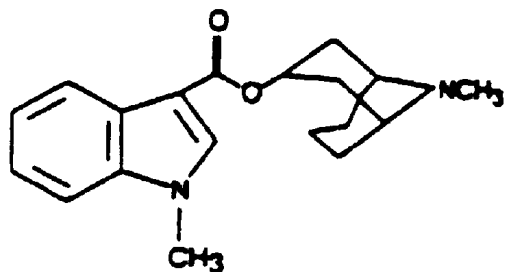
serotonin



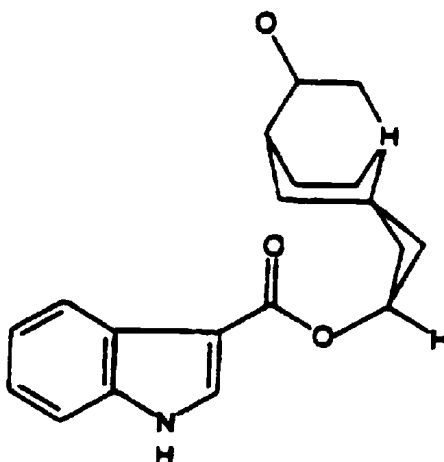
ondansetron



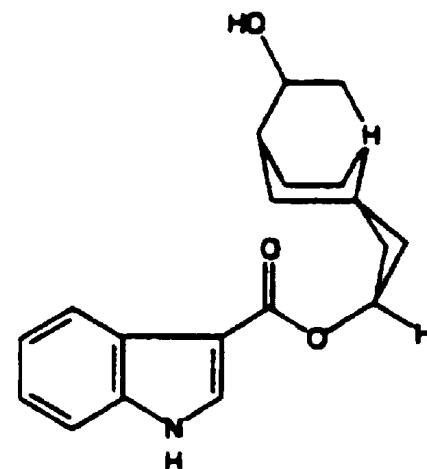
tropisetron



granisetron



dolasetron



hydrodolasetron

Ondansetron – ZOFRAN, Granisetron – KYTRIL , Tropisetron – NAVOBAN,  
Dolasetron – , Palonosetron – ALOXI

# Mechanismus účinku setronů

---

- Aktivace 5 - HT<sub>3</sub> receptoru
  - *rychlá depolarizace*
- Otevření iontového kanálu
  - *pohyb vápníku do buňek*
- Zvýšená koncentrace Ca<sup>++</sup>
  - *uvolnění neurotransmiteru z n. zakončení*
- Vzestup c - GMP
  - *odpověď*

# Farmakokinetika setronů\*

	<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>CL (ml/h)</b>	<b>t<sub>0,5</sub> (h)</b>
<b>ondansetron</b>	<b>0,8 - 2,0</b>	<b>34 - 36</b>	<b>2,4 - 5,8</b>
<b>tropisetron</b>	<b>2,0 - 3,0</b>	<b>60**/100</b>	<b>7 - 8**/30 - 40</b>
<b>granisetron</b>	<b>1,5 - 3,5</b>	<b>15 - 50</b>	<b>3,0 - 10,0</b>
<b>dolasetron***</b>	<b>0,8 - 1,0</b>	<b>35 - 63</b>	<b>4,0 - 9,0</b>
<b>palonosetron</b>	<b>-</b>	<b>160t/66r</b>	<b>+/- 40</b>

**\*) Biol. dostupnost 50 - 80 %, vazba na bílkoviny 65 - 70 %**

**\*\* ) rychlá metabolizace, \*\*\* ) resp. Hydrodolasetron**

**t = celková, r = renální clearance**

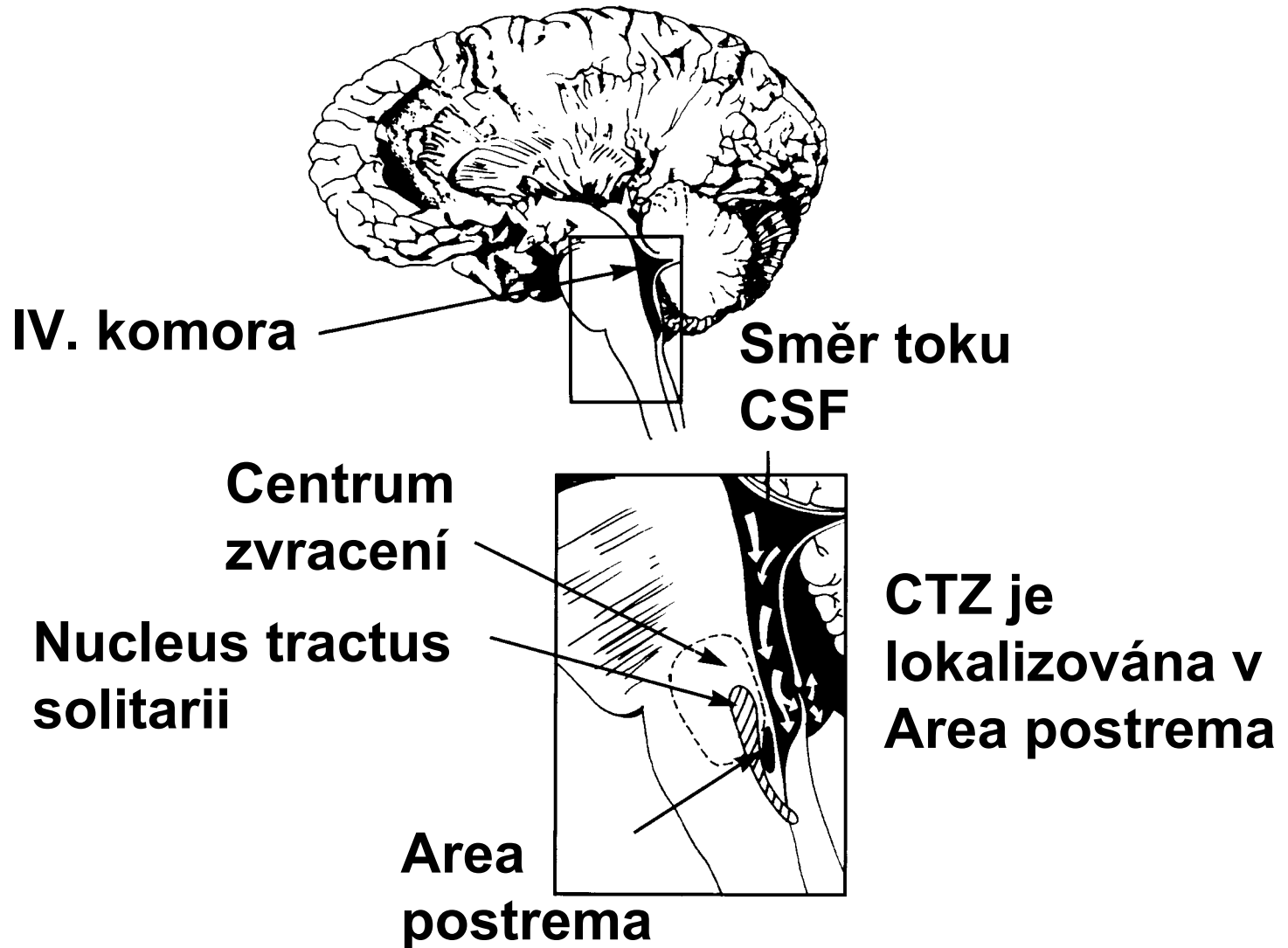
# Centrum pro zvracení a spojení

---

- **Nepředstavuje anatomicky vymezenou strukturu, ale pouze funkčně vymezenou v oblasti Area postrema IV. komory**
- **Aferntní impulzy**
  - nejen z trávicí trubice, ale i peritonea, žlučníku a oblasti jater
  - CNS - nitrolební hypertenze, psychogenní podněty, vestibulární dráždění



# Umístění area postrema a oblast centra zvracení



# Zvracivý reflex

---

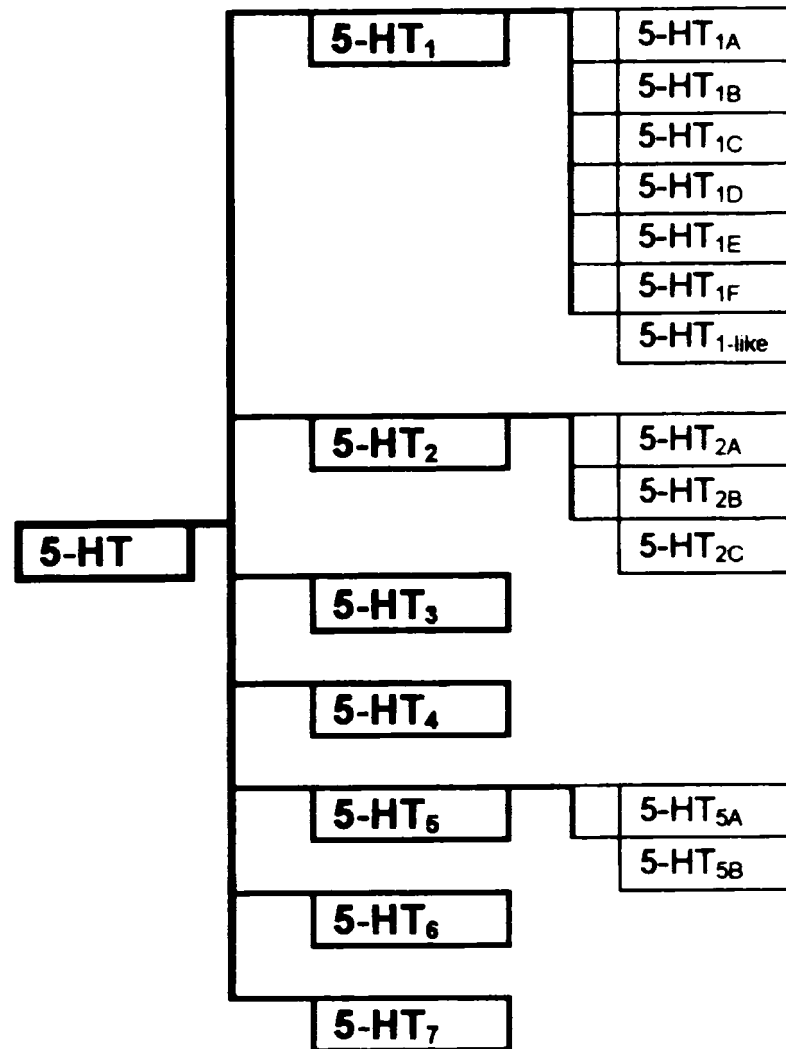
- **Procesy probíhající v průběhu zvracení jsou ve své podstatě fyziologickou odpovědí, která je určitými impulzy aktivována**
- **Uplatňují se**
  - **Pocit na zvracení, žaludeční stáza, rytmické kontrakce dýchacího a abdominálního svalstva**
  - **Zvýšené slinění, bledost, pocení**
- **Zvracení nezbavuje organismus toxinů**

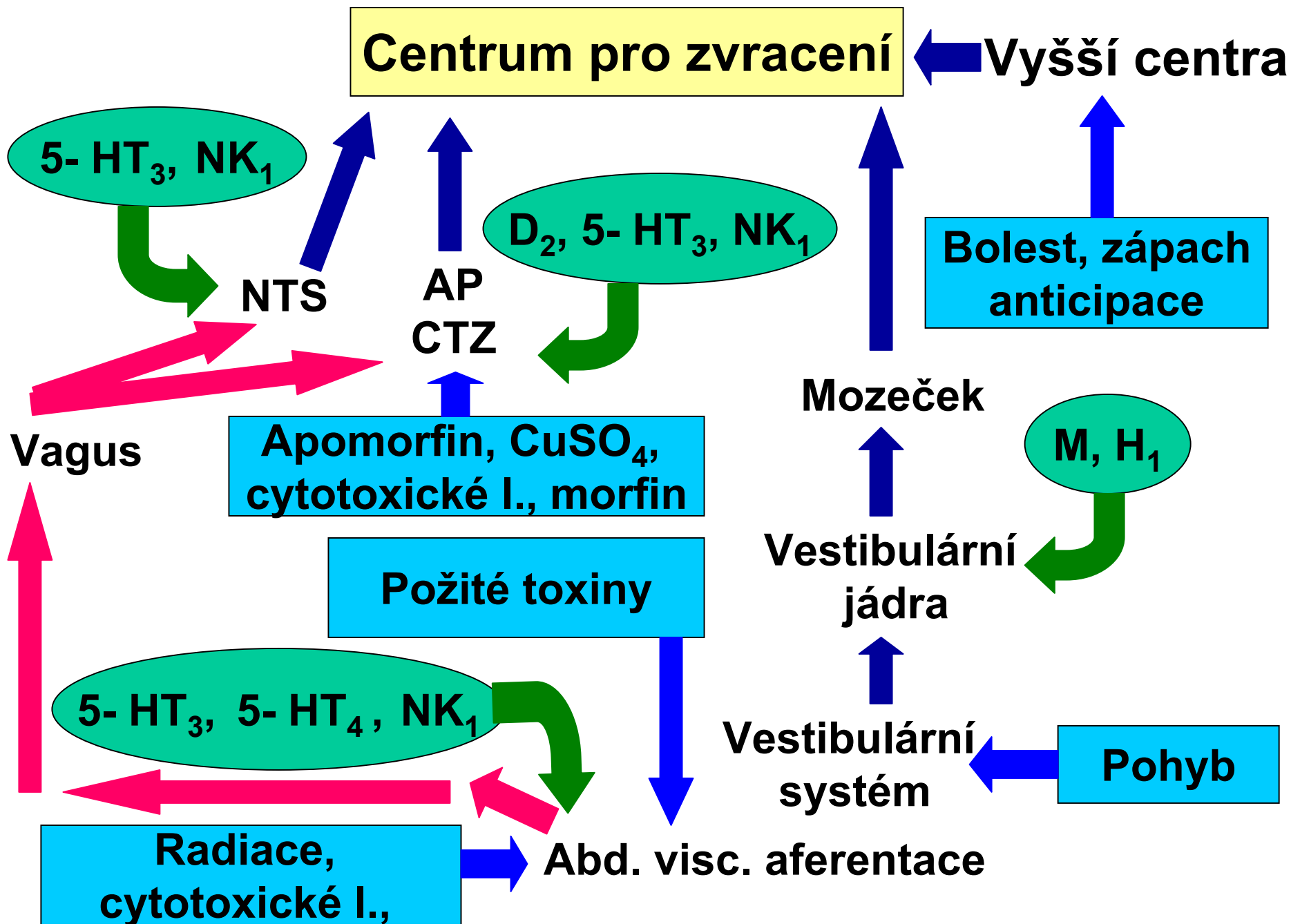
# Mediátory zvracivého reflexu

---

- **Serotonin - 5-HT<sub>3</sub>, antagonisté (setrony)**
- **Dopamin - D<sub>2</sub>, antagonisté (metoklopramid)**
- **Histamin - H<sub>1</sub>, antihistaminika (difenhydramin)**
- **Acetylcholin- M, anticholinergika (skopolamin)**
- **Ostatní mediátory- např. somatostatin, kyselina  $\gamma$ -aminomáselná**

# Klasifikace 5-HT receptorů





# Nežádoucí účinky setronů a metoklopramidu v %

---

	<b>bolest hlavy</b>	<b>zácpa</b>	<b>průjem</b>	<b>únava</b>
<b>ondansetron</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
<b>tropisetron</b>	<b>26</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>granisetron</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>9</b>
<b>dolasetron</b>	<b>22</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>10</b>
<b>metoklopramid</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>14</b>
<b>placebo</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>n</b>	<b>4</b>

# Antagonisté substance P/NK1

---

- Mechanismus účinku
  - Selektivní antagonistá substance P/NK1 receptorů
  - Bez aktivity vůči 5-HT<sub>3</sub>, dopaminovým a steroidním receptorům (= jiný mechanismus účinku)
  - Aditivní účinek s výše uvedenými receptory
- Farmakokinetika a interakce
  - Biologická dostupnost 65%
  - **Metabolizován P-450!!!** (CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2C19)
  - Eliminační poločas 9 – 13h (55% moč, 45% stolice)
- Nežádoucí účinky
  - Neobjevily se žádné významné nežádoucí účinky ve srovnání se standardní terapií setrony a dexametazonem

# Přínos prevence nauzey a zvracení

---

- Pokrok v podpůrné léčbě v onkologii
  - ➔ Intenzifikace chemoterapie vysoce emetogenními cytostatiky
  - ➔ Zvýšení kvality života
  - ➔ Zlepšení prognózy

**Ekonomické  
důsledky ?**



# Ekonomické důsledky zavedení nových antiemetik

---

- Náklady na nová antiemetika jsou ve srovnání s dalšími ekonomickými důsledky zanedbatelné
  - ➔ vyšší dávky cytostatik a další intenzifikace léčby zvyšují *přímé náklady*
  - ➔ zlepšení prognózy spojené s delším přežíváním a tedy další možnou léčbou vede ke zvyšování *přímých i nepřímých nákladů*