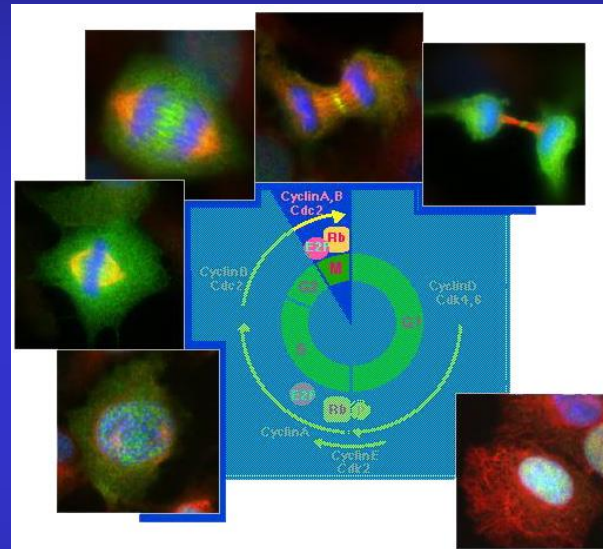


ANTINEOPLASTIKÁ



J. Mojžiš



Kategórie genetických zmien vedúcich k malignite

a) inaktivácia tumor supresorových génov

b) aktivácia a zmena protoonkogénov na onkogény

Charakteristika nádorových buniek

- nekontrolovaná proliferácia
- dediferenciácia a strata funkcie
 - invazivita
- schopnosť metastazovať

SENZITIVITA NÁDOROV NA CHEMOTERAPIU

- chemosenzitivne nádory
- stredne chemosenzitivne nádory
- chemorezistentné nádory

Chemosenzitívne nádory

- sú všeobecne senzitívne na viaceré liečivá
 - preferuje sa kombinovaná chemoterapia
- chemoterapia sa má použiť v každom prípade

Stredne chemosenzitivne nádory

- majú malú kompletnú odpoveď (okolo 10%)
- majú vysokú parciálnu odpoveď (okolo 50%)
- kombinovaná chemoterapia je mierne efektívnejšia
- chemoterapia môže byť použitá (nie ako liečba prvej voľby)

Chemorezistentné nádory

- majú malú odpoveď na liečbu
(okolo 20%)
- kompletná remisia je raritou
- chemoterapia má adjuvantnú úlohu
 - neoadjuvantná terapia

Mechanizmy rezistencie I.

- Defektná aktivácia

- *cyklofosamid* vyžaduje metabolickú aktiváciu
- *metotrexát* vyžaduje konverziu na *MTX-polyglutamát* v bunkách

- Zvýšená inaktivácia

- sulfhydrylové zlúčeniny - glutatión, metalotioneín – zhášajú vysokoreaktívne molekuly
- aldehyddehydrogenáza – inaktivácia *cyklofosamidu*

- Zvýšené hladiny nukleotidov

- môžu ovplyvniť účinok antimetabolitov

- Zmenená oprava DNA

- ↑ opravných mechanizmov, schopnosť odstrániť krížne väzby (cross-links)
- *bleomycín* a iné s DNA-interferujúce látky

Mechanizmy rezistencie II.

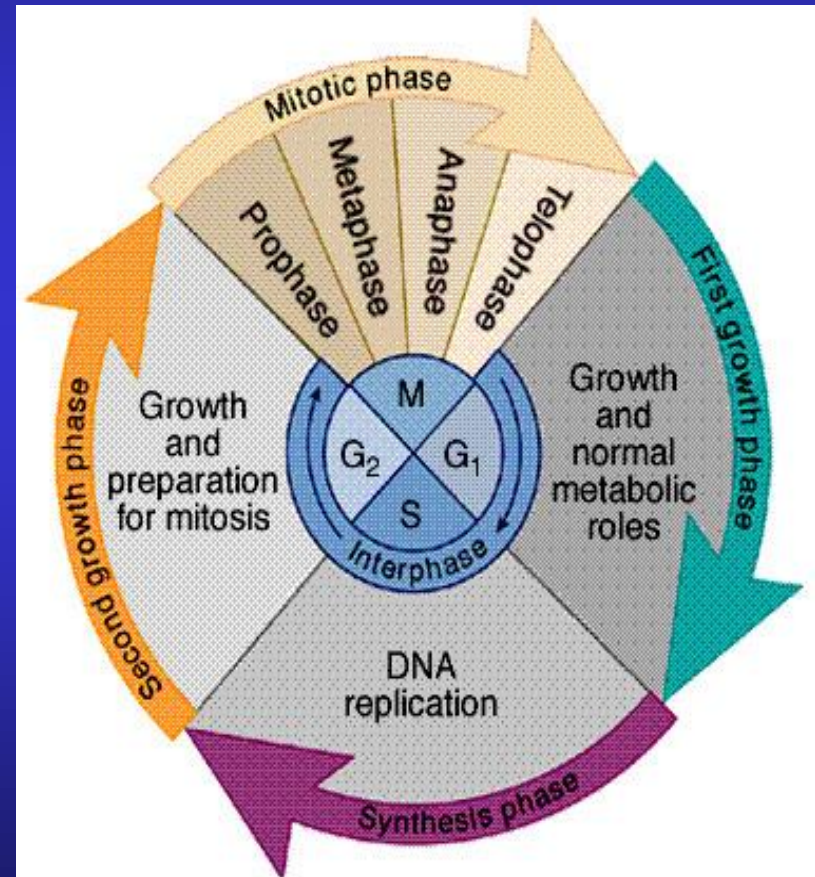
- **Zmenená cieľová štruktúra**
 - aktívny enzým, ale s nižšou afinitou pre liečivo: zmeny DFR-*metotrexát*
- **Redukcia cieľovej štruktúry**
 - ↓ množstva topoizomerázy II: *etopozid*
- **Amplifikácia génu**
 - *metotrexát*: ↑ DFR vyžaduje viac MTX na zablokovanie aktivity

Mechanizmy rezistencie III.

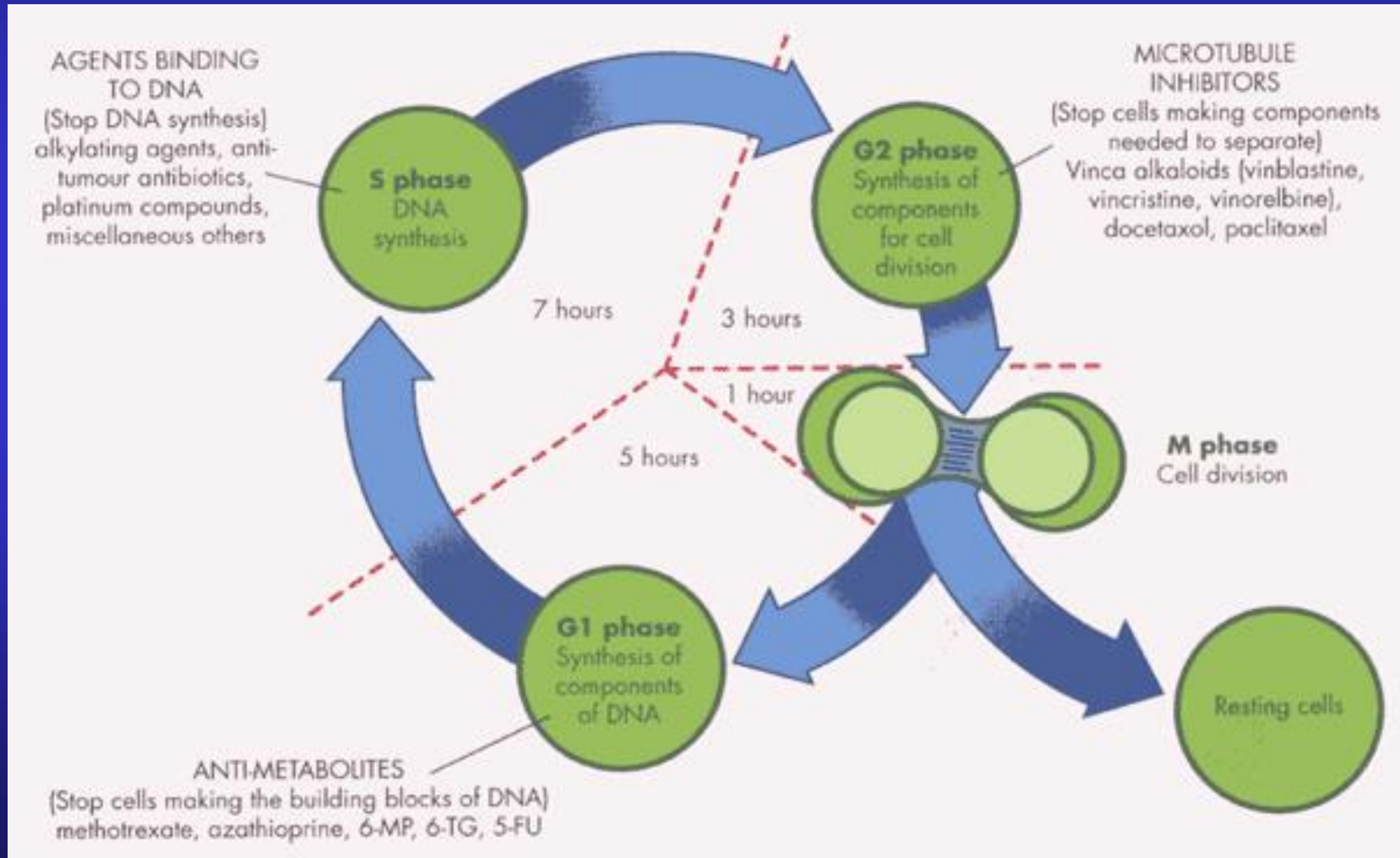
- **Znížená akumulácia**
 - **Znížené vychytávanie**
 - *MTX* - ↓ proteínového prenášača
 - *melfalan/leucín* transport
 - **Zvýšený eflux**
 - **mnohopočetná lieková rezistencia (MDR):**
 - najčastejšie prirodzené látky ako *doxorubicín*, *etopozid*, *aktinomycín D*, *vinca alkaloidy*
 - Pgp je normálne exprimovaný v niektorých bunkách, napr. kmeňové bb v kostnej dreni

Mechanizmus účinku antineoplastík - bunkový cyklus

- interkalácia
- blokáda metabolických ciest pri syntéze DNA
- ↓ enzýmov regulácie bunkového cyklu
- ↓ syntézy RNA
- ↓ syntézy proteínov
- ↓ mikrotubulárnych funkcií



Intervaly zásahu antineoplastik do bunkového cyklu



Toxické prejavy antineoplastík

- myelotoxicita
- alopecia
- strata apetítu a hmotnosti
- nausea a vomitus
- zmena chuti
- stomatitída, ezofagitída, obstipácia, hnačka
- únavnosť
- kardiotoxicita
- neurotoxicita
- poškodenie pľúc
- sterilita a teratogenita
- hepatotoxicita a nefrotoxicita
- spomalenie hojenia rán
- spomalenie rastu detí
- karcinogenita

Stomatitída, ezofagitída

- mukozitída
- faryngitída
- ezofagitída
- suché a bledé ústa
- neskôr – červené d'asná, ústa – zápal
- 5-14 dní po chemoterapii
- prechodné

Protinádorové chemoterapeutiká

1. **alkylačné látky** (*cyklofosfamid, cisplatina*)
2. **antimetabolity** (*metotrexát, 5-FU*)
3. **cytotoxické antibiotiká** (*antracyklíny*)
4. **inhibítory mitózy** (*vinkristín, taxány*)
5. **inhibítory topoizomeráz** (*topotekan, etopozid*)
6. **hormóny** (*kortikoidy, tamoxifén, flutamid*)
7. **enzýmy a iné chemoterapeutiká**
(*asparagináza, prokarbazín, hydroxyurea*)
8. **inhibítory TK** (*imatinib*)
9. **monoklonálne protilátky** (*trastuzumab, bevacizumab*)
10. **rádioaktívne izotopy** (^{131}I)

I. Alkylačné látky

- *cyklofosfamid*
- *deriváty platiny*
- *deriváty nitrozourey (lomustín, karmustín)*
- *estramustin*
- *melfalan*
- *chlorambucil*
- *busulfan*
- *dakarbazín*

Mechanizmus účinku

- inter- alebo intra-ret'azcový **cross-linking**
- interferencia s transkripciou a replikáciou (S fáza a blok G2)
 - apoptóza

Alkylačné látky

NÚ

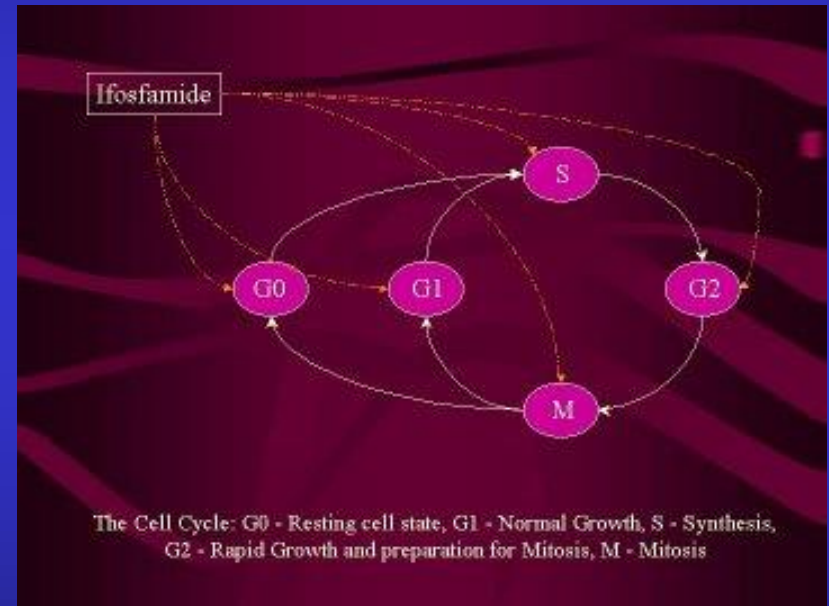
- myelosupresia
- GIT toxicita
- inhibícia gametogenézy
(sterilita-muži)
- sekundárne malignity
(akútne leukémie)



Cyklofosfamid

(dusíkatý yperit)

- často používaný
- aj ako imunosupresívum
- aktivovaný metabolizmom (P-450)
- p.o., i.v, i.m.
- derivát ifosfamid



Cyklofosamid

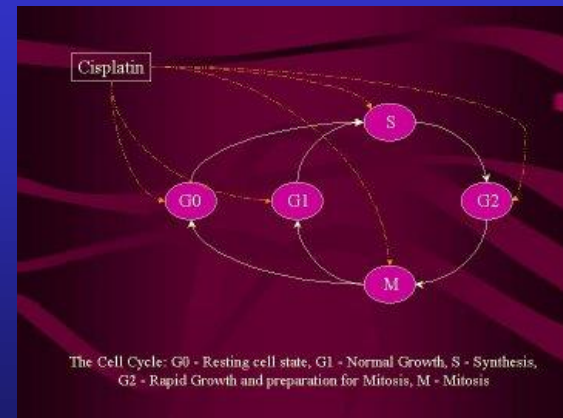
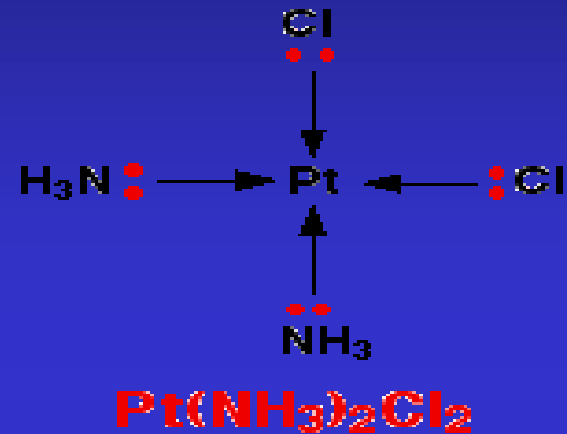
NÚ

- myelosupresia
- GIT toxicita
- hemoragická cystitída –
akroleín
⇓
N-acetylcyst., **mesna**



Cisplatina, karboplatina

- cross-linking, denaturácia DNA
- solídne tumory testes a ovárií



Cisplatina

Kinetika

pomalá i.v. infúzia
(vo vode rozpustná)

NÚ

- myelosupresia
- GIT toxicita
- nefrotoxicita
- emetogenita
- strata sluchu
- neuropatie

II. Antimetabolity

Antagonisty folátov

- *metotrexát*

Deriváty pyrimidínov

(tymín, uracil)

- *5-fluorouracil*
- *kapecitabín*

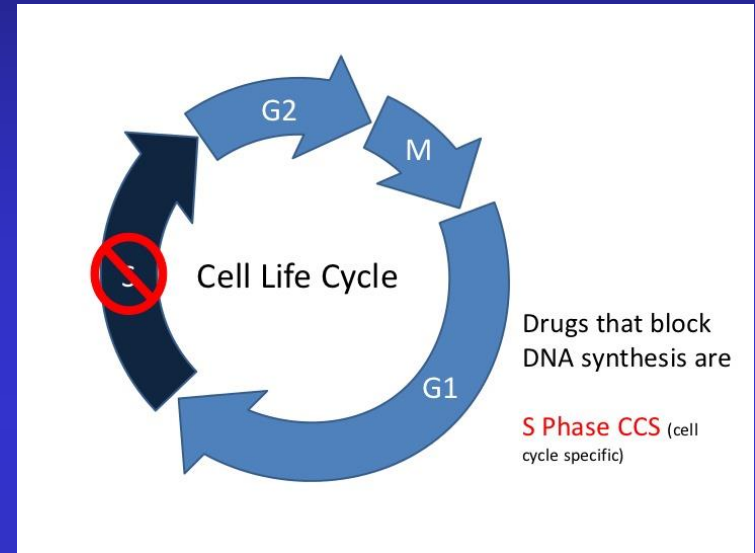
Deriváty cytidínu:

- *cytarabín*

Deriváty purínov

(adenín, guanín)

- *fludarabín*
- *merkaptopurín*



- interferujú s tvorbou DNA a RNA
- hlavne v **S fáze** blokádou syntézy DNA

Metotrexát

(antifolát)



Mechanizmus účinku

- foláty – purínové nukleotidy – tymidilát – DNA
 - redukcia na FH_4
- DHFR - vysoká afinita pre FH_4 - **klúčový enzým**
 - prenos jednouhlíkatých skupín
- metylácia uracilu na 2-deoxyuridylát (DUMP) a tymidylát (DTMP)
 - syntéza DNA a purínov *de novo*

Metotrexát



Kinetika

- slabá liposolubilita
- p.o., i.v., i.m., i.t.
- folátový transport
(do bunky)
- polyglutamácia
(intracelulárne)
- vyššia afinita k DHFR
ako FH_2
- deplécia FH_4

NÚ

- myelosupresia, GIT,
pneumónia, nefrotoxicita
(precipitácia v tubuloch-
hydratácia), stomatitída
- vysokodávkovaný –
následne kyselina listová

Indikácie

Nádory hlavy a krku, prsníka,
ALL, meningeálne metastázy



Fluorouracil (5-FU)

(derivát pyrimidínu-uracilu)

Mechanizmus účinku

- interferencia so syntézou tymidylátu a DNA
- vznik fluorodeoxyuridín monofosfátu (FDUMP)

Kinetika a indikácie

- aplikácia parenterálna
- najmä solídne tumory (GI)

NÚ

- poškodenie epitelu GIT
- nauzea, vracanie
- myelotoxicita

III. Cytotoxické ATB

- **Antracyklíny**

(*daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín*)

- **Aktinomycíny**

(*aktinomycín D*)

- **Bleomycín**

- **Mitomycín**

- **Chromomycíny**

(*chromomycín A₃, olivomycín*)

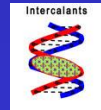


Daunorubicín

(antracyklín)

Mechanizmus účinku

- interkalačné ATB
- inhibícia topo II stabilizáciou komplexu topo-DNA



Kinetika

- i.v. infúzia
- metab. a exkrécia prevažne pečeňou

NÚ

Indikácie

- indukčná terapia ALL, AML, CML
- myelotoxicita
- kumulatívna kardiotoxita (voľné radikály)
- alopecia
- lokálna nekróza (pri extravazácii)

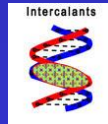


Doxorubicín

(antracyklín)

Mechanizmus účinku

- interkalačné ATB
- inhibícia topo II stabilizáciou komplexu topo-DNA
- podstatne širšie uplatnenie ako **dau**
- Hodgkin, NHL, myelóm, skoro všetky lokalizácie solídnych nádorov



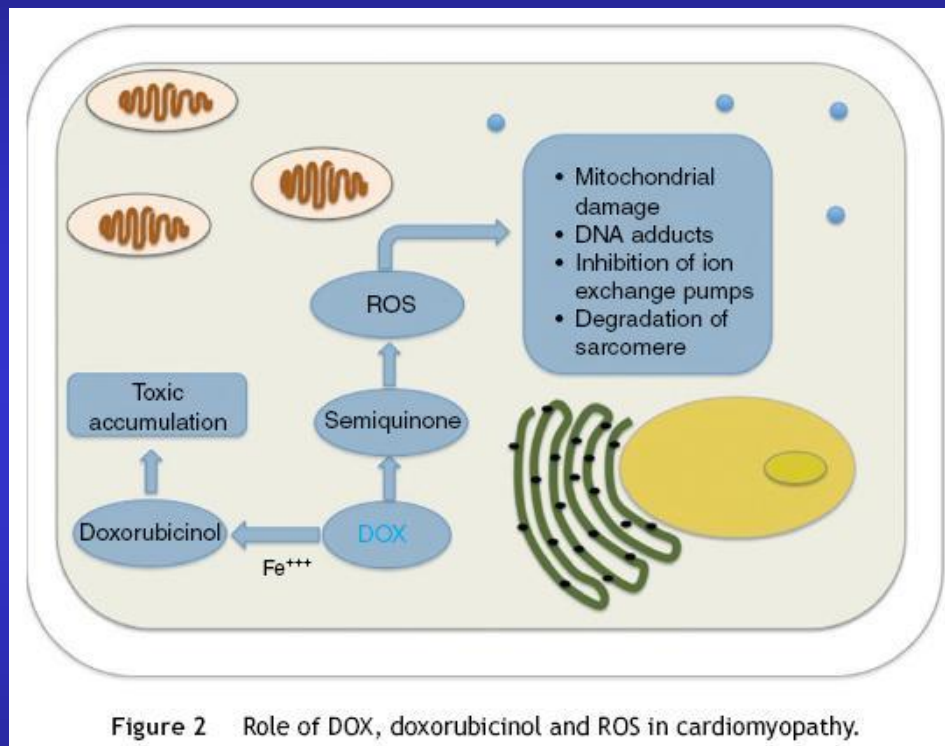
- i.v. infúzia, intravezikálne

NÚ

- myelotoxicita
- kardiotoxicita (**dexrazoxan**)
- alopécia, mukozitídy, nekrózy v ústach a pri paravenózne aplikácii

Mechanizmy kardiotoxicity antracyklínov

- tvorba semichinónových a kyslíkových voľných radikálov (ROS) cez Fe-dependentný enzymatický proces
- **dexrazoxan** – derivát EDTA, chelatácia KOVOV (ktoré sa viažu na antracyklíny), redukcia tvorby ROS - i.v. aplikácia





Bleomycín

(glykopeptidové ATB-rádiomimetikum)

- chelatácia iónu Fe, interakcia s O₂
- superoxidové a hydroxylové radikály
- degradácia preformovanej DNA
- fragmentácia reťazca
- rádiomimetický efekt
- najúčinnnejšie v G₂ a M fáze, ale aj v G₀
- testikulárne nádory a malígne lymfómy
- orofaciálne nádory, ca vulvae, penisu, kože
- i.v., i.m.

NÚ

- triaška, horúčka
- pľúcna fibróza
- alergie, mukokutánne reakcie
- nízka hemat. tox.

IV. Inhibítory mitózy

- **Vinca alkaloidy**

(vinkristín, vinblastín, vinorelbín)

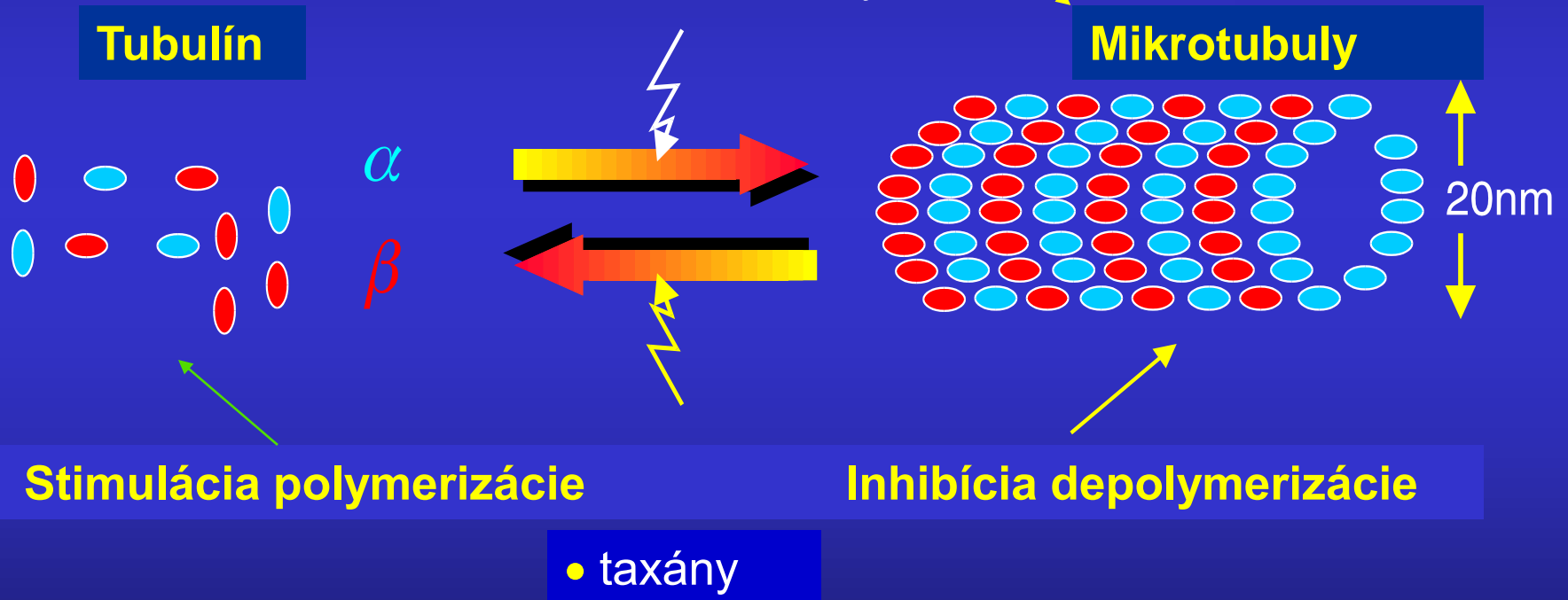
- **Taxány**

(paklitaxel, docetaxel)

Mechanizmus účinku

Inhibícia polymerizácie:

- kolchicín
- vinca alkaloidy



Vinkristín (vinblastín, vinorelbín)

(inhibítory mitózy)

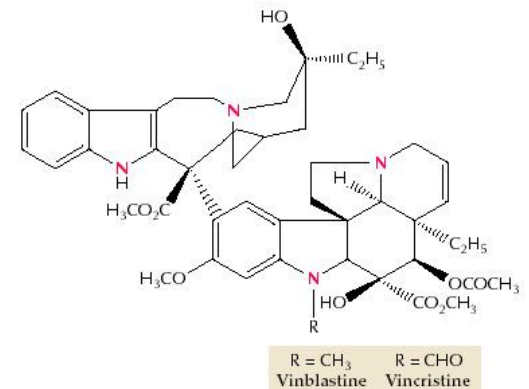


Mechanizmus účinku

- inhibícia polymerizácie tubulínu
- inhibícia tvorby mitotického vretienka
- účinné v G₂/M fáze

NÚ

- mierna myelosupresia
- ↓ fagocytózy, chemotaxie leukocytov
- ↓ axonálny transport v neurónoch
- parestézie, neuromuskulárne abnormality



Vinkristín, vinblastín



Indikácie

Vinkristín

- akútne lymfoblastické a myeloblastické leukémie
- Hodgkinova choroba, nehodgkinovské lymfómy
- mnohopočetný myelóm
- súčasť kombinácií u niektorých solídnych nádorov



Paklitaxel, docetaxel

(inhibítory mitózy)

Mechanizmus účinku

- stabilizácia mikrotubulov
- výsledný efekt ako vinca alkaloidy



Kinetika

- veľmi zle rozpustné vo vode
- len i.v. infúzia



Paklitaxel, docetaxel



NÚ

- **myelosupresia**
- **neurotoxicita**
- **hypersenzitivita**
(premedikácia steroidmi
a antihistaminikami)

Indikácie

- **metastázujúce nádory
mliečnej žľazy**
- **pokročilé nádory ovárií**
- **NSCLC**
- **Kaposiho sarkóm
(AIDS)**

V. Inhibitory topoizomeráz

- **Inhibitory topo I**
(topotekan, irinotekan)
- **Inhibitory topo II**
(etopozid, tenipozid)

Topotekan (irinotekan)

(inhibítory topo I)



Mechanizmus účinku

- inhibícia topo I
- jej hladiny sú ↑ počas celého bunkového cyklu

NÚ

- hnačka, reverzibilná myelosupresia
- relatívne slabo toxické

Indikácie

- metastázujúce nádory ovárií v prípade zlyhania terapie prvej voľby (*topotekan*)
- pokročilý kolorektálny ca (*irinotekan*)

Etopozid (tenipozid)

(inhibítory topo II)



Mechanizmus účinku

- inhibícia mitochondriálnych funkcií a transport nukleozidov
 - inhibícia topoizomerázy II
- NÚ**
- nausea, vomitus
 - myelosupresia, alopecia

Indikácie

- solídne tumory (pľúc-SCLC, testikulárne, trofoblastu, ovárií, močový mechúr)
- maligne lymfómy, akútne nelymfatické leukémie

VI. Hormóny

- **Glukokortikoidy**

(prednizolón, dexametazón)

- **Antihormóny**

(tamoxifén, anastrozol, flutamid)

Tamoxifén (toremifén)



Mechanizmus účinku

- nesteroidný antiestrogén
- inhibuje väzbu estradiolu na receptory (prsník)

antagonista v mliečnej žľaze
(ER+ nádory prsníka)

agonista v kostiach
(prevencia osteoporózy)

parciálny agonista v endometriu
(riziko karcinómu endometria)

Indikácie

- p.o. aplikácia u karcinómov prsníka s pozitívnymi estrogénnymi receptormi

NÚ

- metrorágie
- tromboflebitídy
- návaly tepla
- alopecia
- estrogénový efekt v endometriu

Anastrozol

- nesteroidný inhibítor **aromatázy**
- inhibuje syntézu estrogénu (konverzia androgénov estrogény) v **periférnych tkanivách** (extra-gonadálna)
- liečba **karcinómu prsníka** po chirurgii, ako aj pri metastázach u pre- & post-menopauzálnych žien
- osteopénia... (ako najzávažnejší vedľajší účinok)

Flutamid

- syntetický, nesteroidný **antiandrogén**
- uvedený do klinickej praxe v 1975
- primárne na liečbu **karcinómu prostaty**
- **hyperandrogenizmus** u žien (ako napr. polycystický ovariálny syndróm & hirsutizmus)
- indukuje gynekomastiu, sexuálne poruchy, zriedkavo závažné (niekedy fatálne) poškodenia pečene, návaly, GI poruchy (diarhea, nausea, vracanie), mentálne/náladové zmeny (depresia, anxieta, nervozita)

VII. Enzýmy a iné chemoterapeutiká

- **Enzým**
(*asparagináza*)
- **Iné chemoterapeutiká**
(*prokarbazín, hydroxyurea*)



Asparagináza

(enzým)

Mechanizmus účinku, kinetika, indikácie

- štiepi asparagín, vhodná u malignít kde bunky stratili schopnosť jeho syntézy
- i.m., i.v. pri ALL

NÚ

- slabá myelosupresia, GIT toxicita a alopecia
- nausea, vomitus, depresia CNS, anafylaxia, hepatotoxicita

VIII. Inhibítory TK

- malé molekuly, inhibítory TK
- spôsob účinku: modulácia signalizácie rastových faktorov

Mechanizmus účinku:

- **súťažia o väzbové miesto s ATP** na katalytickej doméne TK
- alebo substrátu
- alebo sa viažu na miesto mimo aktívneho miesta s následnou konformačnou zmenou



Imatinib mesylát

Mechanizmus účinku, kinetika, indikácie

- inhibícia PTK
- ↓ prenosu fosfátových skupín z ATP a fosforylácie tyrozínových zbytkov substrátových proteínov
- znemožnenie prenosu transdukčných signálov
- p.o. aplikácia v liečbe CML a GIST

NÚ

- nausea, vracanie, hnačka
- edémy, bolesti hlavy a svalov
- neutropénia a trombocytópénia

Sorafenib

- nízkomolekulový inhibítor viacerých proteín TK

Indikovaný pri:

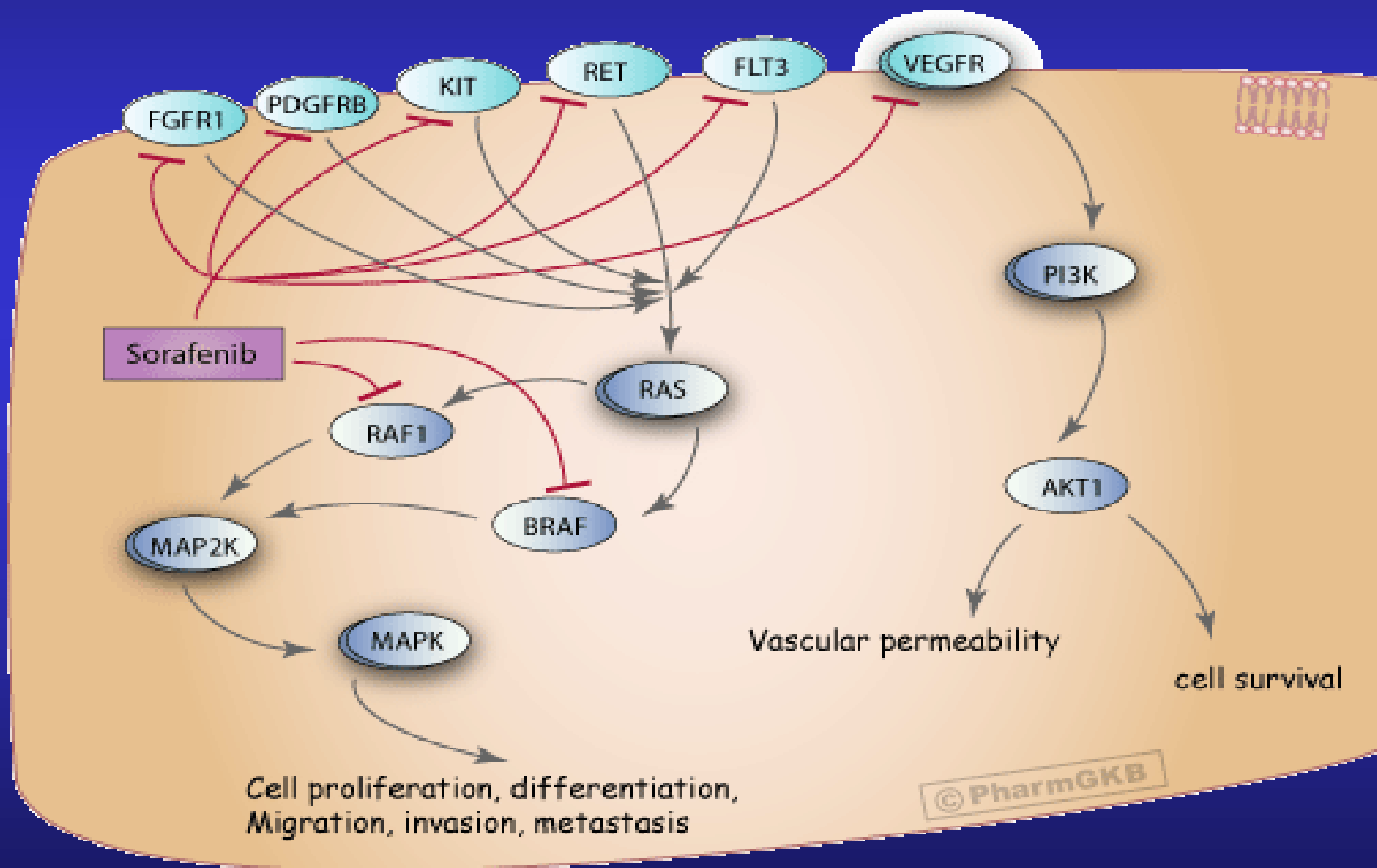
- pokročilý **RCC**
- **hepatocelulárny** karcinóm
- na ^{131}I resistantný pokročilý **tyroidálny** karcinóm

NÚ (> 10% veľmi časté):

- lymfopénia, hypofosfatémia, krvácanie, hypertenzia, hnačka, rash, alopecia, akrálny erytém, svrbenie, ↑ amylázy & lipázy, únava...

Sorafenib

Mechanizmus účinku



Použitie TKI liečbe nádorov (príklady)

TKI	Produkt	Cieľ	Indikácia
<i>imatinib</i>	Glivec	BCR-Abl TKI	Ph ⁺ CML, GIST
<i>gefitinib</i>	Iressa	EGFR TKI	NSCLC
<i>erlotinib</i>	Tarceva	EGFR TKI	NSCLC
<i>sorafenib</i>	Nexavar	VEGFR, PDGFR, RAF serín/treonínkinázy (v RAF/MEK/ERK transdukcii)	karcinóm renálnych bb (RCC)
<i>sunitinib</i>	Sutent	VEGFR, PDGFR, c-Kit (okrem ďalších kináz)	pancreatické neuroendokrinné nádory, RCC, GIST

IX. Monoklonálne protilátky

(rituximab, trastuzumab)



Rituximab

- monoklonálna protilátka pre výhradne i.v. aplikáciu indikovaná v terapii lymfómov

Trastuzumab

- monoklonálna protilátka pre výhradne i.v. aplikáciu indikovaná v terapii HER2 Neu pozitívnych ca prsníka

NÚ

- pseudochrípkový sy.
- horúčka
- bolesti hlavy, hrudníka, brucha, svalov a kĺbov
- nauzea, vracanie, hnačka a exantém

Bevacizumab

Anti-VEGF MAb (len pre i.v. aplikáciu)

- liečba **metastatickeho kolorektálneho, renálneho, ovariálneho, cervikálneho, NSLC, glioblastómu**

Potenciálny mechanizmus:

- inhibícia rastu nových ciev
- regresia novo vytváranej nádorovej vaskulatúry
- narušenie vaskulárnej funkcie & prietoku krvi nádorom
- priamy účinok na nádorové bb

NÚ zahŕňajú:

- **GI perforácia, vážne krvácanie, ↓ hojenie rán**
- **vysoký TK, renálne & KVS problémy...**



X. Rádioaktívne izotopy

(^{131}I)

Kinetika, indikácie

- jodid sodný ^{131}I – p.o. terapia funkčného metastatického papilárneho alebo folikulárneho karcinómu štítnej žľazy

NÚ

- hypotyroidizmus
- radiačná tyreoiditída, gastritída, sialoadenitída

