

# ANTINEOPLASTIKÁ



**Mgr. Lukáš Urban**

Ústav farmakológie LF UPJŠ



# ● **KARCINOGENÉZA**

○ vyvolaná mutáciou DNA

✦ hereditárna

✦ získaná → žiarenie

→ vírusy

→ lieky

→ chemikálie



○ **genetické zmeny** vedúce k malignite:

- ✦ inaktivácia génov, ktorých produkty majú neg. účinok na bunkovú proliferáciu = *anti-onkogény/tumor supresorové gény*
  - mutácia
  - väzba na vírusový proteín
  - väzba na zmenený celulárny proteín
  
- ✦ aktivácia a zmena *proto-onkogénov* na onkogény
  - bodová mutácia („single nucleotid polymorphism“)
  - génová amplifikácia
  - chromozómová translokácia
  - vírusová interakcia → produkcia transformačných vírusových onkogénov (*v-onc*)



- charakteristické pre **nádorové bunky**:
  - ✦ nekontrolovateľná proliferácia
  - ✦ strata regulačných proteínov
  - ✦ infiltrácia do okolitých tkanív
  - ✦ tvorba metastáz
  - ✦ strata funkcie



○ rozdelenie nádorov podľa **citlivosti na chemoterapiu:**

✦ chemosenzitivne nádory

- citlivé na viaceré liečivá
- uprednostnenie kombinovanej terapie
- chemoterapia vždy

→ akútna lymfoblastová **leukémia**, Hodgkinov lymfóm, akútna myeloblastová leukémia, karcinóm semenníkov al. vaječníkov, ..

- rýchlo deliace sa bunky sú citlivejšie na CHT v porovnaní s pomaly deliacimi sa bunkami
- nedeliace sa bunky (v  $G_0$  fáze) nie sú citlivé vôbec



### ✦ stredne chemosenzitivne nádory

- malá kompletná (10%), ale vysoká parciálna odpoveď (50%)
- kombinovaná terapia mierne efektívnejšia
- možné použitie chemoterapie (nie 1. voľba)

→ karcinóm prsníka, kolorektálny karcinóm, chronická LL a ML, karcinóm krčka maternice, ...

### ✦ chemorezistentné nádory

- malá odpoveď na liečbu (20%)
- chemoterapia je doplnková

→ melanóm, karcinóm pankreasu, karcinóm prostaty, **Grawitzov tumor** (nádor nadobličky), NSCLC



- **CHEMOTERAPIA**

- cieľom je vyvolanie cytotoxického účinku alebo apoptózy v nádorových bunkách a následné zastavenie nádorového rastu  
→ odstránenie nádorového tkaniva príp. kontrola ochorenia
- **rozdelenie:**
  - ✦ **liečebná** (kuratívna)
  - ✦ **adjuvantná**
    - po liečbe (na podporu chirurgického liečenia alebo rádioterapie)
  - ✦ **neoadjuvantná**
    - pred liečbou (napr. zmenšenie veľkosti nádoru pred operáciou)
  - ✦ **paliatívna**
    - na predĺženie života alebo na zlepšenie jeho kvality pri ochorení s nepriaznivou prognózou



## ○ kombinovaná chemoterapia:

- ✦ pri rezistencii nádoru na niektorú látku (*bunková heterogenita*)
- ✦ pri získanej rezistencii počas terapie jediným chemoterapeutikom (*proliferácia mutantných buniek*)
- ✦ viaceré miesta účinku
  - s použitím liečiv s rozdielnymi tox. účinkami u normálnych buniek
- ✦ kumulatívne biochemické procesy v bunkách počas terapie





○ **možnosti chemoterapie:**

✦ **intermitentná aplikácia** (prerušovaná)

- čas na regeneráciu kostnej drene
- čas na regeneráciu imunitných buniek

✦ **kontinuálna aplikácia** počas udržiavacej terapie

- *chlorambucil* pri chronickej lymfoblastovej leukémii, *busulfán* pri chronickej myeloblastovej leukémii, *hormóny al. ich antagonisti* pri karcinóme prostaty a prsníka

✦ **špeciálne aplikácie**

- instilácia do malígnych výpotkov
  - *bleomycín, tiotepa* → regulácia veľkosti exsudátu
- intratekálna
  - *metotrexát* → infiltrácia CNS pri leukémii



## ○ individualizácia terapie:

- ✦ vybrať **najvhodnejšie** cytostatikum príp. kombináciu podľa typu tumoru
- ✦ opakovane hodnotiť **klinický obraz**
  - či je potrebné pokračovať v terapii alebo nie
- ✦ monitorovať stav **kostnej drene**
  - pred aj počas terapie
  - či je potrebná redukcia intenzity liečby alebo nie
- ✦ používať **liečivá ovplyvňujúce vedľajšie účinky** chemoterapie
  - antiemetiká
  - kolónie stimulujúce faktory

→ *zlepšenie terapeuticko-toxického pomeru*

**PROTOKOLY**



# ANTINEOPLASTIKÁ



→ tlmenie rastu tkanív s vysokou proliferačnou rýchlosťou

- ale poškodenie aj rýchlo deliacich sa buniek → útlm KD, poškodenie sliznice GIT, vypadávanie vlasov, u tehotných žien poškodenie plodu a pod.



*Alopecia areata maligna  
Celsi. (Upro-oh.)*



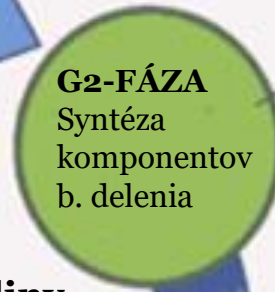
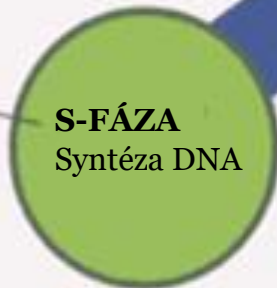
- **MÚ:**

- interkalácia do bunky → poškodenie DNA
- blokáda tvorby mikrotubulov a formovania mitotického vretienka, ovplyvnenie ich funkcií
- blokáda metabolických ciest pri syntéze DNA
- zníženie syntézy RNA a proteínov
- inhibícia regulačných enzýmov bunkového cyklu

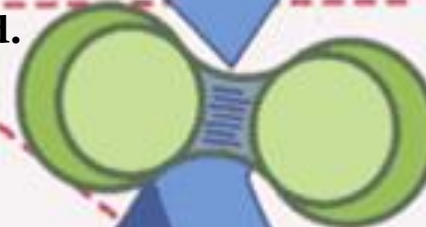
# INTERVALY ZÁSAHU ANTINEOPLASTÍK DO B. CYKLU

## LÁTKY VIAŽUCE SA NA DNA

(inhibícia syntézy DNA)  
alkylačné látky  
protinádorové ATB  
komplexy platiny



**INHIBÍTORE MIKROTUBULOV**  
Vinca alkaloidy (vinkristín, vinblastín, vinorelbín)  
Taxány (paklitaxel, docetaxel)



5 hodín

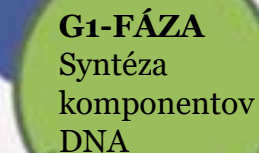
7 hodín

1 hod.

3 hodiny

## ANTIMETABOLITY

metotrexát  
azatioprin  
5-FU



**Bunka v kľudovom štádiu**



- **NÚ a toxicita:**

- myelosupresia
- strata apetítu a hmotnosti
- nauzea, vracanie
- zmena chuti
- stomatitída, ezofagitída
- obstipácia, hnačka
- alopecia
- únava
- kardiotoxicita
- neurotoxicita
- poškodenie pľúc
- sterilita a teratogenita
- hepatotoxicita
- nefrotoxicita
- spomalenie hojenia rán
- spomalenie rastu detí
- karcinogenita



**TOTO JE  
TEN SLIDE**

- **rozdelenie:**

- **alkylačné látky**

- ✦ cyklofosfamid, cisplatina, lomustín, karmustín, streptozocín

- **antimetaboly**

- ✦ metotrexát, 5-fluorouracil, cytarabín, merkaptopurín

- **cytotoxické ATB**

- ✦ antracyklíny (doxorubicín, daunorubicín), bleomycín

- **inhibítory mitózy**

- ✦ *Vinca* alkaloidy (vinkristín, vinblastín), taxány (paklitaxel, docetaxel)

- **inhibítory *topoizomeráz***

- ✦ T I (topotekán), T II (etopozid)

- **hormóny a ich deriváty**

- ✦ (pozrieť príslušný slide) :P



**TOTO JE  
TEN SLIDE**

- **enzýmy**
    - ✦ asparagináza
  - **inhibítory proteíntyrozínkinázy**
    - ✦ imatinib
  - **monoklonálne protilátky**
    - ✦ rituximab, trastuzumab, bevacizumab
  - **látky ovplyvňujúce biologickú odpoveď** (IFN- $\alpha$  2a a 2b)
  - **rádioaktívne izotopy** ( $^{131}\text{I}$ )
- 
- **inhibítory cyklín-dependentnej kinázy (CDK)**
    - ✦ olomoucín, roskovitín (seliciclib)
  - **inhibítory angiogenézy**
    - ✦ talidomid, endostatín
  - **fotoaktívne látky**
    - ✦ porfyríny, hypericín



# ALKYLAČNÉ LÁTKY



- **rozdelenie:**

- dusíkaté yperity

- ✦ oxazofosforíny → cyklofosfamid (*Endoxan*), ifosfamid (*Holoxan*)
- ✦ chlorambucil (*Leukeran*), melfalan (*Alkeran*)

- deriváty platiny

- ✦ cisplatina (*C. Hospira, C. Ebewe*)
- ✦ karboxyplatina (*Bopacatin, Carbomedac*)
- ✦ oxaliplatina (*Eloxatin*)

- deriváty nitrozourey

- ✦ lomustín (*CeeNU*), karmustín, estramustín (*Estracyt*), bendamustín (*Levact*), streptozocín

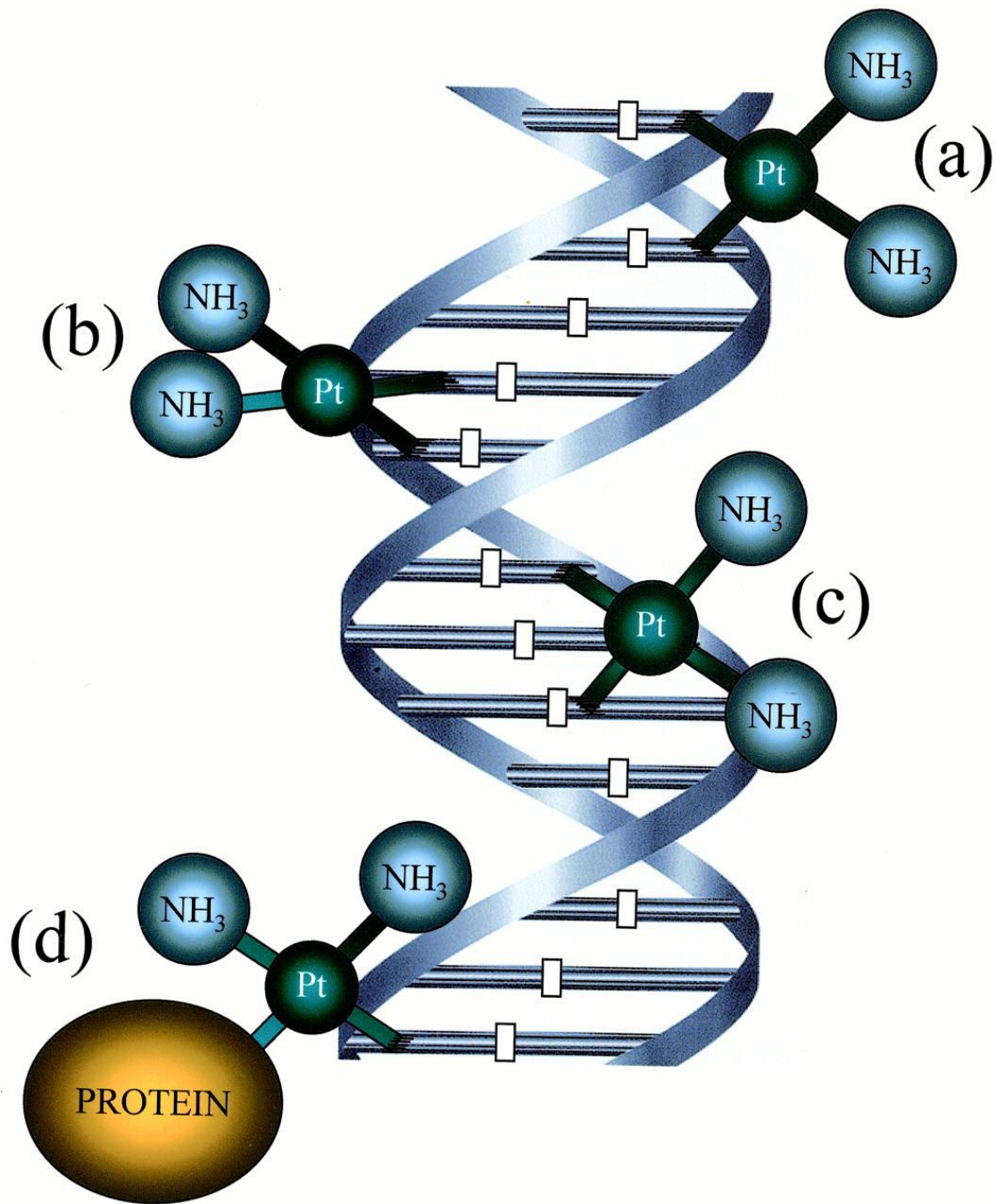
- iné

- ✦ busulfán (*Busilvex*), tiotepa (*Tepadina*), temozolomid (*Temodal*), prokarbazín, dakarbazín



- **MÚ:**

- väzba na bunkovú DNA → ireverzibilné spájanie jednotlivých báz nukleotidového reťazca inter- a intrareťazcovými krížovými väzbami („cross-linking“) → inhibícia replikácie DNA
  - ✦ pôsobenie na bunky v kludovom štádiu, aj na proliferujúce b.
- tvorba pozitívne nabitých **uhlíkových iónov** → reaktívne, tvoria kovalentné väzby s bunkovými zložkami
- alkylácia  $N_7$  guanínu, aj  $N_3$  adenínu a cytozínu v reťazci DNA → pretrhnutie reťazca, chybné kódovanie až zastavenie replikácie





- **NÚ:**

- myelosupresia

- ✦ pokles lymfocytov, granulocytov, neskôr aj trombocytov a erytrocytov

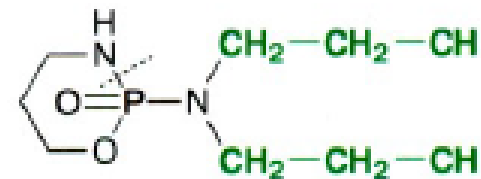
- GIT toxicita

- ✦ strata chuti do jedla, nauzea, hnačky

- alopecia

- inhibícia gametogenézy → sterilita u mužov

- sekundárne malignity (akútne leukémie)



## • DUSÍKATÉ YPERITY

### ○ CYKLOFOSFAMID

- ✦ najpoužívanější, aj imunosupresívny účinok
  - th. RA, nefrotického sy. a iných imunolog. porúch
- ✦ prekursor → aktivácia CYP450 v pečeni → účinná látka (**fosforamid**)
- ✦ **podanie:**
  - **p.o.** → dobrá resorpcia aj biologická dostupnosť
  - **i.v.** → kumulácia v neoplastických tkanivách, v pečeni, obličkách a slezine; mierny prechod aj cez HEB
- ✦ aktívne metabolity ďalej oxidované na neaktívne produkty
- ✦ exkrécia močom (do 24 hod.)



## ✦ NÚ:

- GIT (anorexia, nauzea, vracanie)
- myelosupresia
  - ↓ počtu Leu a trombocytov
  - podávanie **hematopoetických rastových faktorov**



- alopecia (reverzibilná)
- **hemoragická cystitída + hematúria**
  - vyvolaná aktívnym metabolitom - **akroleínom**
  - i.v. podávanie **N-acetylcysteínu** al. **mesny** ako prevencie
- amenorea, azoospermia, atrofia semenníkov

→ th. hematologických malignít, solídnych karcinómov a i.

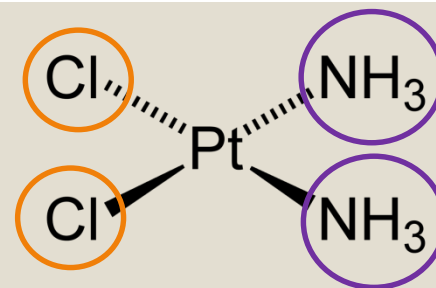


- DERIVÁTY PLATINY

- CISPLATINA

- ✦ MÚ:

- alkylácia N<sub>7</sub> guanínu a N<sub>3</sub> adenínu
- „cross-linking“
- inaktivácia *guanín-O6-alkyltransferázy* (reparačný enzým DNA)
- ✦ i.v. aplikácia (pomalou infúziou)
- ✦ prestup cez HEB slabý
- ✦ pomalé vylučovanie, predovšetkým obličkami





## ✦ NÚ:

- nefrotoxicita (priamy tox. účinok na tubuly)
  - hyperurikémia, ↓ klírens kreatinínu, akútna renálna insuficiencia
  - potrebná hydratácia organizmu
- GIT ťažkosti
  - anorexia, nauzea, **vracanie** (silný emetogénny úč.), hnačka
- myelosupresia
  - leukopénia, trombocytopénia, anémia
- ototoxická (riziko straty sluchu)
- neurotoxicita



## ✦ I:

- nádory semenníkov, vaječníkov, krčka maternice, močového mechúra a močovodu
- aj súčasť **kombinovanej** terapie



# ANTIMETABOLITY



- interferencia so syntézou NK, purínov, pyrimidínov, aj s ich prekurzormi → hlavný účinok v S-fáze
- **rozdelenie:**
  - **antagonisty kys. listovej** → metotrexát (*Metoject, Trexan*), pemetrexed (*Alimta*)
  - **analógy a deriváty pyrimidínov** → cytarabín (*Alexan, DepoCyte*), gemcitabín (*Gemzar, Gemliquid*), kapecitabín (*Ecansya*), fluorouracil (*F. Accord, Verrumal*), tegafur (*Teysuno*), azacitidín (*Vidaza*)
  - **analógy purínov** → merkaptopurín (*Puri-Nethol*), tioguanín (*Lanvis*), azatioprín (*Imuran*), alopurinol (*Milurit*)
  - **analógy adenozínu** → fludarabín (*F. Ebewe*), kladribín (*Litak*), nelarabín (*Atriance*)
  - **inhibítory ribonukleotid reductázy** → hydroxyurea



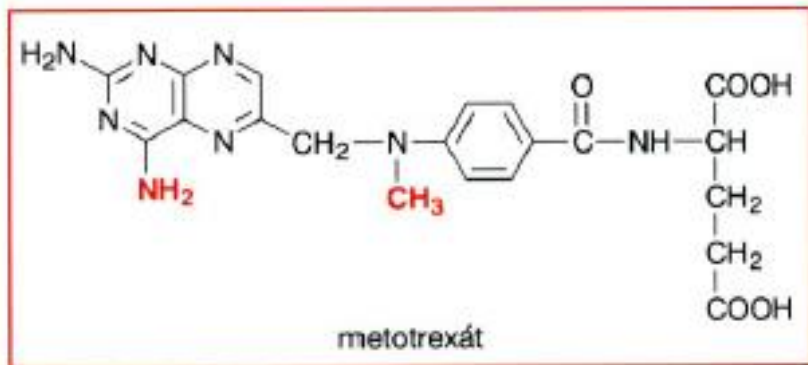
## • ANTAGONISTY KYS. LISTOVEJ

### ○ METOTREXÁT

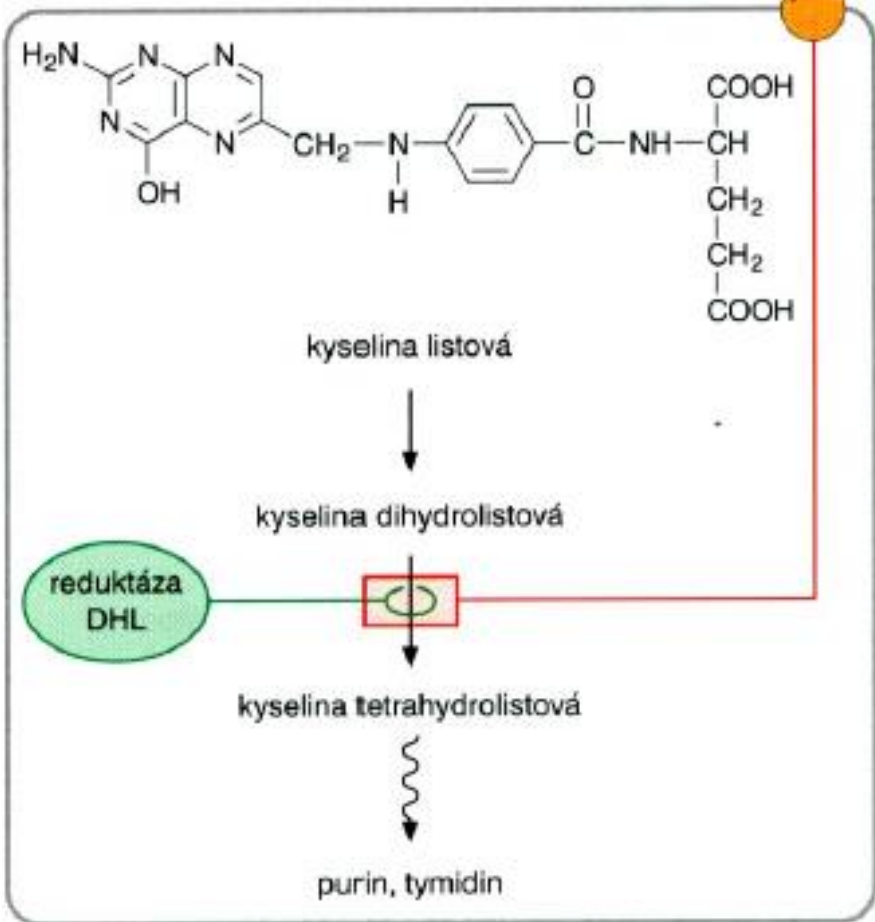
✦ pôsobenie v S- a G<sub>1</sub>-fáze b. cyklu

✦ MÚ:

- inhibícia *dihydrofolát reductázy* → blokáda premeny kys. dihydrolistovej na kys. tetrahydrolistovú
- nedochádza k prenosu 1C skupín, ktoré sú potrebné pre metyláciu uracilu v **2-deoxyuridyláte**, následný vznik **tymidylátu** a syntézu DNA a purínov *de novo*
- zníženie IC hladín kys. tetrahydrolistovej; kumulácia kys. dihydrolistovej




transportní protein





✦ **FK:**

- p.o. aplikácia → saturácia → podávanie len do dávok 25 mg/m<sup>2</sup>
- vhodnejšia i.v. a i.m. aplikácia
- pre prechod cez HEB → intratekálna aplikácia
- pri vysokých dávkach nutná dostatočná hydratácia 
- IC metabolizmus v neoplastických bunkách a hepatocytoch  
→ polyglutámové deriváty
  - 7-hydroxymetotrexát má vplyv na IC hladiny, aj na konečný účinok MTX
- vylučovanie **močom** v nezmenenej forme (50-90%)



## ✦ NÚ:

- myelosupresia (trombocytopenia), neutropenia
- poruchy GIT
- renálna insuficiencia (↑ d.)
- porucha funkcie pečene (dlhodobá terapia)
- neurotoxicita (pri intratekálnom podaní)
- možný mutagénny úč. (vysadiť pred plánovaným rodičovstvom)

## ✦ I:

- zhubné nádory (prsníka, pľúc, moč. mechúra, ...), akútna lymfocytová leukémia (intratekálne na prevenciu leukemických meningóz)
- predávkovanie → kys. folinová (leukovorín)



## • INHIBÍTORY RIBONUKLEOTIDREDUKTÁZY

### ○ HYDROXYUREA

✦ inh. enzýmu → deplécia zásob deoxyribonukleotidov  
→ akumulácia väčšieho počtu rýchlo proliferujúcich b. v **S**-fáze

✦ **p.o.** → rýchla resorpcia z GIT

✦ **NÚ:**

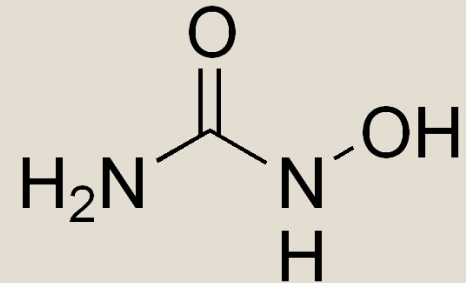
○ myelosupresia

○ GIT (anorexia, nauzea, vracanie)

✦ **I:**

○ paliatívna th. CLL a splenomegálie

○ niektoré myeloproliferatívne och.



# CYTOTOXICKÉ ATB



- interkalácia, tvorba zlomov inh. *topoizomerázy II*, tvorba voľných O<sub>2</sub> radikálov
- **rozdelenie:**
  - **antracyklíny** → daunorubicín (*Daunoblastina*), doxorubicín (*Adriblastina*, *Caelyx*), idarubicín (*Zavedos*), epirubicín (*Epimedac*)
  - **aktinomycíny** → daktinomycín (aktinomycín D)
  - bleomycín
  - **mitomycín** (*Mitomycin C Kyowa*)
  - syntetické interkalačné látky → mitoxantrón (*Onkotrone*), amofanid
  - **chromomycíny** → chromomycín A<sub>3</sub>, olivomycín



- ANTRACYKLÍNY

- DAUNORUBICÍN, DOXORUBICÍN

- ✦ *Streptomyces peucetius*

- ✦ MÚ:

- blokáda enz. *topoizomeráza II*

- interkalácia medzi jednotlivé páry báz reťazca DNA

- tvorba voľných radikálov  $O_2$ , príp. aj  $H_2O_2$

} porušenie  
funkcie DNA

- ✦ **i.v.** aplikácia

- *i.m. a s.c. podanie spôsobuje nekrózy tkaniva*

- ✦ hromadenie v pečeni, slezine, pľúcach, obličkách a srdci

- ✦ nie prechod cez HEB





## ✦ NÚ:

- myelosupresia
- GIT (nauzea, vracanie, občas stomatitída)
- alopecia



- **kardiotoxicita** (pôsobením voľných radikálov)
  - akútna (niekoľko min. po aplikácii) aj kumulatívna (po niekoľkých týždňoch terapie) → **ireverzibilná**
  - ochrana → **dexrazoxan** (vychytáva voľné radikály)
- **červené** sfarbenie moču
- hypersenzitivita (↑ telesnej teploty, urtikária až anafylaktický šok)

## ✦ I:

- AML (s cytarabínom), ALL (s vinkristínom a vinblastínom)
- neuroblastóm
- solídne nádory (doxorubicín)



- **BLEOMYCÍN**

- *Streptomyces verticillus*

- **MÚ:**

- ✦ terciárny komplex DNA-bleomycín-Fe<sup>2+</sup> → oxidácia na Fe<sup>3+</sup>

- interkalácia medzi bázy reťazcov DNA → rozvinutie helikálnej štruktúry

- redukcia molekulárneho O<sub>2</sub> → katalyzovanie vzniku superoxid. a hydroxylových radikálov → zlomy v reťazcoch DNA

- ✦ účinok hlavne v **G<sub>2</sub>** fáze (ale aj v M-fáze a G<sub>0</sub>)

- **i.v.** aplikácia

- vylučovanie močom v nezmenenej forme



## ○ NÚ:



- ✦ pľúcna toxicita } v pľúcach a koži najmenšia aktivita
- ✦ kožné reakcie } *aminohydrolázy*, ktorá inaktivuje bleomycín
- ✦ alergické reakcie až anafylaktický šok
- ✦ GIT (nauzea, vracanie)
- ✦ alopécia
- ✦ sfarbenie nechtov, hyperkeratóza
- ✦ bolesti kĺbov

## ○ I:

- ✦ malígne lymfómy
- ✦ karcinóm hlavy a krku, sarkómy, karcinóm semenníkov a vaječníkov

# INHIBÍTORY MITÓZY



- **rozdelenie:**

- alkaloidy z *Vinca rosea (Cataranthus roseus)*

- ✦ vinkristín (*Vincristin Liquid-Richter*)
- ✦ vinblastín (*Vinblastin Richter*)
- ✦ vinorelbín (*Navelbine, Navirel, Visera*)
- ✦ **vinflunín** (*Javlor*)

- alkaloidy z kôry alebo ihličia tisú (*Taxus baccata, T. brevifolia*)

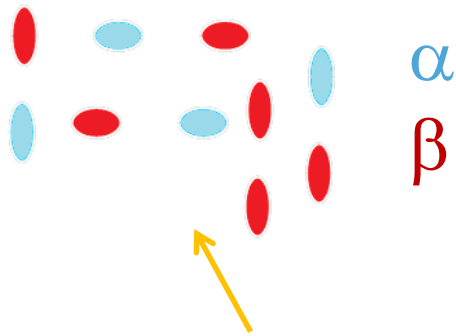
- ✦ paklitaxel (*Paclimedac, Sindaxel*)
- ✦ docetaxel (*Camitotic, Taxegis, Taxotere*)
- ✦ **kabazitaxel** (*Jevtana*)

# MECHANIZMUS ÚČINKU

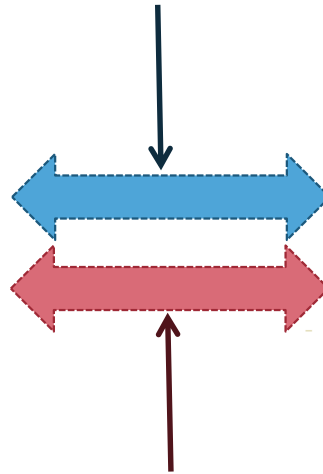
## Inhibícia polymerizácie

Kolchicín  
*Vinca* alkaloidy

TUBULÍN

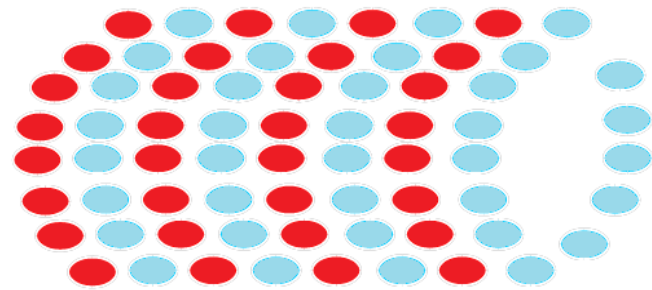


Stimulácia polymerizácie



Taxány

MIKROTUBULY



Inhibícia depolymerizácie



- **ALKALOIDY z *Vinca rosea***

- **MÚ:**

- ✦ inhibícia polymerizácie tubulínu
- ✦ inhibícia tvorby mitotického vretienka
  - prerušenie delenia buniek v **M** fáze
- ✦ vplyv na mikrotubuly aj pri iných b. procesoch (sekrécia hormónov, proteínov, neuromediátorov)

- **i.v. aplikácia**

- **vylučovanie predovšetkým stolicou**



## ○ LI:

- ✦ vinkristín + fenytoín → zníženie hladín a vznik kŕčov
- ✦ vinblastín + erytromycín → myalgia, neutropénia, obstipácia

## ○ NÚ:



- ✦ **neurotoxita** → väzba vinkristínu na neurotubuly (= **periférna neuropatia**), pri vinblastíne inhibícia MAO
- ✦ poruchy VNS → obstipácia, bolesti brucha, poruchy funkcie kraniálnych nervov
- ✦ alopecia (*vinkristín*)
- ✦ hyponatrémia (vplyv na sekréciu ADH)
- ✦ **myelosupresia** (*vinblastín*)
- ✦ nauzea a vracanie (častejšie u *vinblastínu*)



○ I:

- ✦ ALL, AML
- ✦ lymfómy, rabdomyosarkóm
- ✦ nefro- a neuroblastómy
- ✦ melanómy, ca prsníka a pľúc
- ✦ diseminované ca semenníkov (*vinblastín + cisplatina a bleomycín*)
- ✦ choriokarcinóm, Grawitzov tumor (*vinblastín*)





- **ALKALOIDY z tisú**

- **MÚ:**

- ✦ zvýšenie rýchlosti polymerizácie tubulínu a väzba na tento tubulín → stabilizácia mikrotubulov → zastavenie b. cyklu v **G<sub>2</sub>/M** fáze
- ✦ indukcia fosforylácie antiapoptotického proteínu *bcl-2* → inhibícia jeho aktivity

- afinita k mikrotubulom a rýchlosť reakcie

- ✦ docetaxel > paklitaxel

- **i.v.** aplikácia

- vysoká väzba na plazmatické bielkoviny (95-98 %)

- vylučovanie predovšetkým stolicou



## ○ NÚ:

- ✦ myelosupresia

- ✦ periférna neuropatia (*paclitaxel*)

  - riziko vyššie po predchádzajúcej aplikácii **cisplatiny**

- ✦ neutropénia a leukopénia (*docetaxel*)

- ✦ tachykardia

- ✦ myalgia/artralgia (záv. od dávky)



- ✦ hypersenzitivita

  - urtikária, angioedém, hypotenzia, bronchospazmus až anafylaktický šok

- ✦ GIT ťažkosti

- ✦ alopecia



○ **I:**

- ✦ ovariálne karcinómy (*paklitaxel*)
- ✦ metastázujúci karcinóm prsníka
- ✦ melanómy
- ✦ nádory v ORL
- ✦ nemalobunkový karcinóm pľúc
- ✦ Kaposiho sarkóm (AIDS)

# INHIBÍTORY TOPOIZOMERÁZ



- **rozdelenie:**

- inhibítory topoizomerázy I

- ✦ kamptotecín (*Camptotheca acuminata*)
- ✦ topotekán (*Hycamtin*)
- ✦ irinotekán (*Campto*)

- inhibítory topoizomerázy II

- ✦ etopozid (*E. Ebewe*)
- ✦ tenipozid
  - polosyntetické deriváty podofylotoxínov (*Podophyllum peltatum*)



## ● INHIBÍTORY TOPOIZOMERÁZY I

- cytotoxická aktivita najvyššia v S fáze b. cyklu
- irinotekan → metabolizovaný na 100x úč. metabolit, kt. inhibuje ACHE (**NÚ**)
  
- **i.v.** aplikácia
- vylučovanie močom (*topotekan*) a žlčou (*irinotekan*)
  
- **LI:**
  - ✦ topotekan + cisplatina → **myelosupresia**



## ○ NÚ:



- ✦ neutropénia, trombocytopenia (obe)

- ✦ hnačka, menej nauzea a vracanie

- ✦ myelosupresia

- ✦ cholínergický sy. (*irinotekan*)

  - potenie, slzenie, hnačka, abdominálne kŕče, mióza, hypersalivácia

- ✦ alopécia

## ○ I:

- ✦ metastázujúce karcinómy ovárií (*topotekan*)

- ✦ karcinóm čreva, kolorektálny karcinóm → pri rezistencii na **5-FU** (*irinotekan*); aj pri karcinóme pľúc a ovárií



## • INHIBÍTORY TOPOIZOMERÁZY II

### ○ MÚ:

- ✦ väzba na tubulín → inhibícia *topoizomerázy II* → inhibícia spájania reťazcov DNA do závitnice, tvorba zlomov v reťazci → inhibícia syntézy DNA (aj RNA)
- ✦ inhibícia vstupu nádorovej b. do mitózy
- **i.v.** aplikácia → prechod do pečene, obličiek, sleziny, srdca a čreva
  - ✦ redukcia dávky pri renálnej insuficiencii
- vylučovanie močom (časť v nezmenenej forme → 2/3 u etopozidu, 1/3 u tenipozidu)



## ○ NÚ:

- ✦ hematotoxicita → leukopénia, trombocytopénia
- ✦ nauzea, vracanie (mierne)
- ✦ stomatitída (↑ d.)
- ✦ alopecia
- ✦ alergické reakcie a hypotenzia (po rýchlej **i.v.** aplikácii) → vhodnejšie pomalé podávanie

## ○ I:

- ✦ solídne nádory (pľúc, semenníkov, vaječníkov, moč. mechúra, ...)
- ✦ malígne lymfómy
- ✦ lymfoblastické aj myeloblastické leukémie
- ✦ iné (napr. choriokarcinóm, Kaposiho sarkóm pri AIDS, ...)



# HORMÓNY & ICH DERIVÁTY



- nádory závislé od hormónov:
  - rast podmienený prít. hormónu (*hormone-dependent*)
    - ✦ regresia pri neprítomnosti hormónu → chirurg. odstránenie žliaz produkujúcich h. alebo farmakologická terapia
  - zhoršenie rastu v prít. hormónu (*hormone-responsive*)
    - ✦ regresia pri podávaní hormónu vo farmakologických dávkach



- **zástupcovia:**

- kortikosteroidy (prednizón, dexametazón)
- analógy gonádotropín uvoľňujúceho hormónu
  - ✦ buserelín, goserelín (*Zoladex*), triptorelín (*Decapeptyl*, *Diphereline*), leuprorelín (*Lucrin Depot*, *Eligard*)
- estrogény
  - ✦ etinylestradiol, mestranol
- gestagény
  - ✦ medroxy- a hydroxyprogesterón, noretisterón acetát (*N. Zentiva*)
  - ✦ progestín - megestrol (*Megesin*)
- androgény
  - ✦ testosterón (*Agovirin Depot*), drostanolón, danazol (*Anargil*)



## ○ antihormóny

### ✦ antiestrogény

- tamoxifén (*T. Ebewe*), toremifén (*Fareston*)

### ✦ antiandrogény

- cyproterón (*Androcur Depot, Cyproplex*), abiraterón acetát (*Zytiga*), flutamid (*Flutasin*), bicalutamid (*Bicacel, Bicusan, Binabic*), enzalutamid (*Xtandi*)

## ○ inhibitory aromatázy

### ✦ aminoglutetimid

- ✦ fadrozol, letrozol (*Brenea, Clarzole, Etruzil, Femara, Trozel*), anastrozol (*Ansyn, Ozolan, Zenbrest*)
- ✦ exemestan (*Aromasin, Astexana, Cotamox, Escepran*), formestan



## • ANALÓGY GONÁDOLIBERÍNŮV

→ vyvolanie centrálného hypogonadizmu → **th.** karcinómu prostaty a prsníka, endometrióza

### ○ MÚ:

✦ inhibícia uvoľňovania LH a FSH → inhibícia funkcií semenníkov a vaječníkov → „kastročné“ hladiny hormónov v priebehu 2-4 týždňov

○ **s.c.** alebo **i.m.** aplikácia

### ○ NÚ:

✦ návaly tepla, zníženie libida a impotencia

✦ bolesti kostí metastatického pôvodu, sťažené alebo bolestivé močenie (na zač. terapie)



- **ESTROGÉNY**

- rakovina prostaty → blokáda produkcie LH spätnoväzbovým mechanizmom → zníženie produkcie androgénov

- **GESTAGÉNY**

- **MÚ:**

- ✦ inhibícia sekrécie gonádotropínov v hypofýze → zníženie syntézy pohlavných h. v nadobličkách
- ✦ zníženie expresie estrogénových rec. v nádorových bunkách

- th. karcinómu prsníka u žien po menopauze, karcinómu endometria

- **ANDROGÉNY**

- **MÚ** ako pri terapii karcinómu prostaty estrogénmi

- th. estrogén-dependentného karcinómu prsníka u žien po menopauze



## • ANTIESTROGÉNY

### ○ MÚ:

- ✦ kompetitívna inhibícia väzby estradiolu na rec. v prsnom tkanive  
→ blokáda transkripcie génov potrebných pre horm. úč.
- ✦ aj inh. PKC (úloha pri proliferácii a diferenciácii), stimulácia fibroblastov k sekrécii neg. rast. faktorov (TGF- $\beta$ ), útlm pozitívnych rast. faktorov (IGF-1), indukcia apoptózy

### ○ aj **estrogénový úč.:**

- ✦ v endometriu
  - ✦ v kostiach (prevencia a th. osteoporózy v menopauze)
  - ✦ zníženie hladiny LDL-CH
- pokles antitrombínu III, fibrinogénu a trombocytov



○ **FK:**

- ✦ p.o. aplikácia, silná väzba na PB (takmer 100%)
- ✦  $t_{1/2} = 7$  dní
- ✦ aktívny metabolit 4-hydroxytamoxifén (100x vyššia aktivita k rec.)
- ✦ vylučovanie stolicou

○ **NÚ:**

- ✦ metrorágie, tromboflebitídy a embolizmus, návaly tepla, alopécia
- ✦ oftalmologické (poruchy videnia, katarakta, retinopatia)
- ✦ hyperkalcémia
- ✦ estrogénový úč. v endometriu → riziko karcinómu endometria



○ th. estrogén-dependentných karcinómov prsníka



- ANTIANDROGÉNY

- FLUTAMID

- ✦ MÚ:

- inhibícia väzby DHT na receptory a jeho interakcie s DNA
- blokáda androgénnych rec. v prostate
- nepriame antiandrogénne úč. (supresia androgénov v pohlavných žľazách, inhibícia  $5\alpha$ -reduktázy)
- ✦ p.o. aplikácia → th. metastázujúceho karcinómu prostaty
- ✦ aktívny metabolit hydroxyflutamid
- ✦ vylučovanie močom





## ✦ NÚ:

- GIT (nauzea, vracanie, hnačka, bolesti brucha)
- zvýšenie transamináz
  - potrebné sledovanie pečňových funkcií
- cyanóza
  - možný dôsledok methemoglobinémie al. sulfhemoglobinémie
- návaly tepla, **gynekomastia**, pokles libida, impotencia
- možné zvýšenie telesnej hmotnosti

## ○ ABIRATERÓN ACETÁT

- ✦ kombinácia s *prednizónom* → inhibícia CYP17 (potrebný pre syntézu androgénov) → znížená produkcia testosterónu



## • INHIBÍTORY AROMATÁZY

○ *aromatáza* = enz. zodpovedný za premenu adrenálnych androgénov na estradiol a estrón

○ **rozdelenie:**

✦ nesteroidné

○ aminoglutetimid

○ fadrozol, letrozol, anastrozol

✦ steroidné

○ formestan, exemestan

○ p.o. aj parenterálna (i.m.) aplikácia



## ○ MÚ:

- ✦ inhibícia *aromatázy* → blokáda tvorby estrogénov aj androgénov
- ✦ rozdiely:
  - aminoglutetimid → inhibícia aj iných enzýmov tvorby steroidných hormónov (nutné podávanie kortizolu)
  - ostatné → selektívna a ireverz. inhibícia *aromatázy* (v nadobličkách aj v tukovom tkanive)

## ○ NÚ:

- ✦ bolesť v mieste aplikácie (pri inj. podaní)

## ○ I:

- ✦ metastazujúci **karcinóm prsníka** u žien v menopauze
  - po neúspešnej terapii al. pri intolerancii tamoxifénu

# ENZÝMY



- **ASPARAGINÁZA** (*Asparaginase Medac*)
  - produkt *E. coli* alebo *Erwinia carotovora*
  - **MÚ:**
    - ✦ katalyzuje hydrolýzu **asparagínu** → nedostatok AMK pre syntézu proteínov
    - ✦ inhibícia aj iných proteínov (albumín, inzulín, koag. faktory)
  - vhodná u leukemických b., ktoré stratili schopnosť syntézy tejto AMK
    - ✦ využívajú asparagín z intersticiálnej tekutiny
  - iné nádorové b. → expresia mutovanej formy *asparagínsyntetázy* → rezistencia na th. *asparaginázou*



○ **i.v.** alebo **i.m.** aplikácia → **th.** ALL u detí

○ **LI:**

✦ s metotrexátom (pôsobí na b. vo fáze replikácie) → zníženie jeho účinku blokadou replikácie

○ **NÚ:**

✦ hypersenzitivita

○ urtikária; respiračné, KVS a GIT komplikácie, anafylaktický šok

✦ inhibícia proteosyntézy

○ hypoalbuminémia, vznik edémov, hyperglykémia (↓ inzulínu), poruchy zrážania krvi



# INHIBÍTORY PROTEÍNTYROZÍNKINÁZY

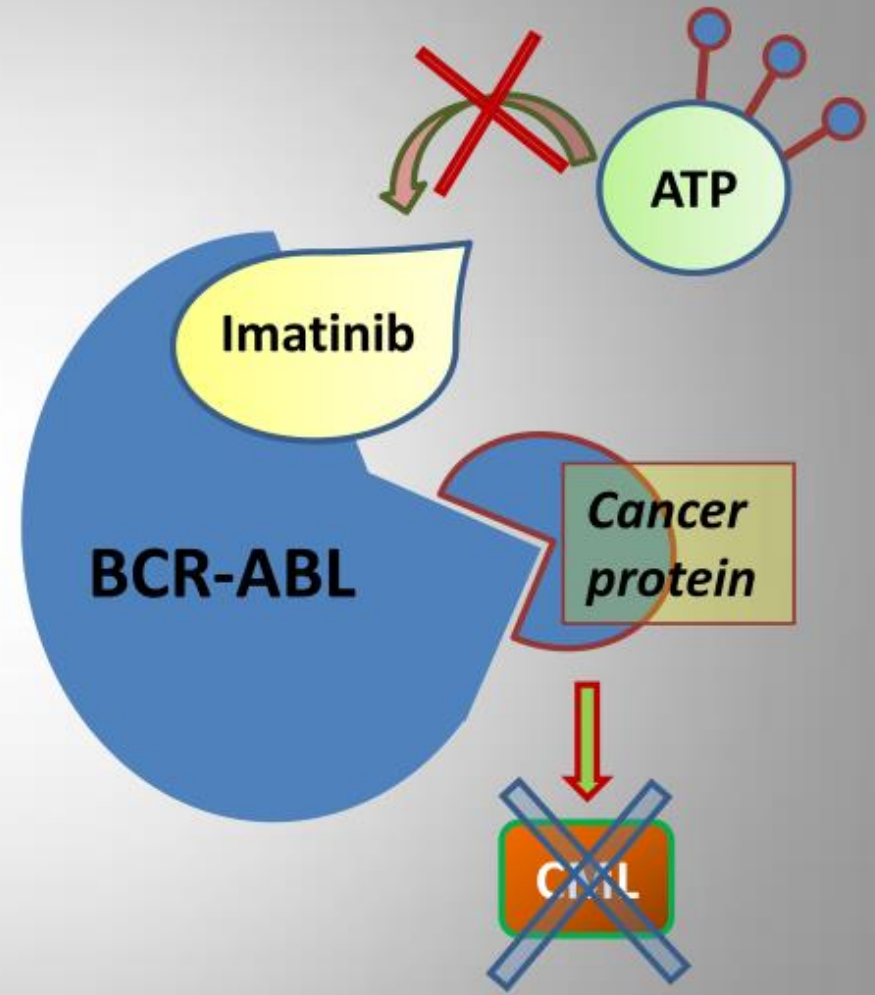
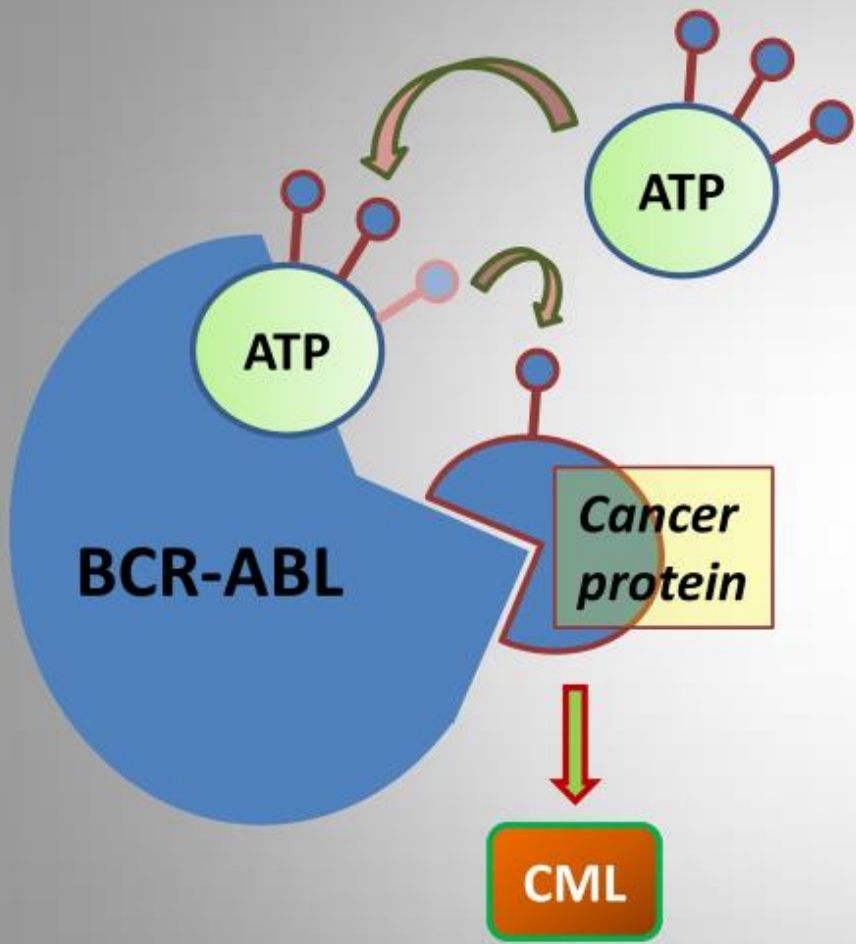


- **PTK**

- membránové enzýmy
- úloha pri regulácii b. proliferácie a pri delení buniek
  - imatinib (*Glivec, Meaxin*), erlotinib (*Tarceva*), dasatinib (*Sprycel*), nilotinib (*Tasigna*), sorafenib (*Nexavar*), sunitinib (*Sutent*), **regorafenib** (*Stivarga*)

- **IMATINIB**

- **MÚ:**
  - ✦ inhibícia väzobného miesta pre ATP na *Bcr-Abl kináze* → inhibícia prenosu fosfátových skupín z ATP a fosforylácie tyrozínových zvyškov substrátových proteínov → blokáda prenosu signálov smerom k jadru, a tým aktivácie proteínov
  - ✦ aj inhibícia *PDGF-R* a *c-Kit*, a niektorých rec. pre rastové faktory





- p.o. aplikácia
- $t_{1/2} = 18$  hod. (potrebná aplikácia len 1x denne)
- vylučovanie predovšetkým stolicou
  
- **NÚ:**
  - ✦ GIT (nauzea, vracanie, hnačka), bolesti hlavy a svalov
  - ✦ retencia tekutín → edémy
  - ✦ predĺženie QT intervalu
  - ✦ neutropénia, trombocytopenia
    - možný dôvod prerušenia terapie
  
- th. novodiagnostikovanej CML (ak transplantácia KD nie je terapiou 1. fázy), aj CML po zlyhaní liečby IFN- $\alpha$



# MONOKLONÁLNE PROTILÁTKY



- pri nádorových b., ktoré na svojom povrchu exprimujú proteíny, proti kt. sú Ab vyvinuté

- **RITUXIMAB**

- **MÚ:**

- ✦ väzba na ľudský **CD20** antigén pre-B a zrelých B-lymfocytov (exprimovaný na b. folikulárnych lymfómov) → lýza  
→ th. **lymfómov**, CLL, aj reumatoidnej artritídy



- **i.v.** aplikácia (pomalou infúziou)

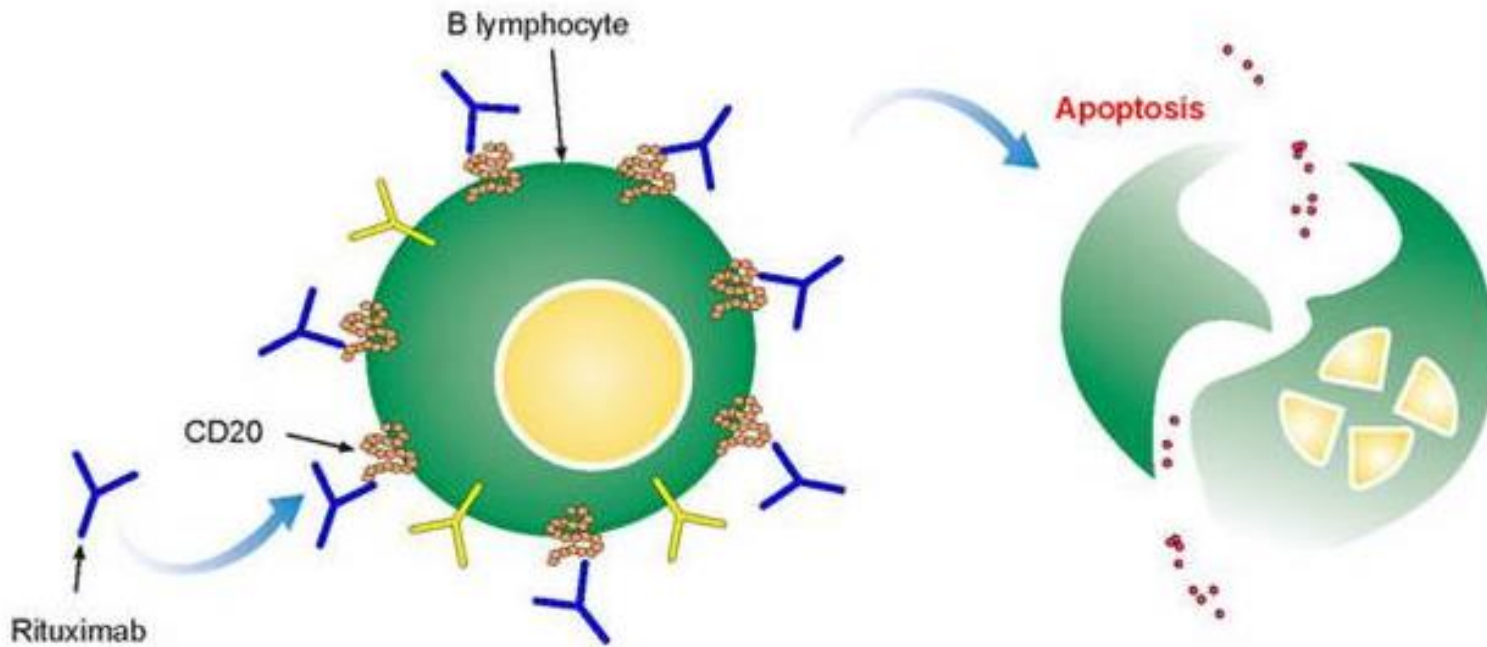
- ✦ nutná premedikácia analgetikom a antihistaminikom (paracetamol + difenhydramín), príp. kortikosteroidmi

- **NÚ:**



- ✦ **sy. pseudochrípky** (horúčka, triaška) po 1. aplikácii
    - ✦ hypotenzia, bronchospazmus a angioedém (pri rýchlom podaní)

# ① CD20-induced apoptosis



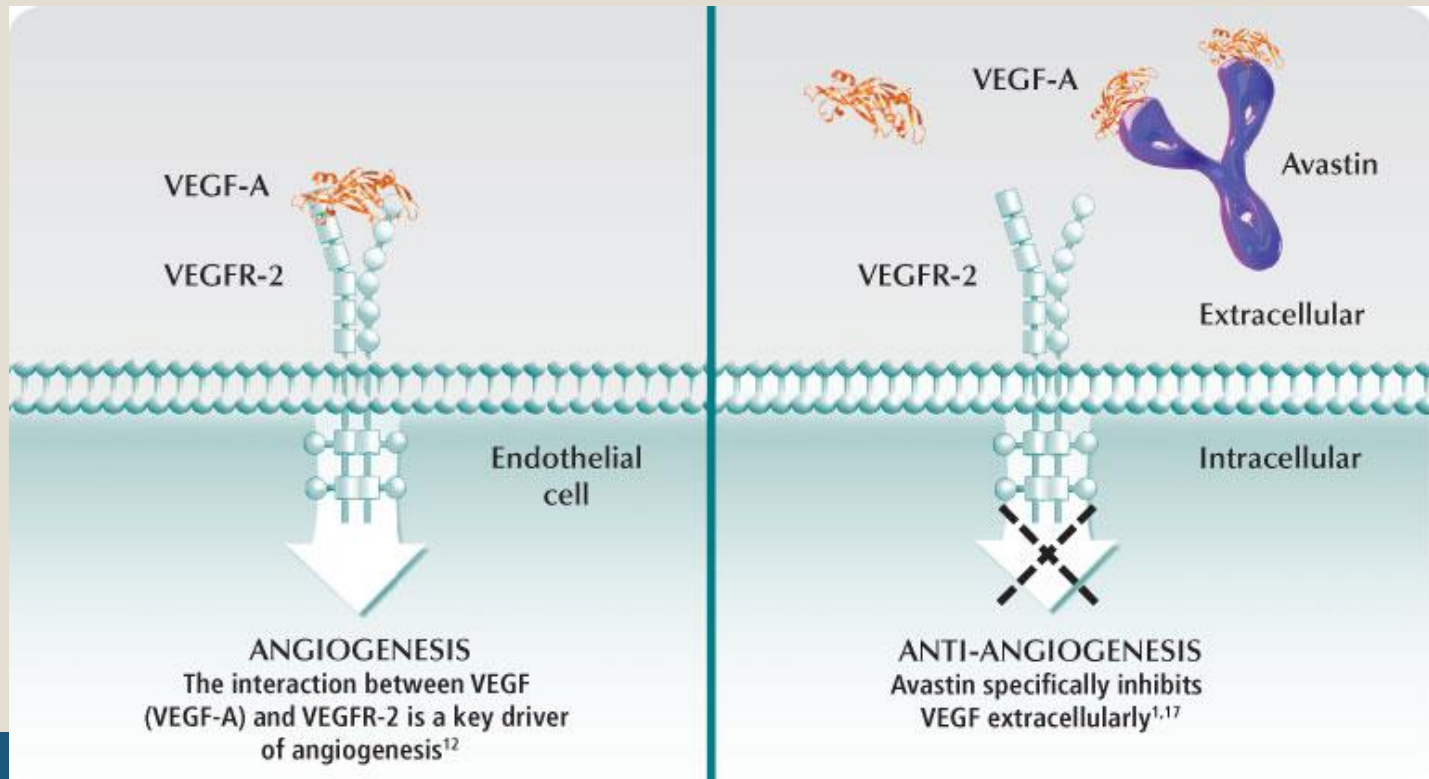
- Stevens-Johnsonov syndróm (SJS)
- toxická epidermálna nekrolýza (TEN)





## ● BEVACIZUMAB

- monoklonálna protilátka proti VEGF
- **i.v.** podanie → th. metastázujúceho kolorektálneho karcinómu



# LÁTKY OVPLYVNĚJÍCÍ BIOLOG. ODPOVEĎ



- **IFN- $\alpha$  2a** (*Roferon A*) a **2b** (*IntronA*)
  - antivírusový (inhibícia replikácie vírusov), imunomodulačný a antiproliferatívny úč.
  - d'alsie účinky:
    - ✦ zvýšenie expresie HLA Ag I. ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) a II. triedy ( $\gamma$ )
    - ✦ stimulácia aktivity NK b., MF a endoteliálnych b.
    - ✦ indukcia expresie, príp. represie niekt. génov (= **antineoplast. úč.**)
  - aplikácia **s.c.**, **i.m.** aj **i.v.**
  - takmer žiadny prechod cez HEB



○ **NÚ:**



✦ **interferónový sy.**

- horúčka, triaška, myalgie, cefalgie
- anorexia, nauzea, vracanie, hnačky
- zriedkavejšie hypotenzia a dysmenorea

✦ **myelosupresia**

- možná potreba úpravy dávkovania
- ✦ bolestivosť v mieste aplikácie

○ **I:**

- ✦ leukémia, **CML**, lymfómy, myelómy, melanómy
- ✦ **Kaposiho sarkóm** (spojený s AIDS), Grawitzov tumor, karcinóm krčka maternice (kombinovaná terapia)
- ✦ aj terapia **hepatitídy B a C**

# RÁDIOAKTÍVNE IZOTOPY



- **$^{131}\text{I}$** 
  - koncentrácia v papilárnom, folikulárnom al. zmiešanom karcinóme štítnej žľazy al. v metastázach (väzba na *tyreoglobulín*)
  - vysoké dávky → selektívne poškodenie tyreoidálneho tkaniva (cieľ pri terapii)
  - využitie aj na **diagnostické účely**
  - **NÚ:**
    - ✦ hypotyreoidizmus
    - ✦ leukopénia, trombocytopénia
    - ✦ nauzea, vracanie (prvé dni th.)
    - ✦ radiačná tyreoiditída, gastritída (zriedkavo)
  - **th.** Graves-Basedowovej ch., funkčného metastazujúceho karcinómu štítnej žľazy



**ĎAKUJEM  
ZA  
POZORNOST'**

