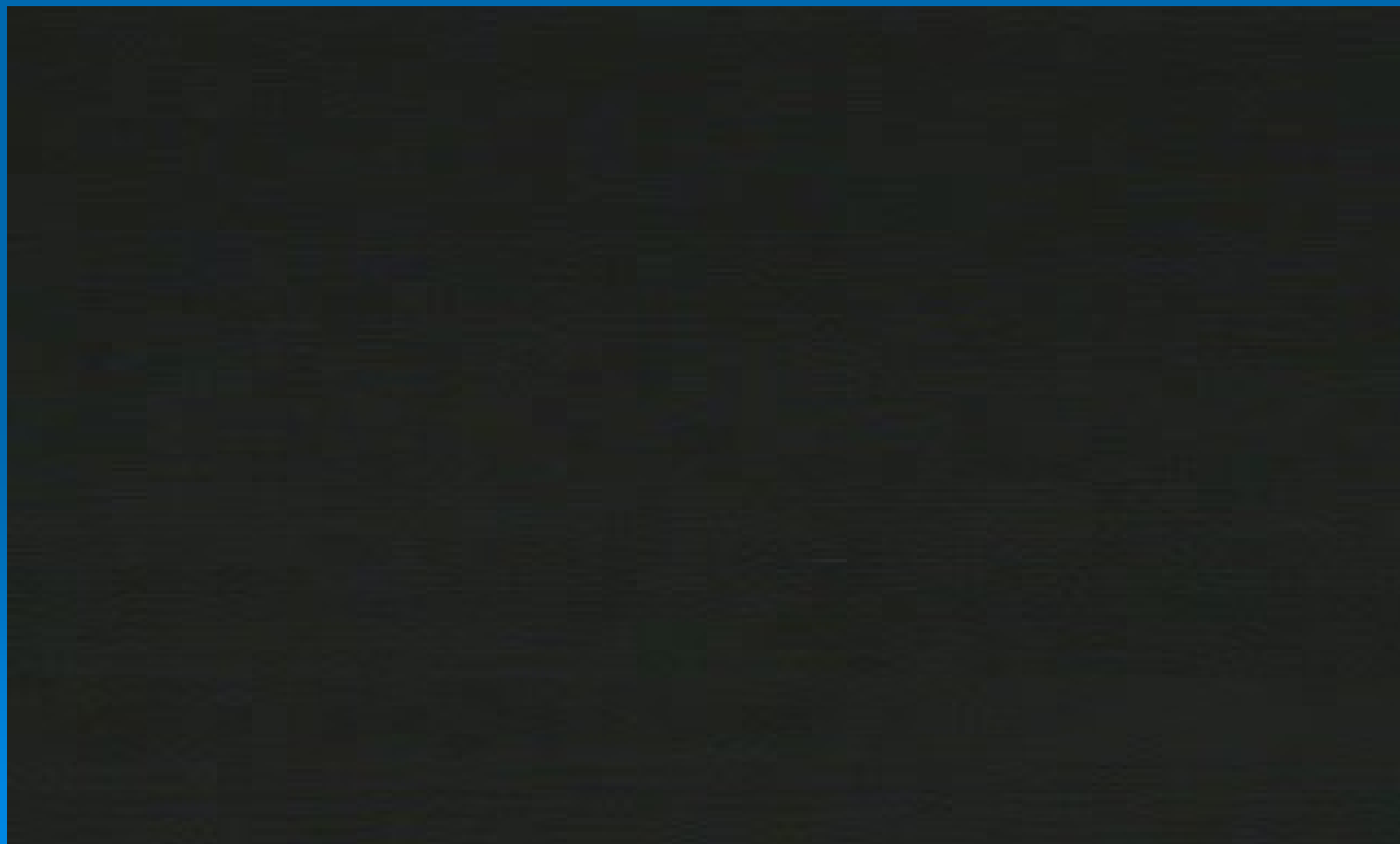
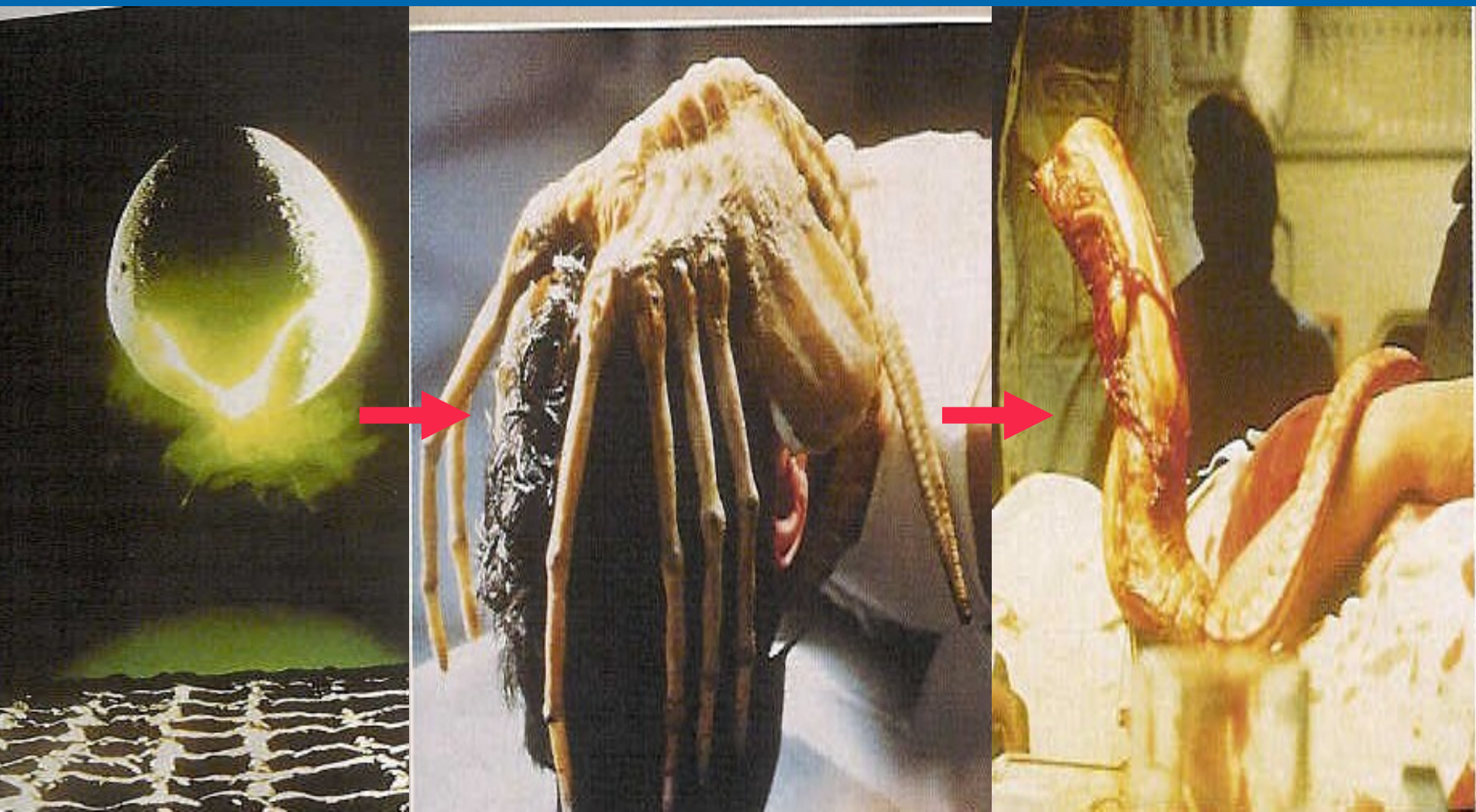




Vypněte / ztlumte laskavě svoje  
mobilní telefony vyplatí se to !!!

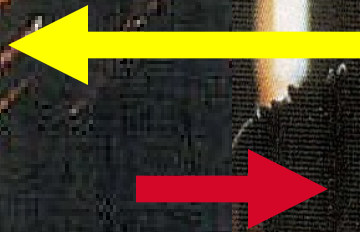
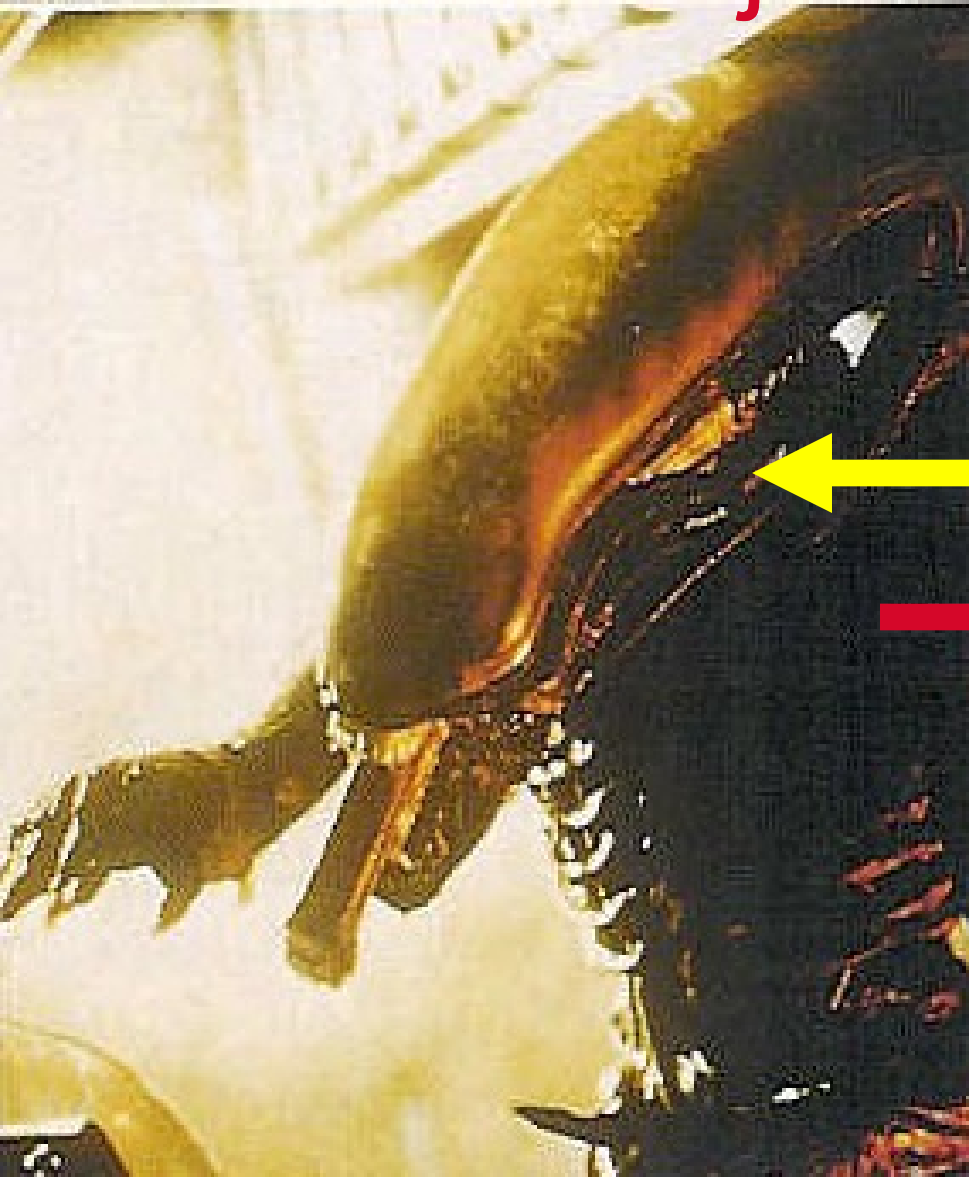


# Vznik nádorového onemocnění

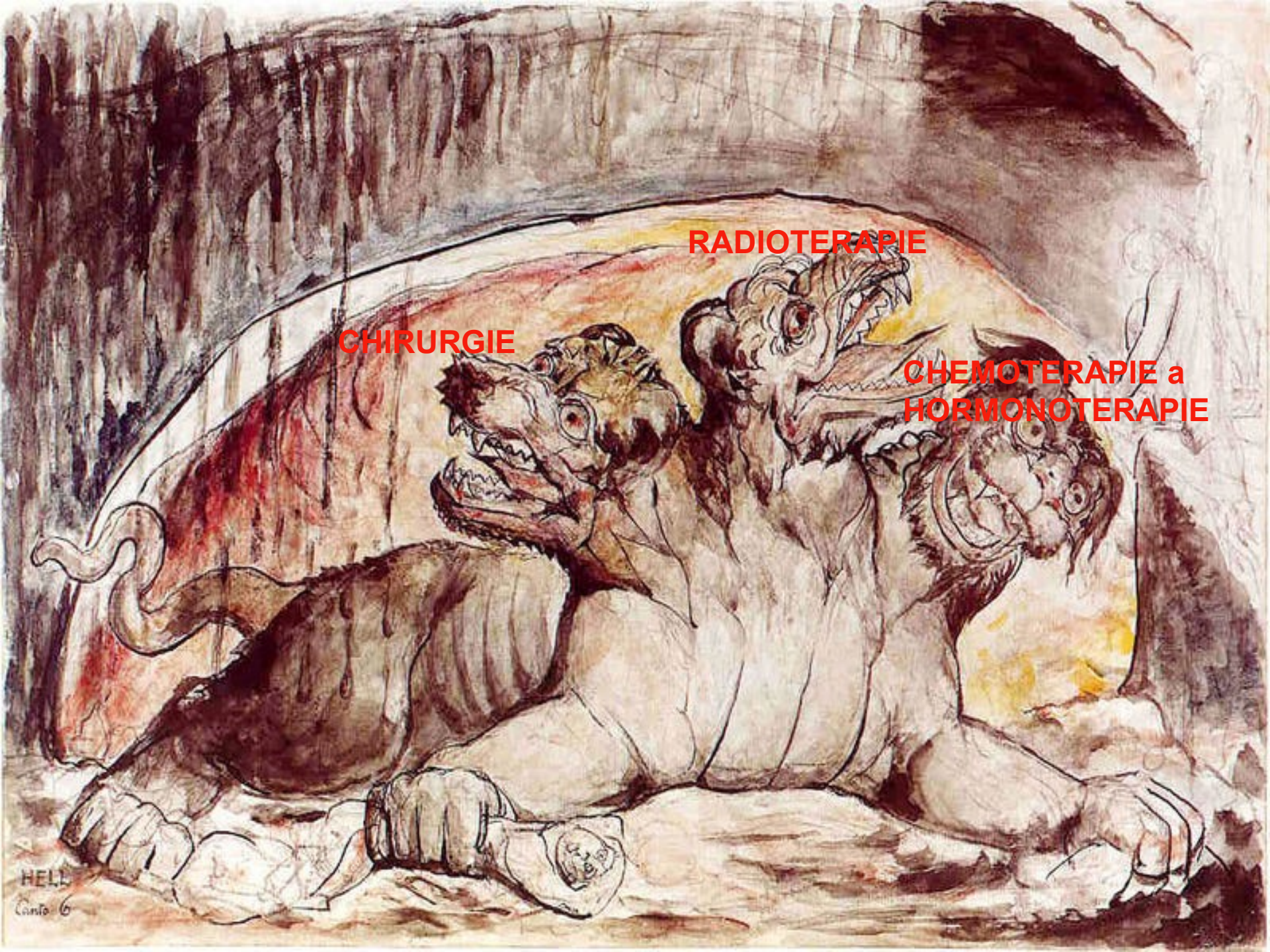




# Vznik nádorového onemocnění a jeho léčba







**RADIOTERAPIE**

**CHIRURGIE**

**CHEMOTERAPIE a  
HORMONOTERAPIE**

HELL  
Canto 6



# Modality onkologické terapie



## ➤ Lokoregionální

➤ chirurgie

➤ radioterapie

## ➤ Systémové

➤ chemoterapie

➤ hormonoterapie

➤ imunoterapie



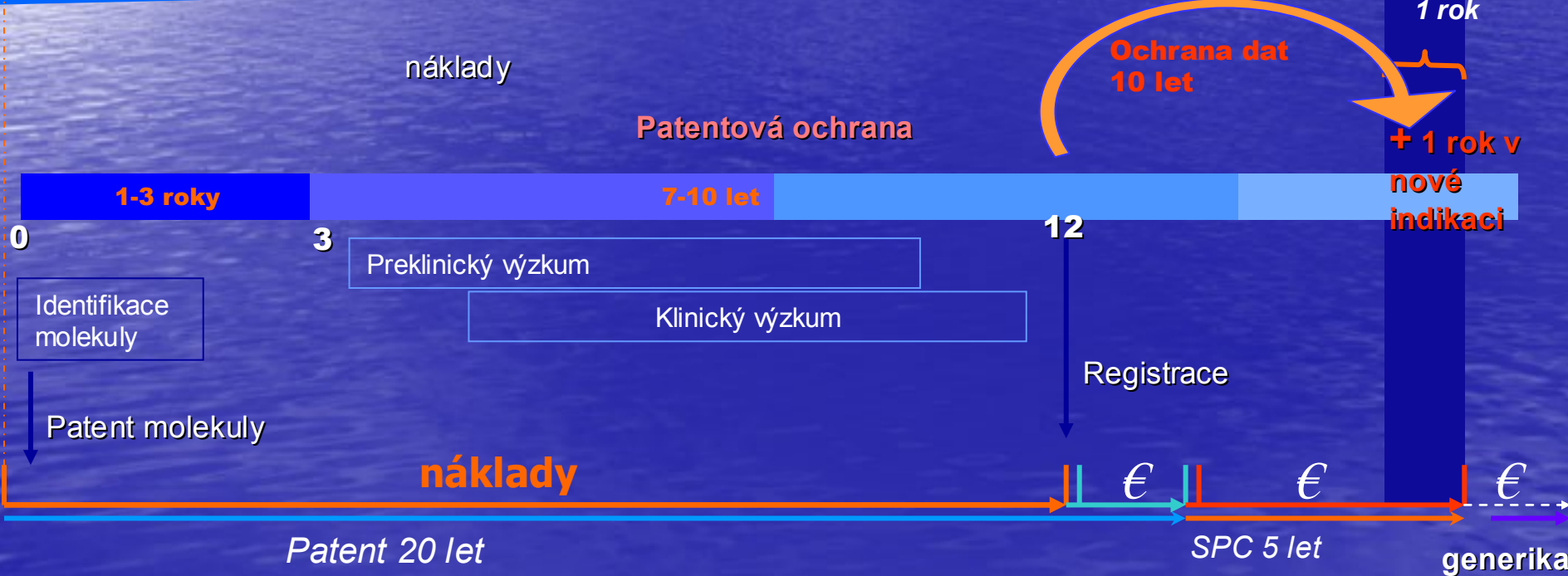
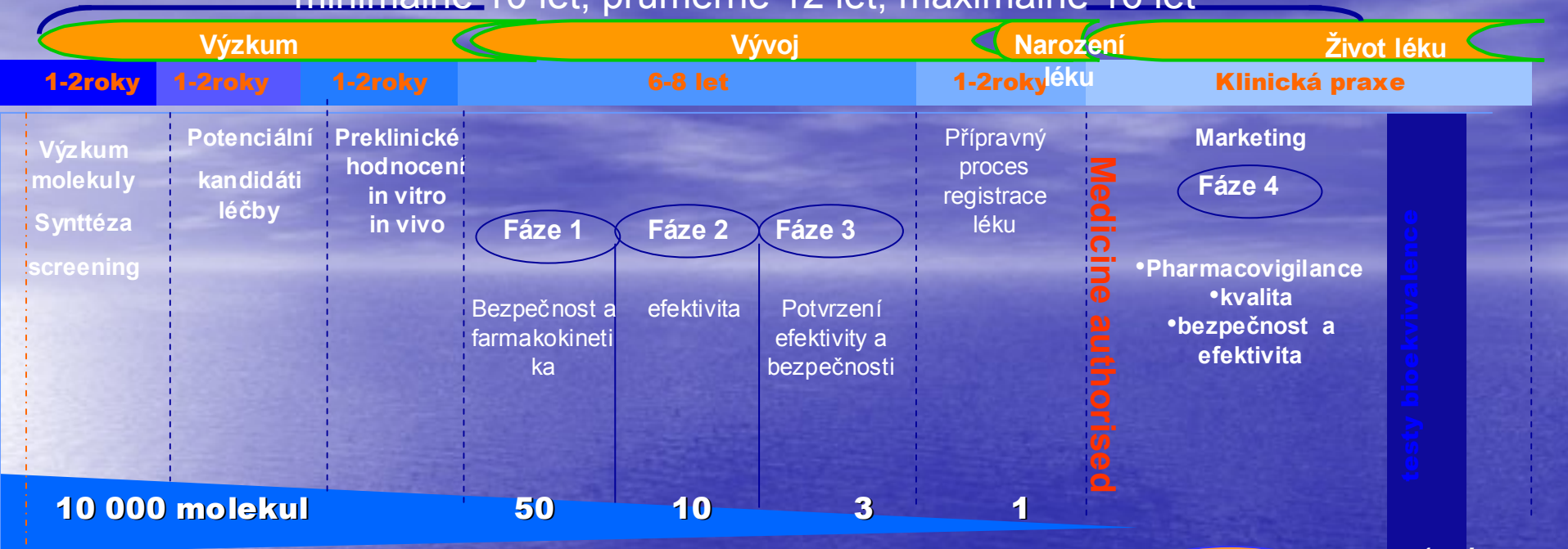
# Chemoterapie - historie

## Aplikace cytotoxických látek –antiproliferační neselektivní

( kolchicin - Dioscorides I.st.před Kristem )

- **dusíkatý yperit , aktinomycin** ( 40 -léta )
- **antimetaboly** ( 60 - léta )
- **antracykliny, platinové deriváty** ( 70 - léta )
- **taxany** ( 90 léta )
- **cílená terapie** ( Herceptin®, inhibitory VEGF)
- **genová terapie**

minimálně 10 let, průměrně 12 let, maximálně 16 let

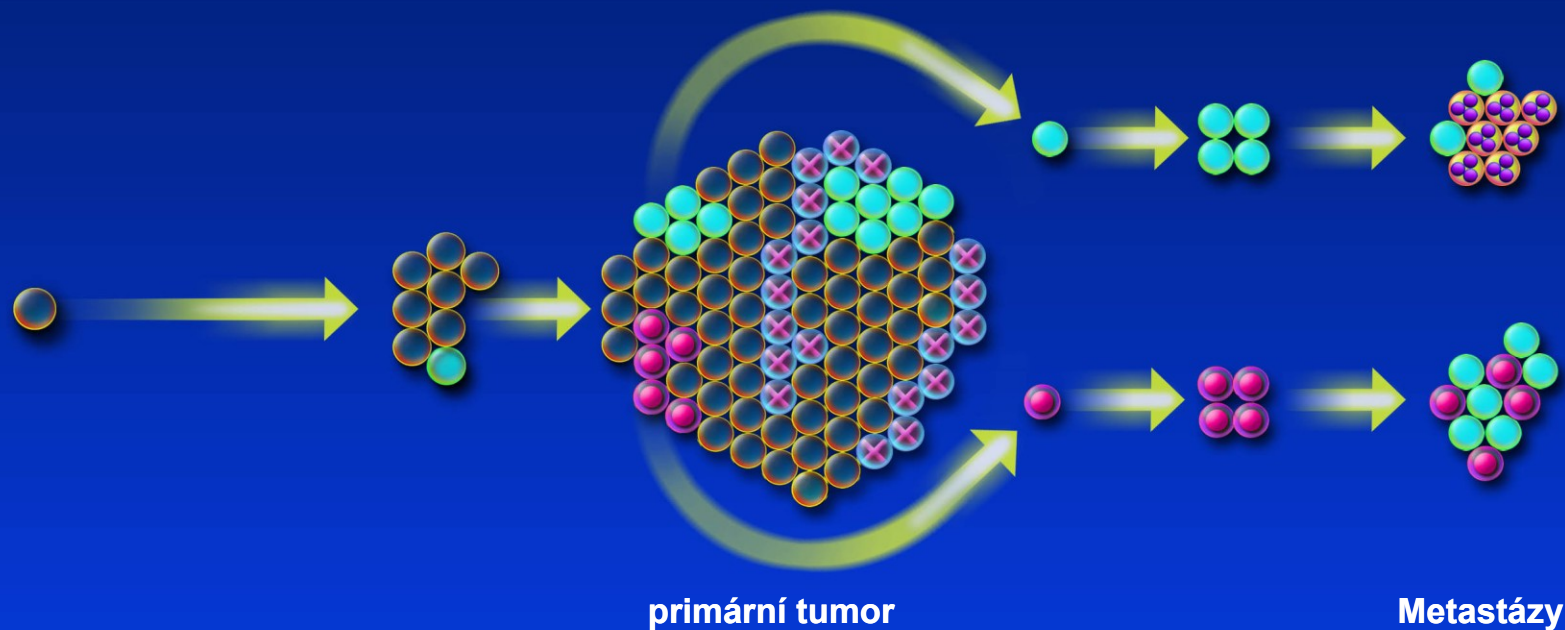




# Chemoterapie

- **systemová terapie**
- **limitující faktor - počet buněk, velikost tumoru, stádium onemocnění, heterogenita**
- **chemosenzitivita/ chemorezistence**
- **celkový stav pacienta, komorbidita**
- **5 % trvalé vyléčení**

# *Heterogenita nádorových buněk*

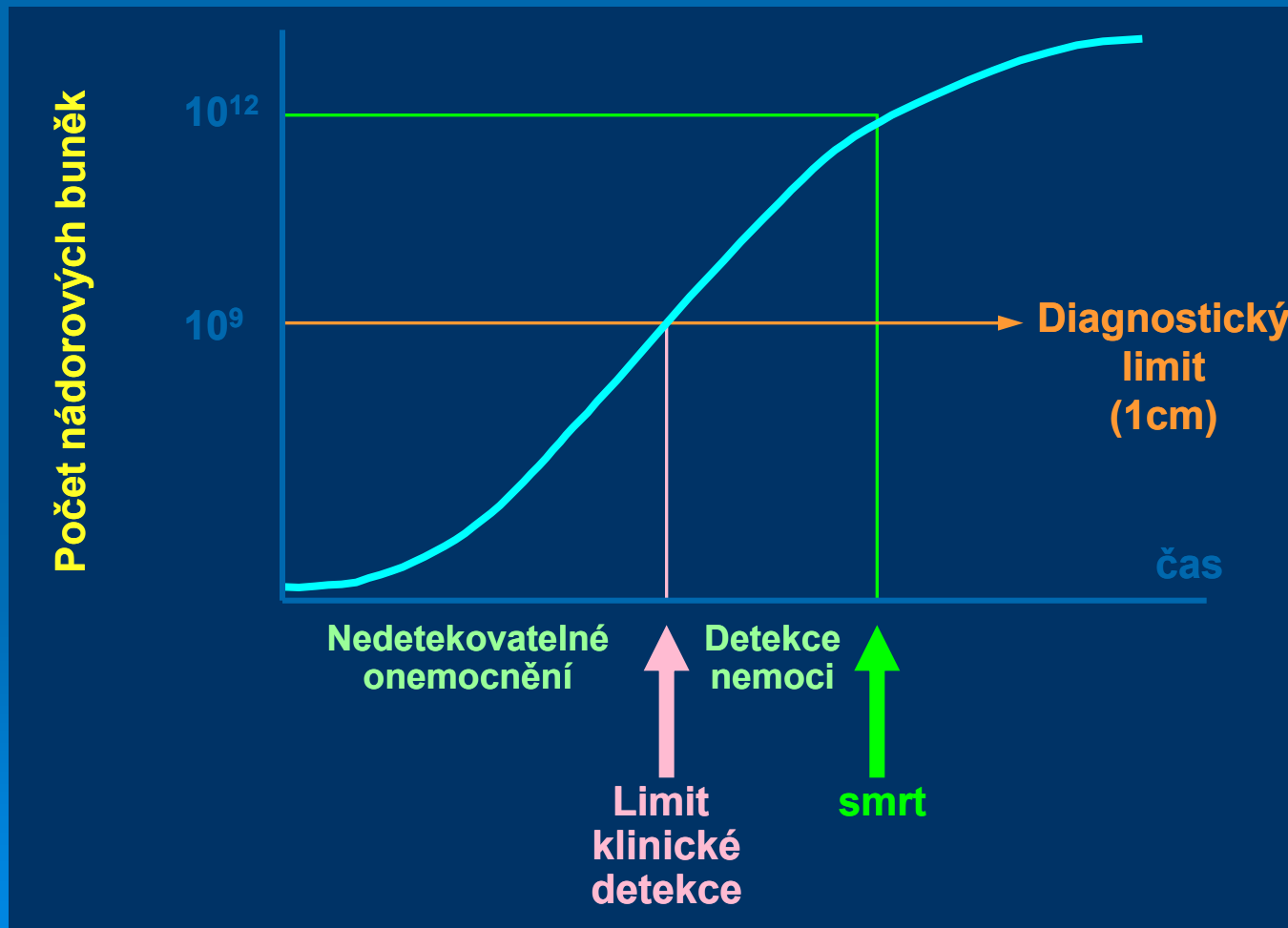


TRANSFORMACE

VÝVOJ TUMORU  
A JEHO PROGRESE

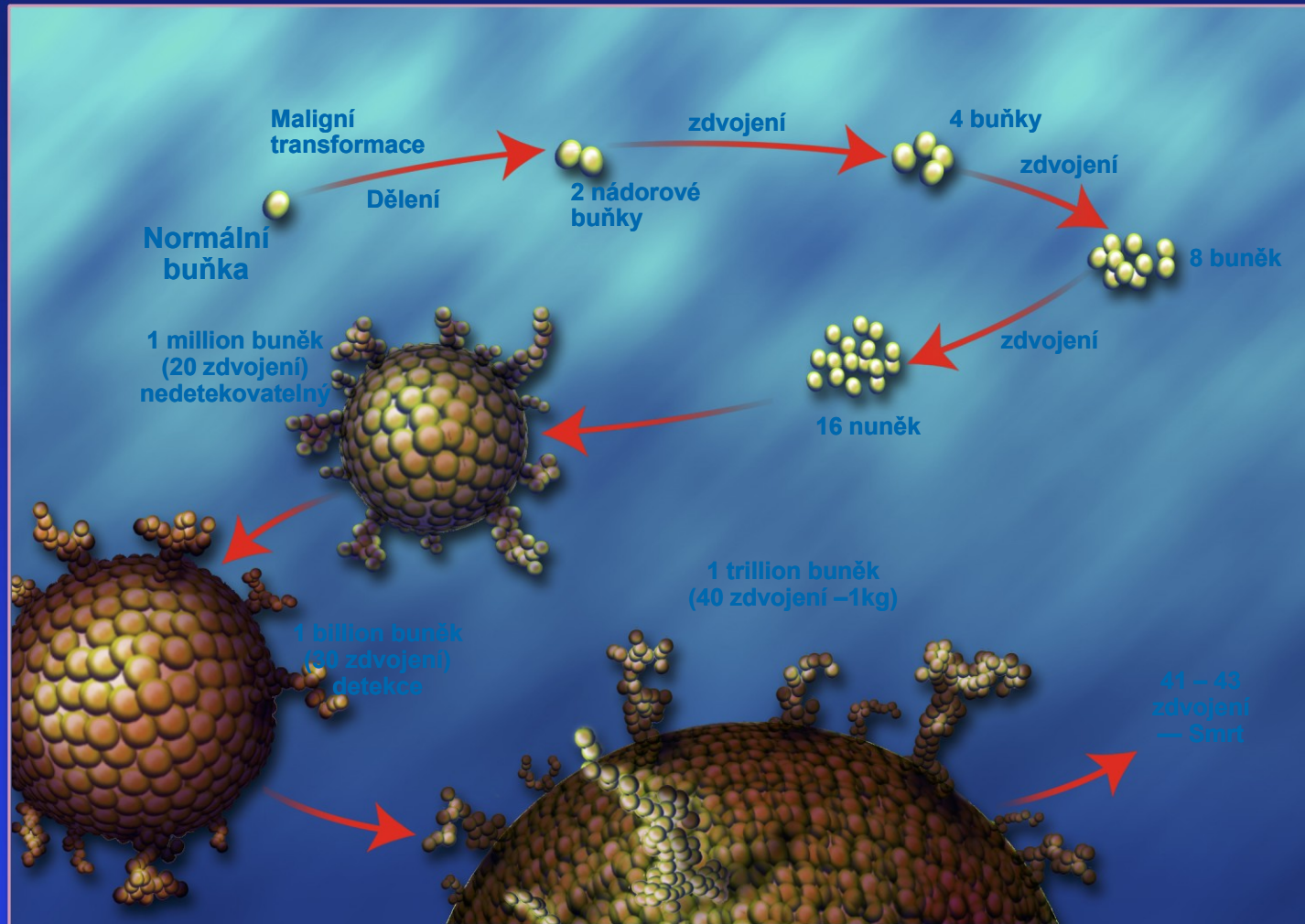
VÝVOJ A  
PROGRESE METASTÁZ

# Počet nádorových buněk – jejich růst a detekce





# Zdvojovací proces



# Citlivost k chemoterapii

M.Hodgkin, NHL,Burkit.l.,testikulární, ovariální  
tumory, choriokarcinom,Wilms.,Ewing,ALL

NHL,Myelom,karcinom prsu,bronchogenní SCLC

ORL , GIT

Grawitz,moč.měchýř,pankreas,bronchogenní  
NSCLC,št.žláza

# Chemoterapie - typ léčby

- kurativní
- paliativní
- symptomatická
- neoadjuvantní
- adjuvantní





# Chemoterapie v kombinaci

- **kombinace s chirurgií**
- předoperační ( neoadjuvantní )
- pooperační ( adjuvantní, paliativní )
- **kombinace s radioterapií**
- neoadjuvantní
- adjuvantní
- sandwich
- konkomitantní chemoradioterapie

# Chemoterapie - aplikační cesty

**Systémová** - perorální, parenterální- i.v. bolus, kontinuálně, i.m., s.c., rektální

**Regionální** - intrakavitální  $CL_{/PA}$  ( intrathékálně, intraperitoneálně, intrapleurálně, intraperikardiálně )

- intraarteriální  $CL_{/Qt(1-E)}$

- intraluminální ( moč. měchýř, střeva)

**Lokální** - zevní aplikace ( Efudix, Miltex )

# Farmakokinetika

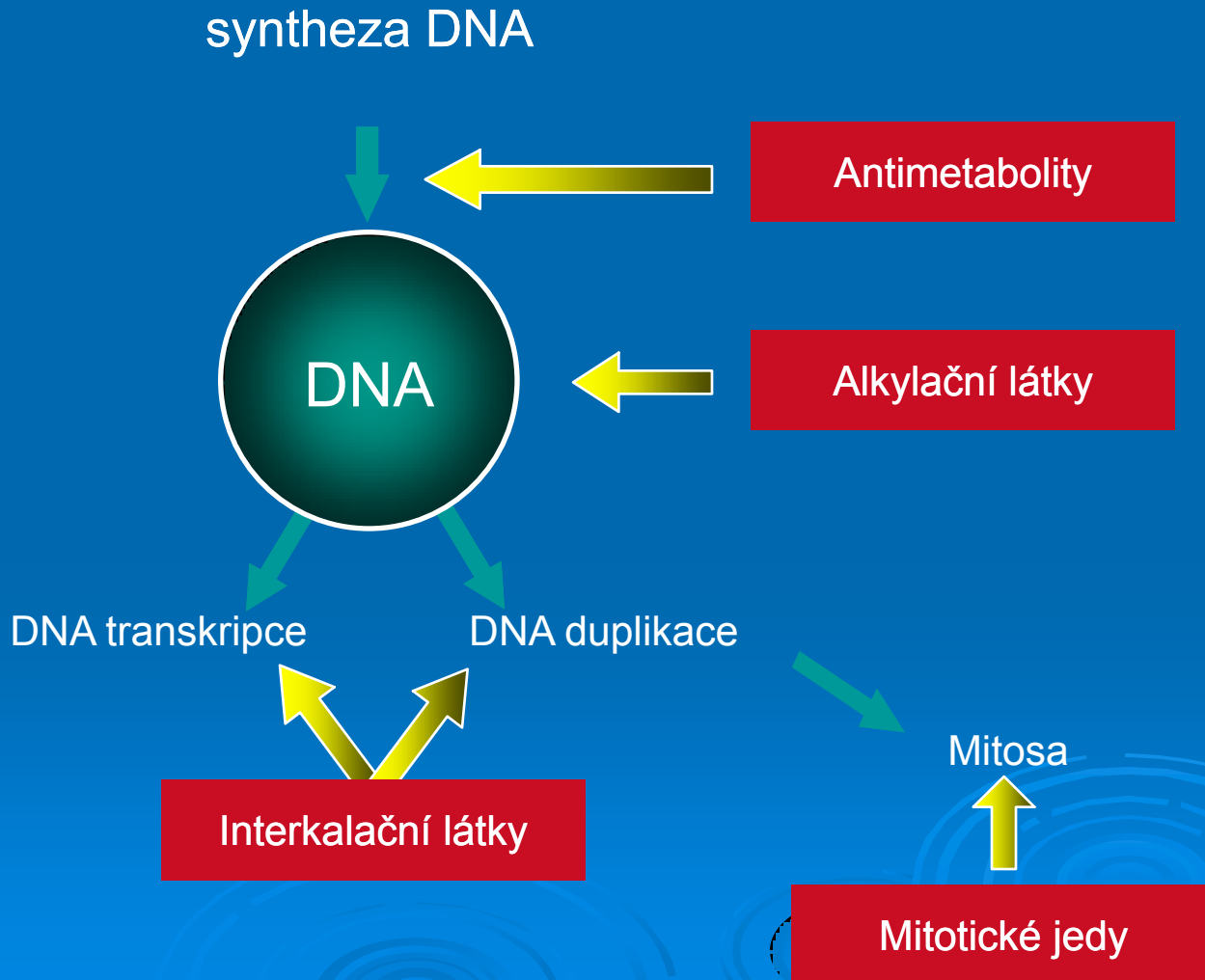
- **Resorpce** ( aplikační cesta, forma, průnik membránami )
- **Distribuce** ( vazba na bílkoviny, krev. elementy )
- **Biotransformace** ( anabolická – antimetabolity , katabolická inaktivace )
- **Vylučování** ( ledviny , játra )



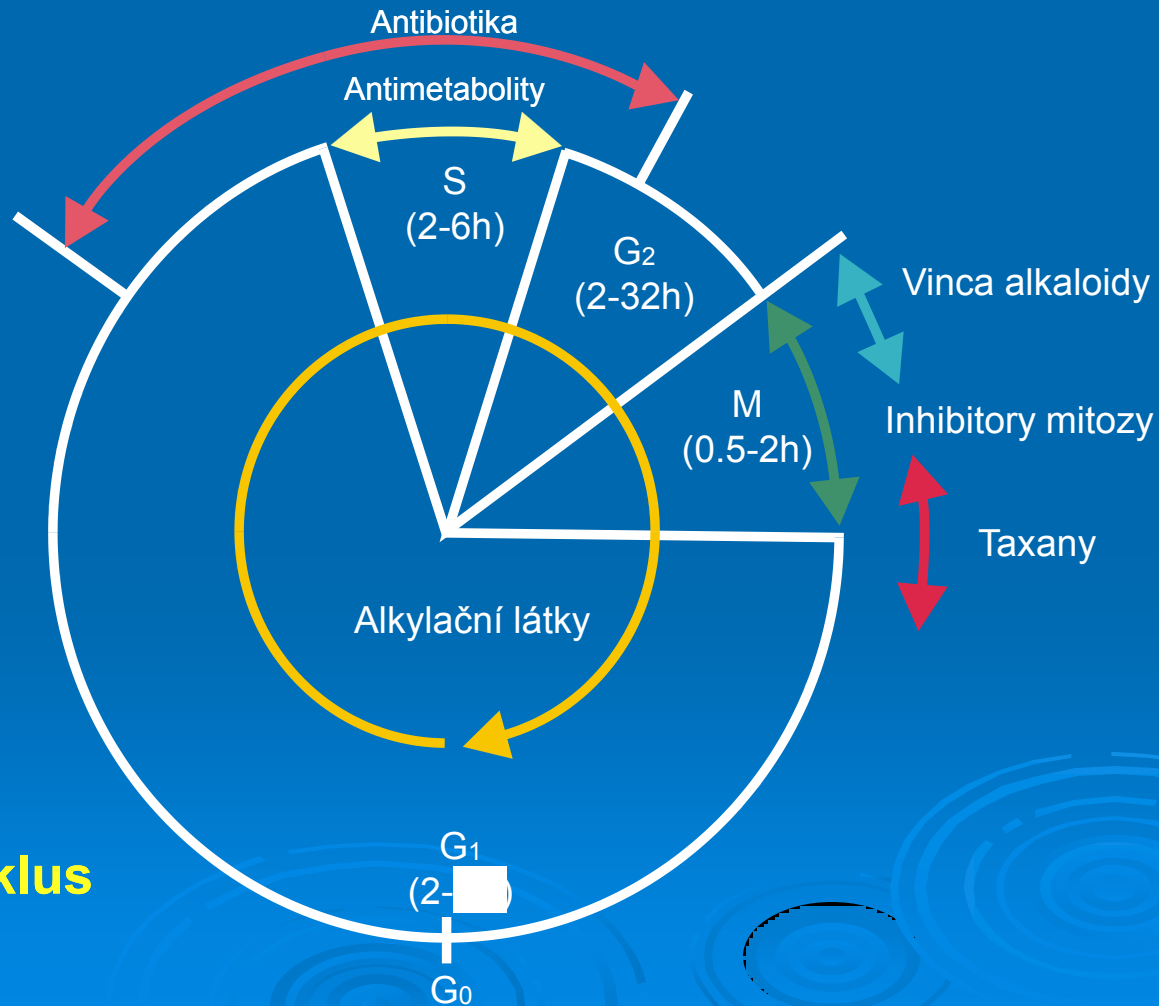
# Mechanismus účinku cytostatik

- **Inhibice syntézy nukleových kyselin**  
( antimetaboly )
- **Poškození struktury nukleových kyselin**  
( alkylace , interkalace, radiomimetický efekt, inhibice topoizomerázy I. a II.)
- **Alterace mikrotubulů**  
( inhibice polymerace, depolymerace)
- **Inhibice proteosyntézy**  
( L asparagináza )
- **Kombinované účinky**
- **Poškození buněčné membrány**

# Mechanismus účinku cytostatik



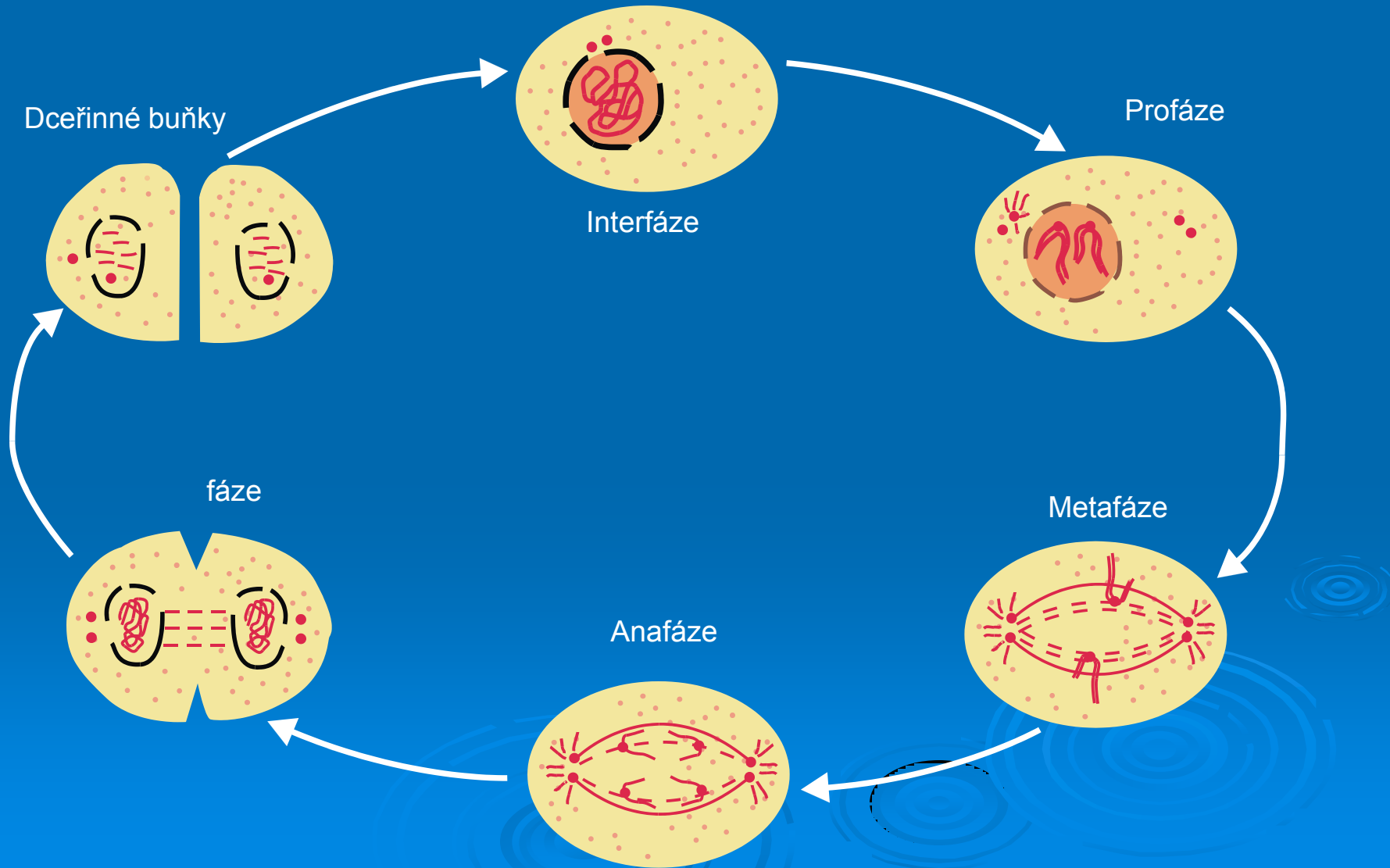
# Mechanismus účinku cytostatik



**buněčný cyklus**



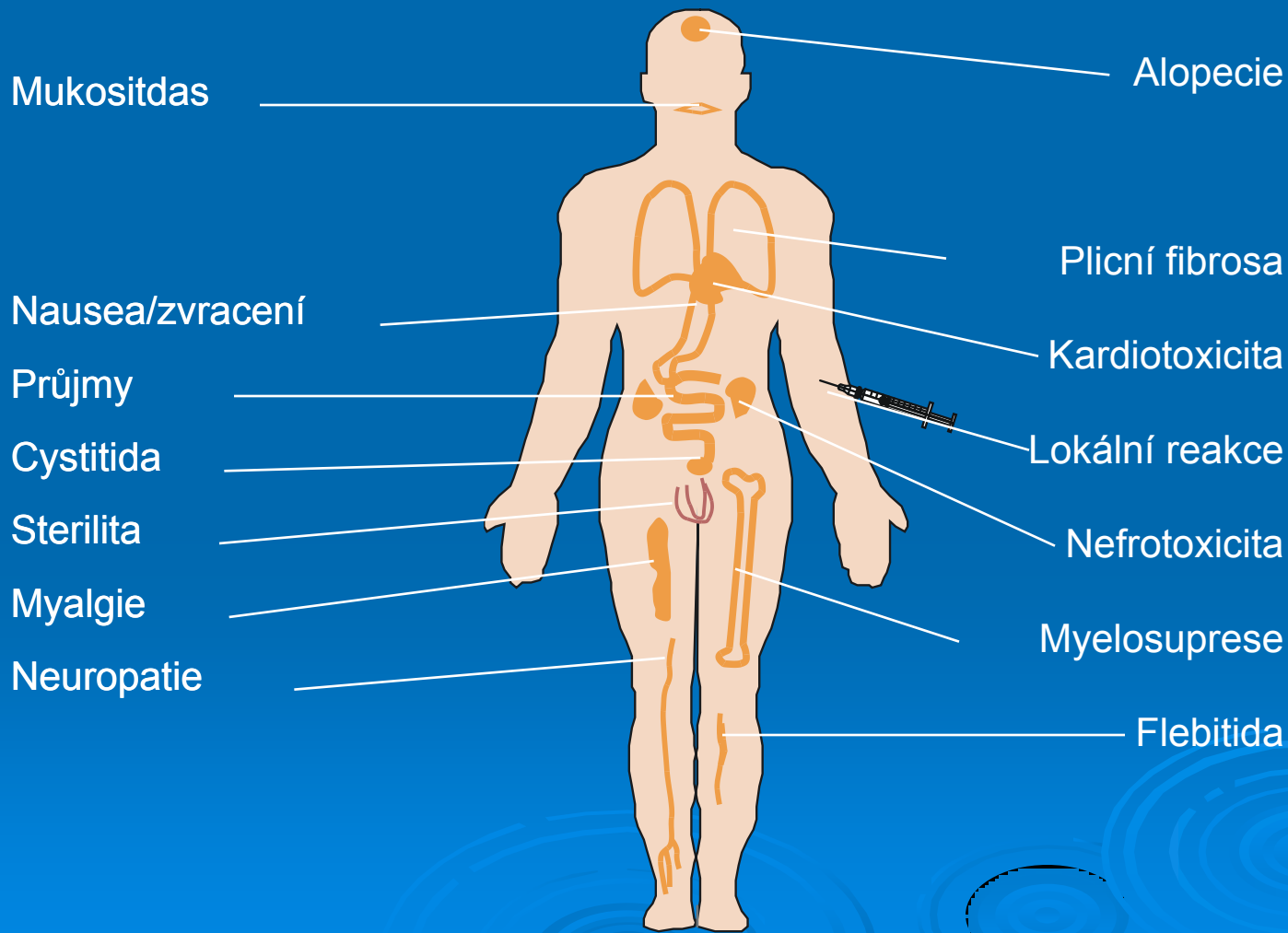
# Mitoza



# Nežádoucí účinky cytostatik

- hematologické
- kožní adnexa a kůže
- GIT
- plicní
- srdeční
- močový systém
- gonády
- imunitní reakce
- **bezprostřední** (hodiny-dny: alergické, GIT )
- **časné** ( dny- týdny : hematologické, stomatitidy )
- **oddálené** ( týdny-měsíce : plic.fibroza, kardiotoxicita, neuro-, nefro-, hepatopatie)
- **pozdní** ( měsíce- roky : sterilita, cirhoza, sekundární malignity, katarakta)

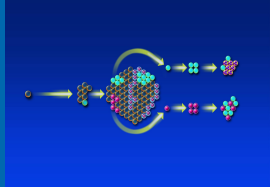
# Nežádoucí účinky cytostatik



# Podpůrná léčba během chemoterapie

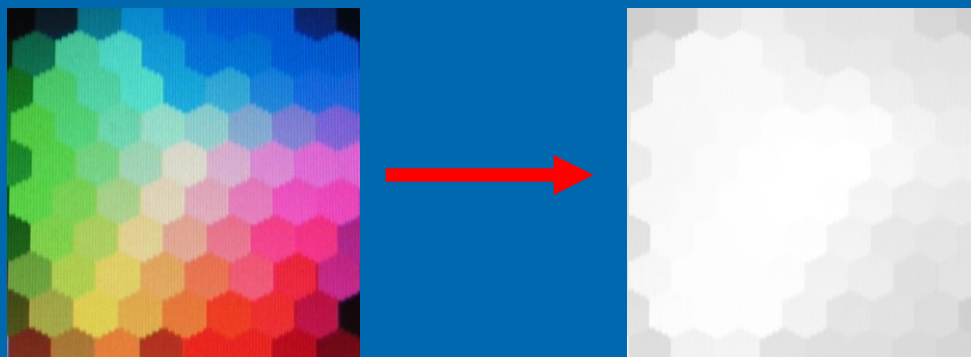
- hematologické
- infekční
- gastrointestinální
- antidota  
( mesnum -Uromitexan,  
calcium folinát-Leukovorin,  
natrium thiosulfát- Devenan,  
amifostin-Ethyol )
- kardioprotektiva  
( dexrazoxan-Cardioxan )





# Příčiny selhávání chemoterapie

- **heterogenita nádoru** (velikost nádoru )



- **genetická instabilita**  
(rezistence -přirozená, získaná- MDR )



# Ovlivnění efektivity chemoterapie

- **dávkování** ( dávka, intenzita dávky, vysokodávkovaná chemoterapie )

## ESKALACE DÁVKY

□... □ ... □   □... □ ... □

## DOSE DENSE režimy

□... □ ... □   □. □. □

## DOSE INTENSIVE režimy

□... □ ... □   □.□. □

- **načasování chemoterapie - timing**



# Ovlivnění efektivity chemoterapie

## ➤ Timing

## ➤ Dávkování

### STANDARD DOSE

□... □ ... □

50mg/m<sup>2</sup> q. 3 weeks

### DOSE ESCALATION

□... □ ... □

□... □ ... □

75mg/m<sup>2</sup> q. 3 weeks

### DOSE DENSE

□... □ ... □

□. □. □

50mg/m<sup>2</sup> q.2 weeks

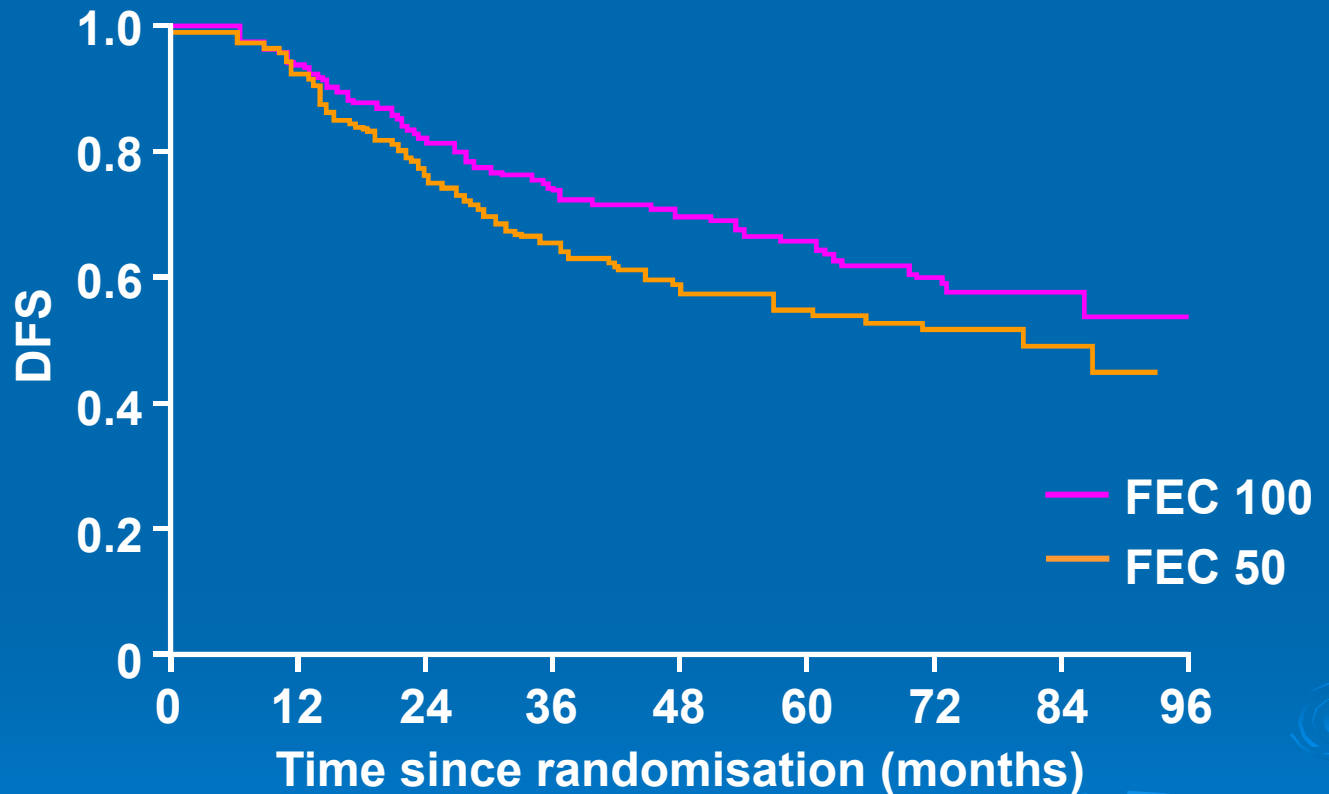
### DOSE INTENSIVE

□... □ ... □

□.□. □

75mg/m<sup>2</sup> q. 2 weeks

# FASG 05: FEC 100 improves DFS compared with FEC 50



FASG = French Adjuvant Study Group;  
 FEC = 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide;  
 DFS = disease free survival

Number of patients at risk

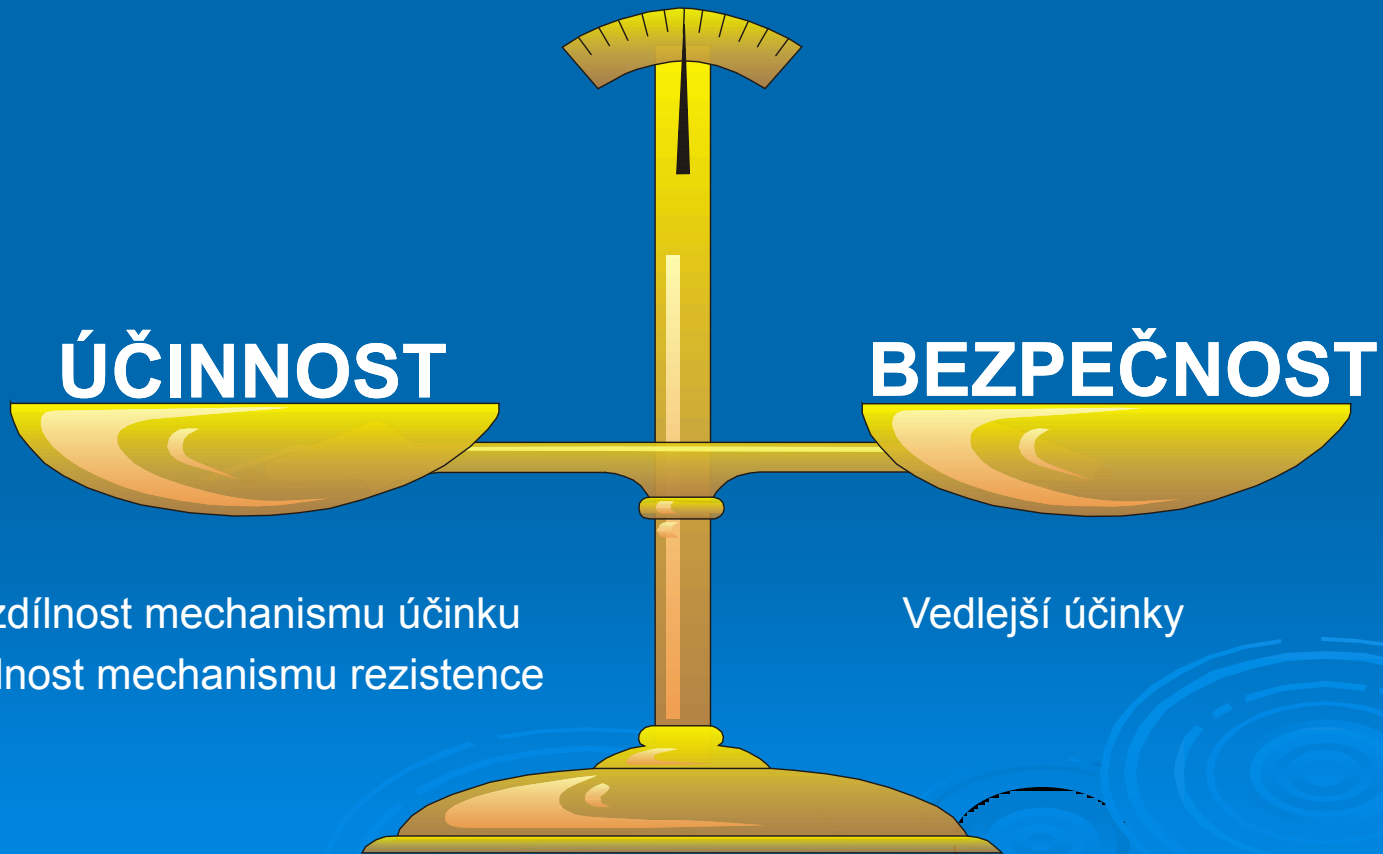
6 FEC 50	248	204	169	143	104	51	17
6 FEC 100	248	215	194	171	126	63	23

The French Adjuvant Study Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:602-611.



# Zásady aplikace chemoterapie

## ZVÝŠENÍ EFEKTIVITY

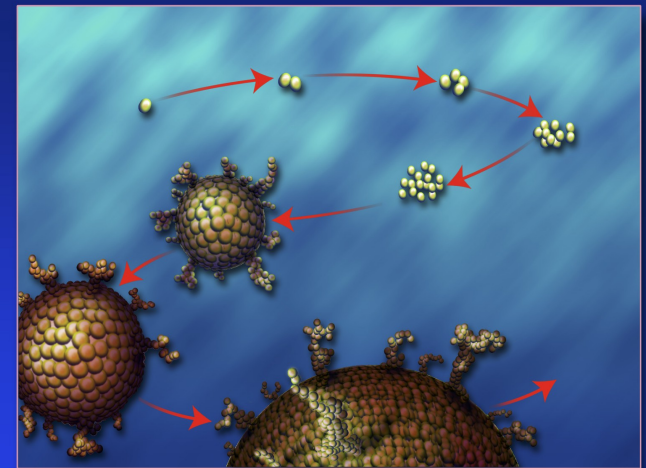
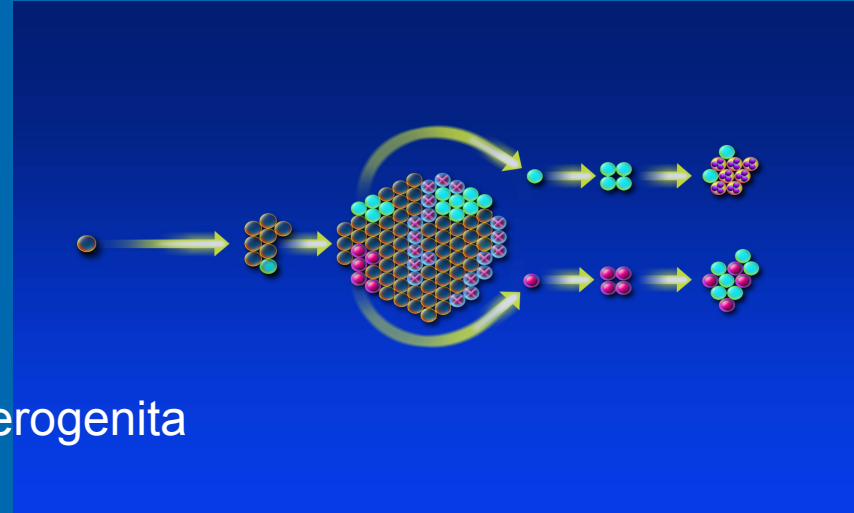
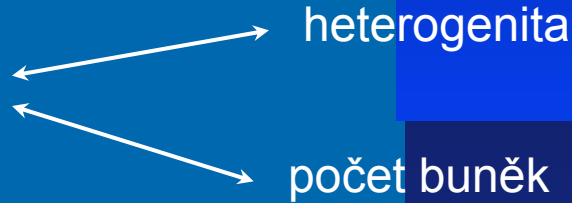


# Zásady aplikace chemoterapie

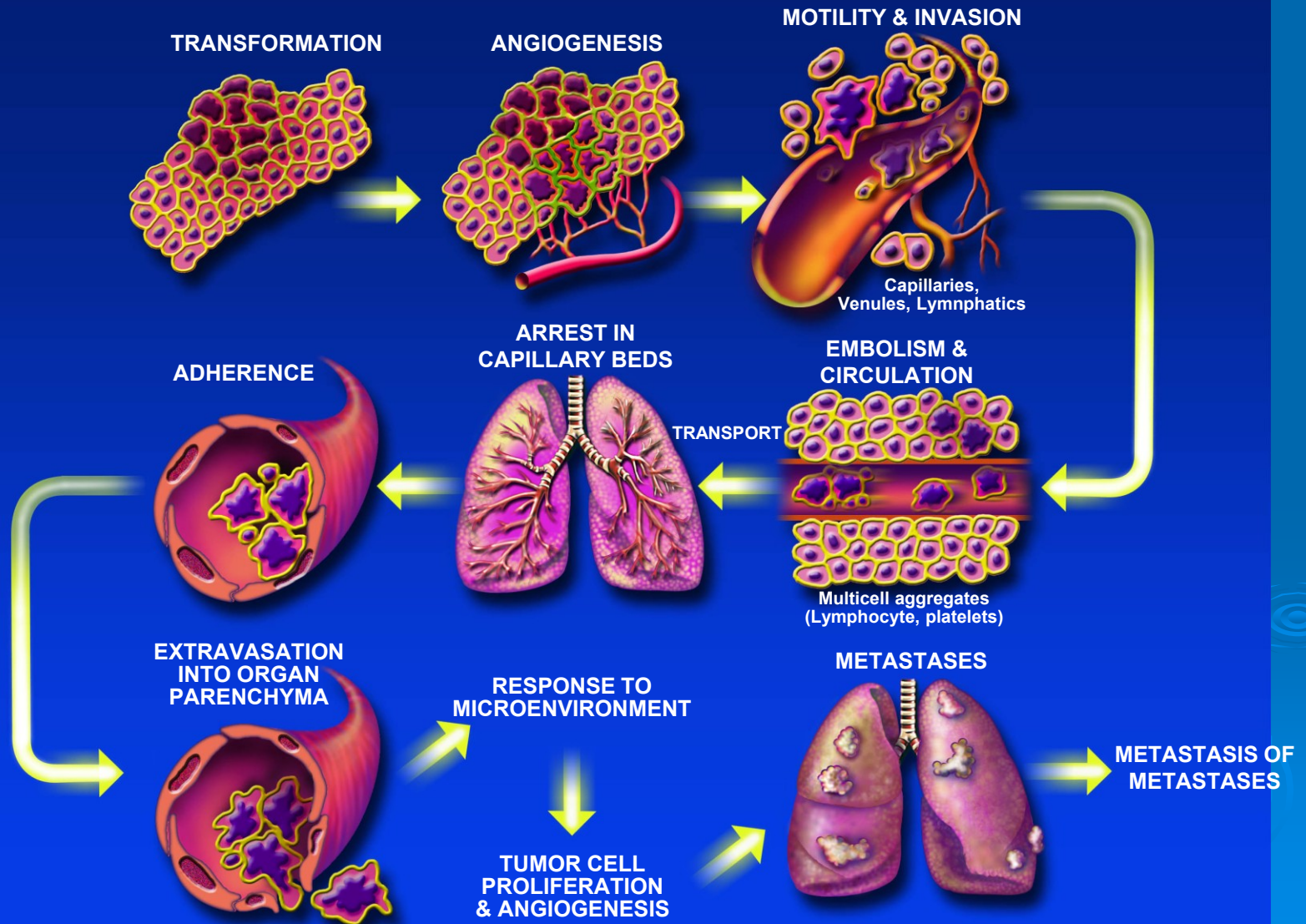
- multimodální terapie
- vhodnost chemoterapie
- timing
- dávkování
- kombinace cytostatik
- podpůrná terapie
- důsledná kontrola pacientů
- léčba po dosažení CR
- alternativní kombinace při ztrátě citlivosti

# Proč je chemoterapie neefektivní ?

chemorezistence



# Proč je chemoterapie neefektivní ?





Co nyní ?

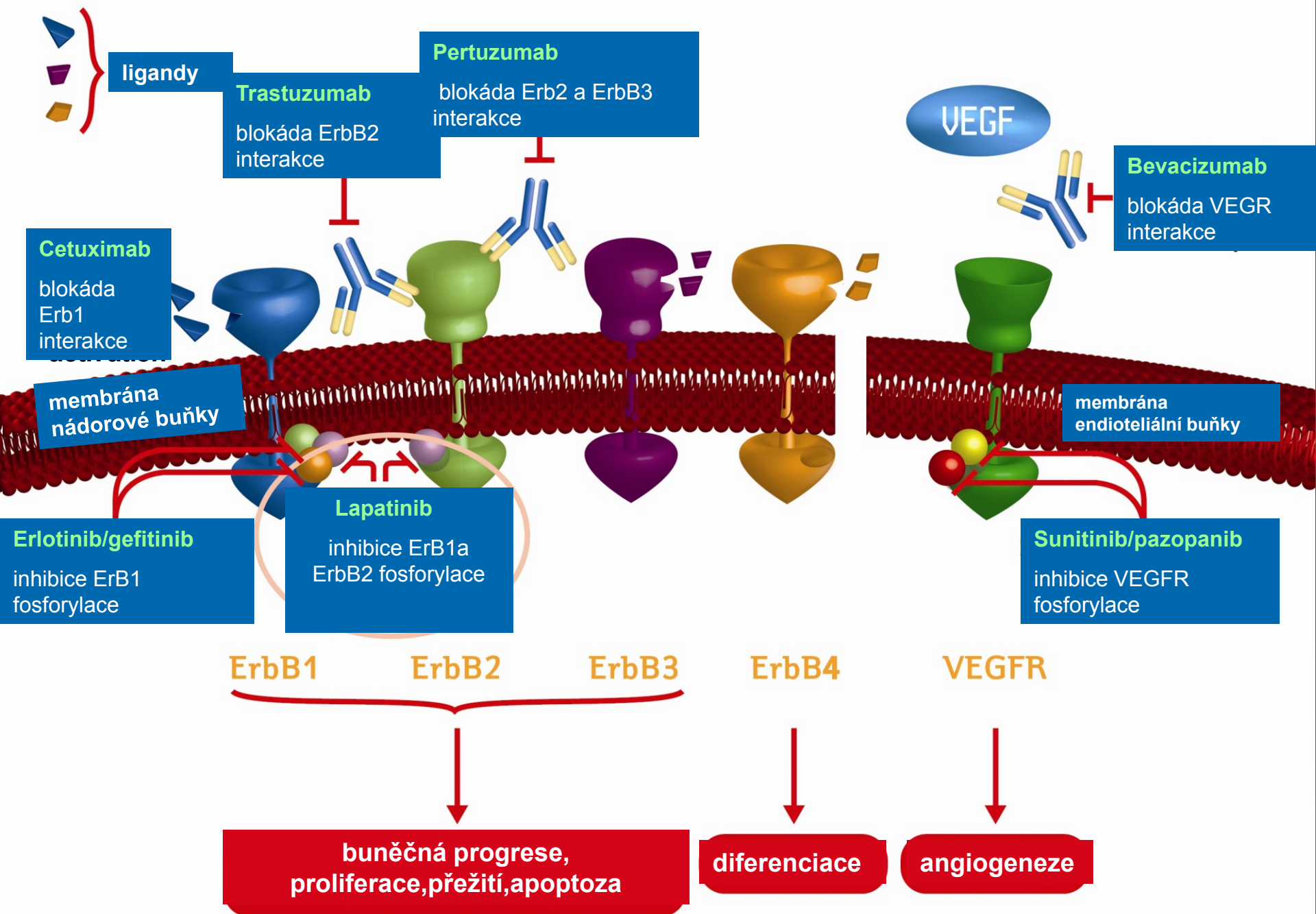


Cílená léčba

# Cílená ( biologická ) léčba

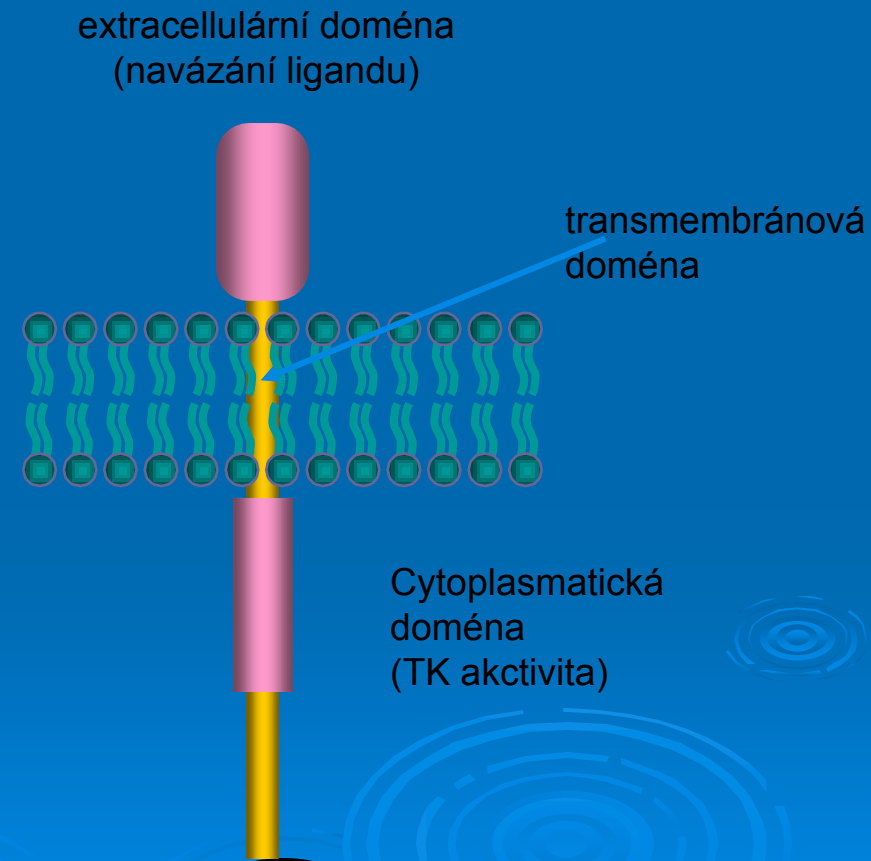
*bez viditelného terče nelze zasáhnout cíl*

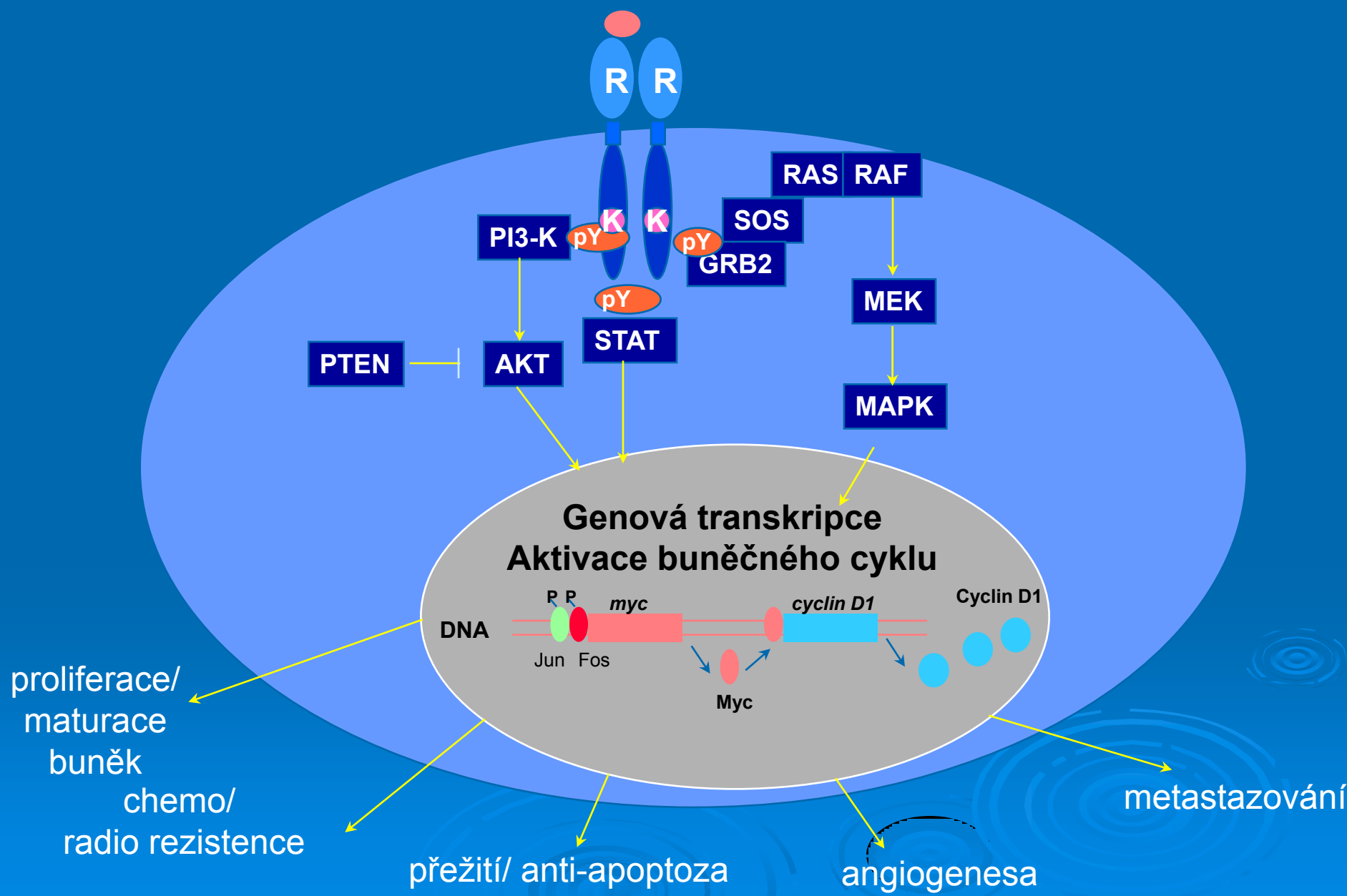
- epidermal grow factor receptors EGFR
- vascular endothelial grow factor receptors VEGFr



# ErbB Tyrosin Kinásové receptory

- ErbB-1 (EGFR/HER1)
- ErbB-2 (HER2)
- ErbB-3 (HER3)
- ErbB-4 (HER4)





proliferace/  
maturace  
buněk  
chemo/  
radio rezistence

přežití/ anti-apoptóza

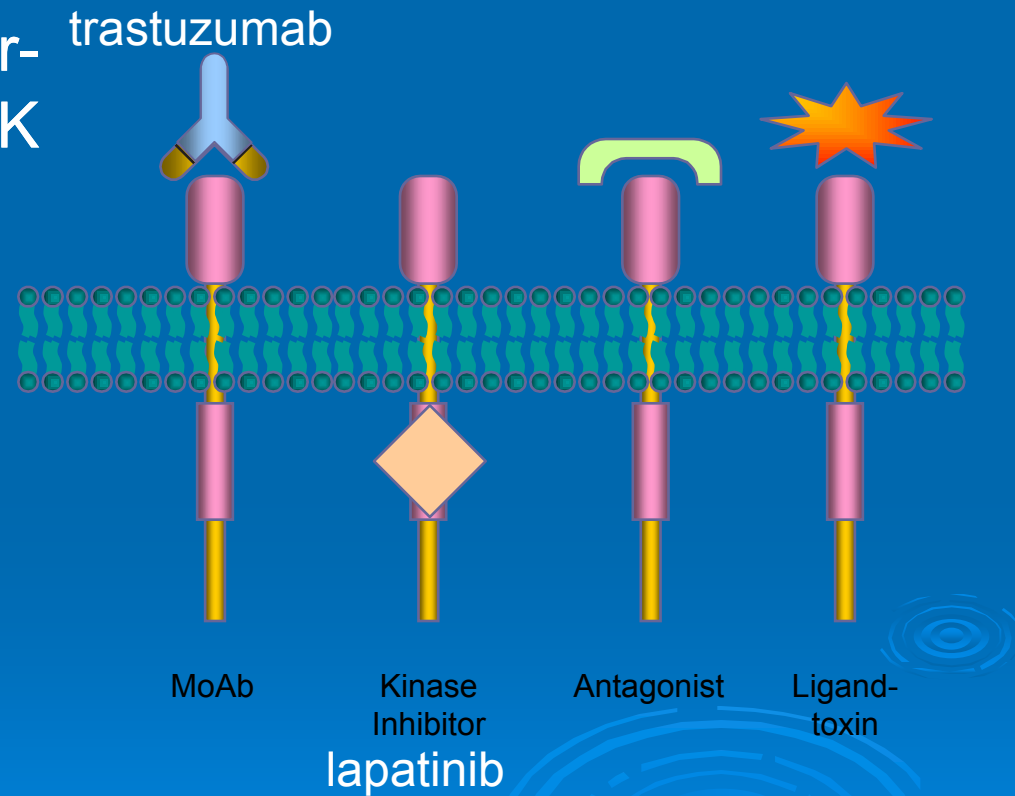
angiogenesa

metastazování



# Strategie inhibice ErbB

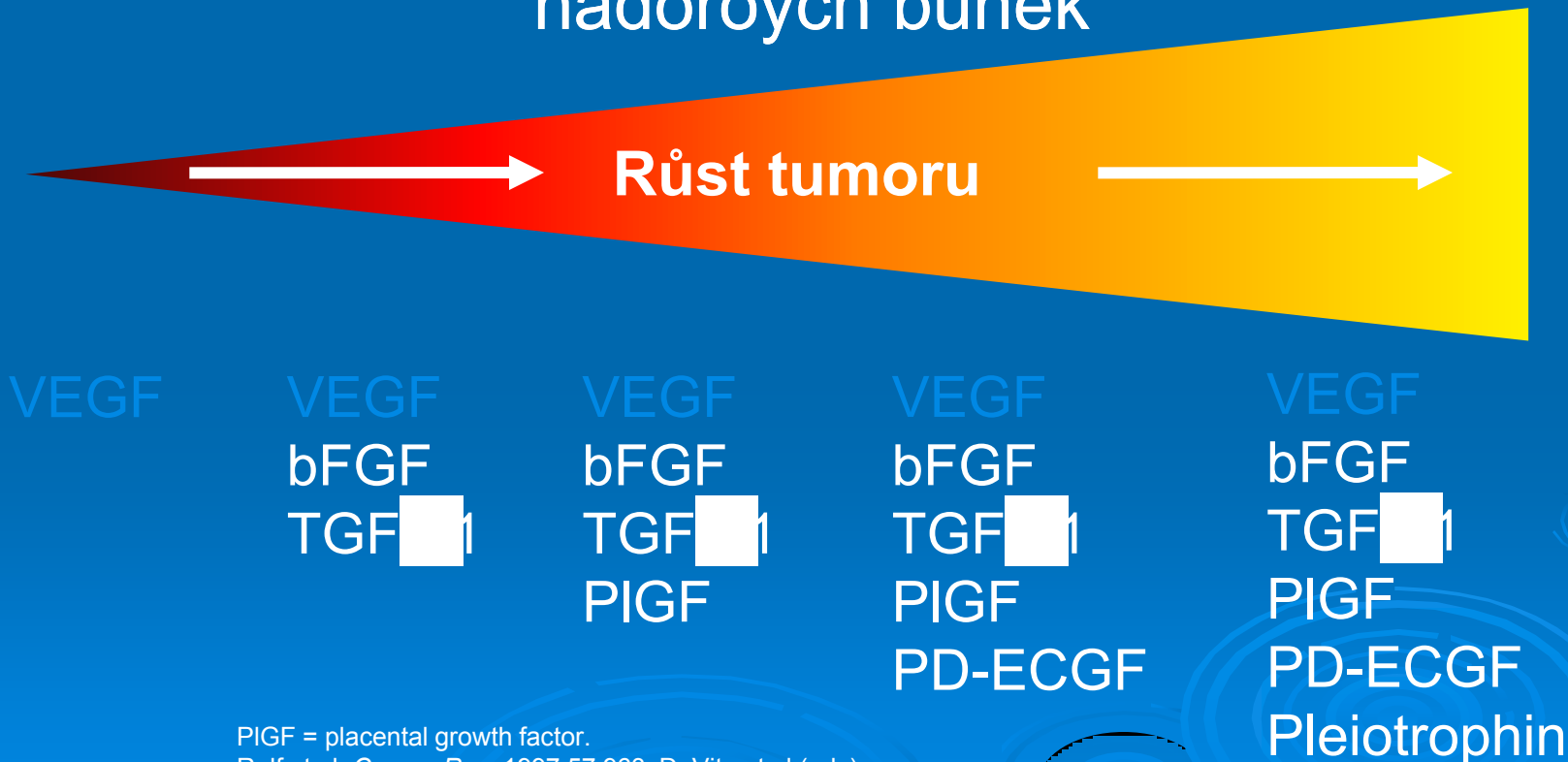
- MoAbs –monoklonální protilátky blokují receptor-extracelulární doména TK
- TK inhibitory-malé molekuly (intracelulární doména )
- Konmpetitivné receptoroví antagonisté
- Toxiny -Ligandů





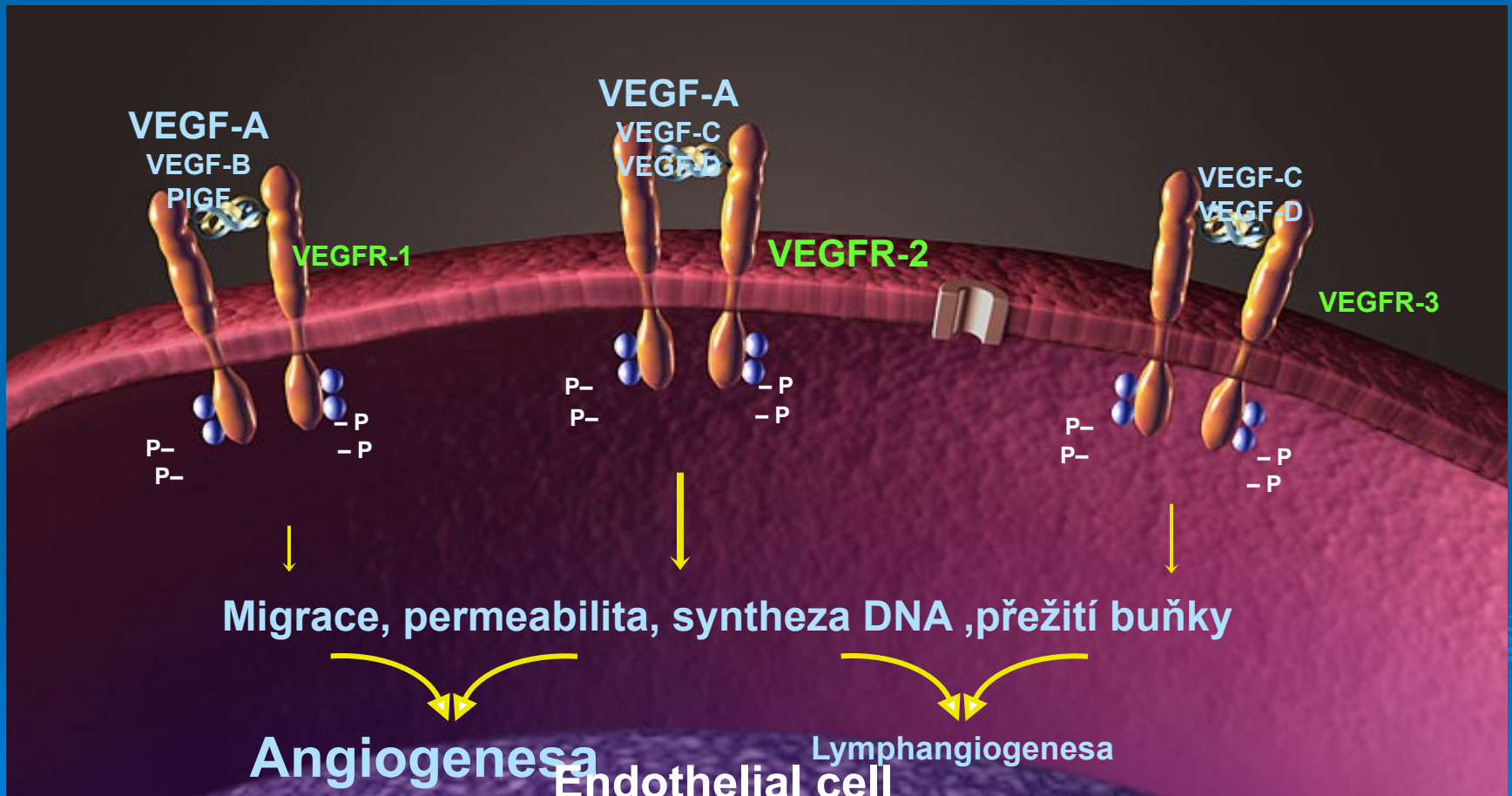
# Exprese Angiogeního faktoru u karcinomu prsu

VEGF je exprimován během celého života nádorových buněk



PIGF = placental growth factor.  
Relf et al. *Cancer Res.* 1997;57:963; DeVita et al (eds).  
*Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 7th ed. 2005.

# VEGF receptor

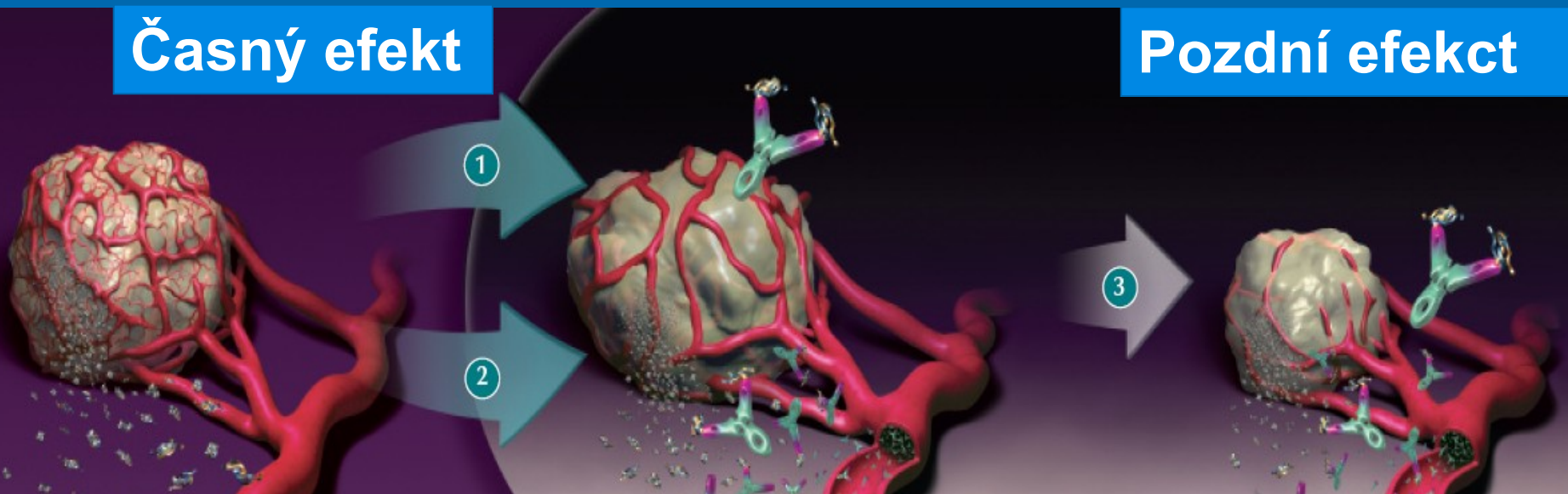


VEGFR = VEGF receptor

# Bevacizumab - Three Proposed Mechanisms of Action

Časný efekt

Pozdní efekct



① Regrese

② Normalizace

③ Inhibice