

Podstawy chemioterapii nowotworów

Oddział Chemioterapii
Kliniki Onkologii Akademii Medycznej w
Poznaniu

Podstawowe terminy

- Tempo wzrostu masy nowotworowej zależy od: czasu trwania cyklu komórkowego, frakcji wzrostowej i współczynnika utraty komórkowej
- **Czas podwojenia masy nowotworu-** miara tempa wzrostu populacji komórek nowotworowych, zależny od długości cyklu komórkowego
- **Frakcja wzrostowa** (GF) – stosunek liczby komórek aktywnych w cyklu komórkowym do całkowitej liczby komórek nowotworowych
- **Współczynnik utraty komórkowej-** stosunek liczby komórek ubywających do liczby komórek nowo powstających

Cykl komórkowy

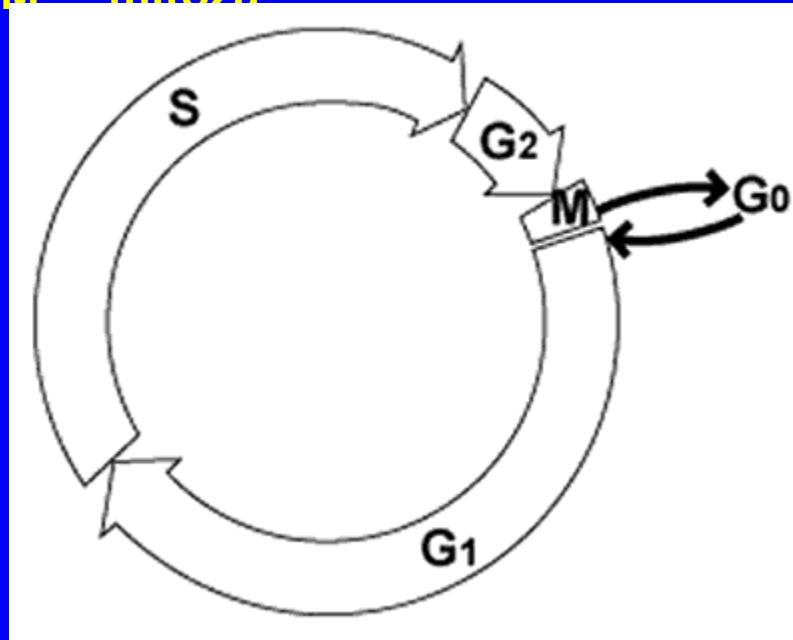
G_0 = faza spoczynkowa

G_1 = synteza białek i RNA

S = synteza DNA

G_2 = synteza białek i budowanie aparatu mitotycznego

M = mitoza



SKUTECZNOŚĆ CHEMIOTERAPII
OPIERA SIĘ NA RÓŻNICY
DZIAŁANIA CYTOSTATYKÓW NA
TKANKI PRAWIDŁOWE I TKANKI
NOWOTWOROWE
WYNIKAJĄCEJ Z ICH
RÓŻNEJ KINETYKI WZROSTU

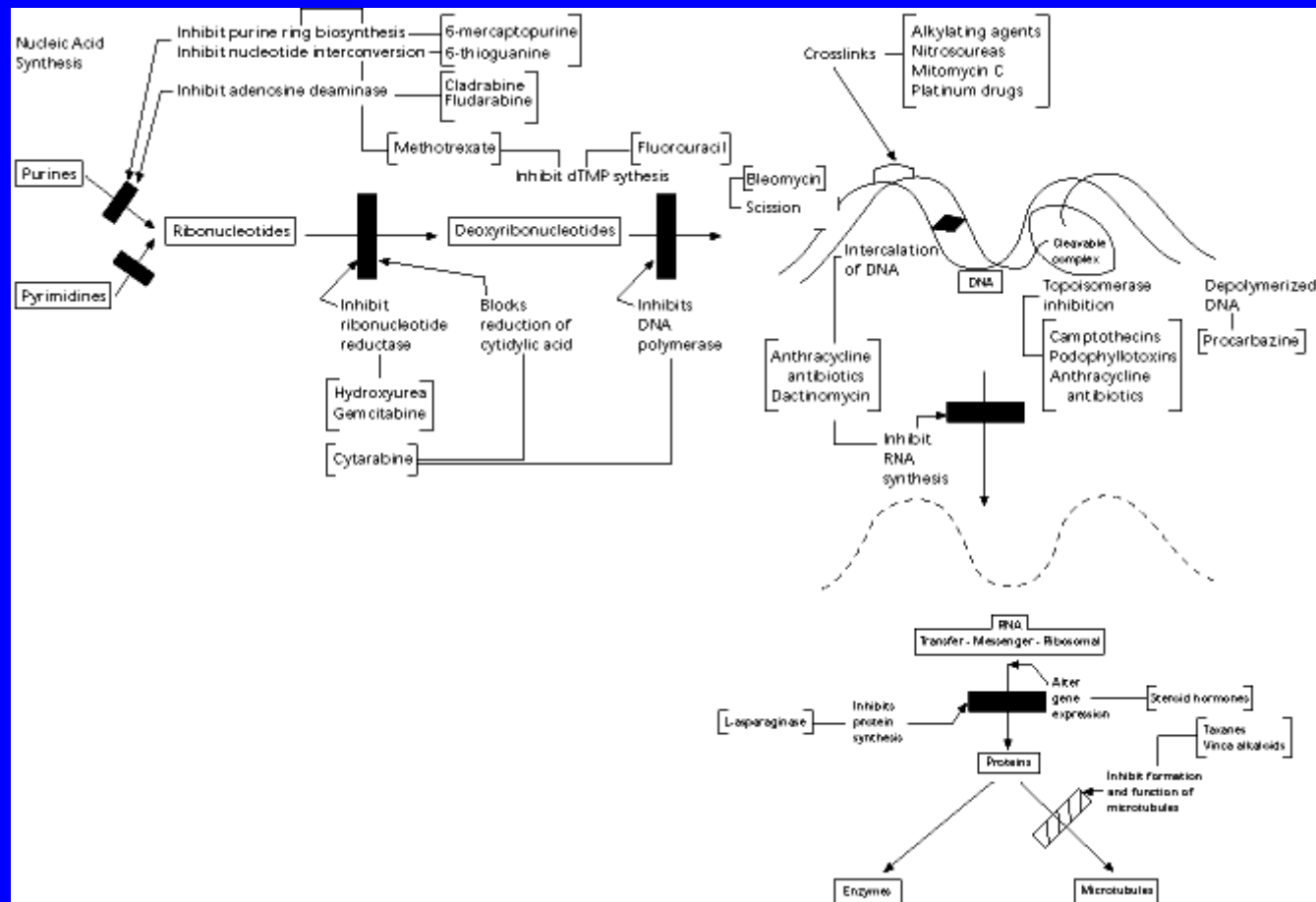
Wnioski sformułowane przez Skippera na podstawie wyników badań nad wpływem cytostatyków na komórki białaczki mysiej

- Odsetek komórek niszczonych przez pojedynczą dawkę cytostatyków jest stały
- Odsetek komórek niszczonych jest wprost proporcjonalny do jednorazowej dawki cystostatku
- Jednorazowa dawka cytostatyku nie powoduje w pozostałej populacji komórek nowotworowych zmiany ich czasu podwojenia

Podział cytostatyków

Zależne od fazy cyklu komórkowego	Niezależne od fazy cyklu komórkowego
Faza S -antymetabolity: arabinozyd cytozyny, fluorouracyl, merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina, prokarbazyna	Leki alkilujące: nitrogranulogen, chlorambucyl, cyklofosfamid, ifosfamid
Faza M -alkaloidy barwinka: winkrystyna, winblastyna, winorelbina -pochodne kolchicyny -podofilotoksyny: etopozyd, tenipozyd -taksany: paklitaksel, docetaksel	Antybiotyki przeciwnowotworowe: daktynomycyna, doksorubicyna, epirubicyna, daunorubicyna
Faza G2 Bleomycyna	Pochodne nitrozomocznika semustyna, karmustyna, lomustyna, fotemustyna
Faza G1 asparaginaza	Leki różne: cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna, dakarbazyna

Mechanizmy działania leków cytostatycznych



Teoretyczne podstawy chemioterapii nowotworów

Przewaga leczenia z przerwami nad stosowaniem ciągłym cytostatyków

- skuteczniej wykorzystuje różnicę między działaniem leków na tkanki zdrowe a nowotworowe, wynikającą z różnej kinetyki wzrostu
- mniejsza toksyczność leczenia
- możliwość podawania jednorazowych dużych dawek leków
- sprawniejsza regeneracja układu immunologicznego

Teoretyczne podstawy chemioterapii nowotworów cd

Przewaga skuteczności schematów wielolekowych nad monoterapią

Zasady konstruowania schematów wielolekowych

- 4. wszystkie leki zastosowane w schemacie muszą być skuteczne w monoterapii**
- 5. leki muszą wykazywać działanie synergistyczne**
- 6. leki powinny niszczyć komórkę nowotworową na drodze różnych mechanizmów i nie wywoływać oporności krzyżowej**
- 7. działania toksyczne leków nie powinny się nakładać w czasie i dotyczyć tych samych narządów**

Drogi podawania leków cytostatycznych

- infuzje **dożylnie** - podawania leków do żył obwodowych bądź centralnych po zainstalowaniu cewnika typu PORT
- podawanie **doustne**- stosowane w schematach leczenia zakładających długi okres trwania cyklu leczniczego
- leczenie **dotęnicze** – np. podawanie leku do tętnic wątrobowych w przypadku leczenia przerzutów do wątroby
- **perfuzja** z zastosowaniem oksygenatora często w warunkach hipertermii np. w leczeniu przerzutów „in transit” do tkanek miękkich kończyn w przebiegu czerniaka złośliwego
- leczenie **dokanałowe** przy zajęciu opon mózgowo-rdzeniowych
- chemioterapia **dojamowa** (jama opłucnej, jama otrzewnowa)

Wskazania do stosowania cytostatyków

- chemioterapia jako **radikalne** leczenie wyłączone
- chemioterapia jako leczenie **uzupełniające** inne metody leczenia onkologicznego stosowane z założeniem radykalnym
- chemioterapia jako leczenie **poprzedzające** inne metody leczenia onkologicznego stosowane z założeniem radykalnym
- chemioterapia stosowana **jednocześnie** z innymi metodami leczenia przeciwnowotworowego
- chemioterapia jako postępowanie **paliatywne**

Chemioterapia jako radykalne leczenie wyłączone

- stosowana w nowotworach chemiowrażliwych i chemiowyleczalnych
- potencjalny cel - nowotwory o wysokiej frakcji wzrostowej
- standard w leczeniu ostrych białaczek, chłoniaków o przebiegu agresywnym i burzliwym, niektórych nowotworach wieku dziecięcego, niektórych nowotworów zarodkowych np chorioncarcinoma

Chemioterapia jako leczenie uzupełniające

- najczęściej stosowana po radykalnym zabiegu operacyjnym
- cel- zniszczenie ewentualnych mikroprzerzutów
- ryzyko istnienia mikroprzerzutów oceniane na podstawie analizy czynników rokowniczych swoistych dla każdego rodzaju nowotworu
- potwierdzona skuteczność w postaci wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby i czasu całkowitego przeżycia w leczeniu: raka piersi, jelita grubego, niektórych nowotworów wieku dziecięcego, mięsaka kostnopochodnego, raka jajnika, nowotworów zarodkowych

Chemioterapia poprzedzające inne metody radykalnego leczenia onkologicznego

- leczenie przedoperacyjne-indukcyjne w przypadku nowotworów chemicznie wrażliwych w zaawansowaniu lokoregionalnym nie gwarantującym radykalizmu zabiegu operacyjnego („uoperacyjnienie” nowotworu)
- jako leczenie systemowe zastosowane w pierwszym etapie również zmniejsza ryzyko rozsiewu choroby niszcząc ewentualne mikroprzerzuty
- pozwala ocenić obiektywnie skuteczność leczenia poprzez dokładną analizę histopatologiczną materiału pooperacyjnego uwzględniającą stopień martwicy lub uszkodzenia komórek nowotworowych

Chemioterapia stosowana jednocześnie z innymi metodami leczenia przeciwnowotworowego

- najczęściej w skojarzeniu z radykalną radioterapią
- działanie radiouczulające cytostatyku zwiększające odsetek i stopień uszkodzenia komórek nowotworowych pod wpływem promieniowania jonizującego
- działanie systemowe leku zmniejszające ryzyko rozsiewu nowotworu
- działanie synchronizujące komórki nowotworowe w cyklu komórkowym- wprowadzenie większego odsetka komórek guza w fazę cyklu, w której komórki nowotworowe są najbardziej wrażliwe na uszkodzenie przez promieniowanie jonizujące
- przykłady zastosowania: lokoregionalnie zaawansowane raki płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi, rak płaskonabłonkowy odbytu

Chemioterapia jako leczenie paliatywne

- stosowana w przypadkach rozsianej choroby nowotworowej
- cel: zlikwidowanie dolegliwości związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową = poprawa jakości życia chorych nieuleczalnych
- w niektórych nowotworach pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia całkowitego

Hormonoterapia nowotworów

- hormony jako czynnik warunkujący prawidłowy rozwój i funkcjonowanie tkanek i narządów
- czynnik etiologiczny wielu często występujących nowotworów np. rak piersi, trzonu macicy, prostaty, tarczycy
- hormony- promowanie podziałów komórkowych a tylko w trakcie aktywności podziałowej może dochodzić do procesów mutagennych
- substancje hamujące progresję nowotworów wywodzących się z tkanek hormonozależnych

Formy hormonoterapii

- hormonoterapia ablacyjna
- hormonoterapia addytywna
- hormonoterapia konkurencyjna
- hormonoterapia antagonistyczna

Korzyści hormonoterapii

- mniejsza toksyczność
- w przypadku uzyskania odpowiedzi klinicznej- zazwyczaj dłuższy czas jej trwania
- szansa na odpowiedź w leczeniu kolejnego rzutu
- korzyść farmakoekonomiczna

Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe

Ocena klasyczna:

- CR całkowita remisja
- PR częściowa remisja
- SD/NC stabilizacja
- PD progresja

Ocena wg klasyfikacji RECIST

(patrz Onkologia Kliniczna pod redakcją
M. Krzakowskiego str.557)

Działania niepożądane cytostatyków

- niski wskaźnik terapeutyczny leków cytostoksycznych
- toksyczność wynika z mechanizmu działania leków- niszczenie komórek aktywnych w cyklu podziałowym np. prawidłowych komórek szpiku kostnego, skóry i jej przydatków, błony śluzowej przewodu pokarmowego, komórki rozrodcze

Nudności i wymioty

- najistotniejszy mechanizm – podrażnienie receptorów serotoninowych typu trzeciego zlokalizowanych w dnie trzeciej komory mózgu i rdzeniu przedłużonym
- podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego
- czynnik psychogeny!
- nawyki żywieniowe pacjentów
- podział leków cytotoksycznych na kategorie w zależności od ich potencjału emetogennego

Leczenie nudności i wymiotów

Profilaktyka przeciwwymiotna przed podaniem cytostatyków

Leki:

- inhibitory receptora serotoninowego typu trzeciego np. ondansetron, granisetron, tropisetron
- metoclopramid
- glikokortykosteroidy (najczęściej dexamethason)
- leki wspomagające-, pochodne benzodwiazepiny, fenotiazyny

Kojarzenie leków przeciwwymiotnych w zależności od potencjału emetogennego stosowanych cytostatyków

Dieta i odpowiednie nawyki żywieniowe

Psychoterapia

Wypadanie włosów

- Pojawia się po 1-2 tygodniach od pierwszej dawki, maksymalne nasilenie po 2-3 miesiącach leczenia
- Wynika z prawie 90% frakcji wzrostowej mieszków włosowych (nie obserwuje się zmniejszenia frakcji wzrostowej w trakcie leczenia)
- Dotyczy owłosienia całego ciała
- Ma charakter całkowicie odwracalny
- Brak metod zapobiegających czy zmniejszających to działanie niepożądane

Mielotoksyczność

- typy: wczesna, opóźniona i późna
- uszkodzenie wszystkich komórek hematopoezy aktywnych w cyklu komórkowym
- najbardziej narażona populacja proliferująca ale i ulegająca najszybszej regeneracji poprzez uaktywnienie komórek różnicujących

Mielotoksyczność cd

- **wczesna**- leukopenia i trombocytopenia w kilka, kilkanaście dni po podaniu leku
- **opóźniona**- uszkodzenie komórek macierzystych, efekt: pancytopenia we krwi obwodowej, hipoplazja bądź nawet aplazja szpiku (czasami o charakterze nieodwracalnym)
- **późna**- zespoły mielodysplastyczne, ostre białaczki lub chłoniaki
- wpływ cytostatyków również na **mikrośrodowisko** hematopoetyczne (śródbłónki, makrofagi, fibroblasty)

Neurotoksyczność

- Typowa dla **alkaloidów Vinca** i **taksoidów** o charakterze neuropatii, związana z ich mechanizmem działania przeciwnowotworowego- uszkodzenie mikrotubul i zaburzenie przewodnictwa ww włóknach czuciowych, ruchowych i autonomicznych
- **asparaginaza**- jej metabolity kwas glutaminowy i asparaginowy mogą doprowadzić do zaburzeń psychicznych
- **prokarbazyna**- przenika barierę krew- mózg, działa jako słaby inhibitor monoaminooksydazy, daje zaburzenia zarówno neurologiczne jak i psychiczne
- **cisplatyna**- zaburzenia słuchu i neuropatie obwodowe

Pneumotoksyczność

- **bleomycyna**- wybiórczo gromadzi się w skórze i w płucach (bark inaktywujących ją enzymów)- włóknienie podścieliska, uszkodzenie pneumocytów. Efekt po przekroczeniu dawki sumarycznej 450mg- nieodwracalne zwłóknienie płuc
- **metotreksat**- zmiany odwracalne o charakterze najprawdopodobniej autoimmunologicznym- ostry stan śródmiąższowy stan zapalny dobrze odpowiadający na leczenie kortykosteroidami
- **leki alkilujące**- busulfan, karmustyna, nieodwracalny włóknienie miąższu płucnego
- leczenie powikłań płucnych trudne, czasami nieskuteczne
- **ważny odpowiedni dobór chorych- wiek, brak obciążeń pulmonologicznych, nie przekraczanie dawek sumarycznych**

Działanie na układ moczowy

- **Cyklofosfamid i ifosfamid**- jałowe zapalenie pęcherza moczowego przez metabolity drażniące miejscowo (akroleiny). Zapobieganie- wymuszona diureza, uroprotekcja męsną
- **Cisplatyna**- bezpośrednie uszkodzenie nabłonka kanalików nerkowych. Zapobieganie- adekwatne nawodnienie, wymuszona diureza, nie przekraczanie dopuszczalnej dawki jednorazowej- toksyczność limitująca dawkę leku
- **Metotreksat** w dawkach wysokich- wytrąca się w kanalikach nerkowych uszkodzając je bezpośrednio. Zapobieganie- adekwatne nawodnienie, wymuszona diureza, alkalizacja moczu!

Kardiotoksyczność

- Typowa dla **antybiotyków antracyklinowych**- główny mechanizm uszkodzeń- generacja wolnych rodników uszkadzających kardiomiocyty, przy braku mechanizmów unieczynnających wolne rodniki w mięśniu sercowym.
- Efekt- toksyczność ostra: zaburzenia rytmy, ostra kardiomiopatia.
- Najbardziej typowa- **przewlekła kardiomiopatia zastoinowa** po przekroczeniu dawki dozwolonej leku.
- Zapobieganie- **odpowiedni dobór chorych**, monitorowanie wydolności mięśnia sercowego (EF), leki kardioprotekcyjne np. deksrazoksan
- Toksyczność po **fluorouracylu** i pochodnych głównie we wlewach ciągłych- najprawdopodobniej skurcz naczyń wieńcowych- efekt dusznica bolesna o różnym nasileniu do zawału mięśnia sercowego i nagłego zatrzymania krążenia włącznie

Działanie na nabłonek przewodu pokarmowego

- uszkodzeni o różnym nasileniu od nieznacznych nadżerek, po owrzodzenia i perforacje włącznie
- zaburzenia wchłaniania
- skutek- dolegliwości bólowe, utrudnione przyjmowanie pokarmu, siedlisko kolonizacji grzybiczych, wrota inwazji zakażeń ogólnoustrojowych szczególnie przy towarzyszącej neutropenii
- brak skutecznej prewencji, jedynie łagodzenie objawów i leczenie przeciw infekcyjne

Wpływ na płodność

- **Mężczyźni**- uszkodzenie speramtocytów o różnym stopniu nasilenia.

Prewencja: krioprezervacja nasienia

- **Kobiety**- zaburzenia miesiączkowania do zahamowania włącznie. Im starsza kobieta leczona cytostatykami tym większe prawdopodobieństwo wyindukowania przedwczesnej menopauzy.

- **Niezależnie od płci**- przez dwa lata od zakończenia chemioterapii osoby te bezwzględnie nie mogą nie dopuścić do zapłodnienia!

Miejscowa toksyczność cytostatyków

- wpływ na **naczynia żyłne**- różny stopień wpływu na śródbłónki: obojętny, drażniący, indukujący odczyn zapalny, indukujący martwicę
- wpływ na **tkanki otaczające po wynaczynieniu**- silne działanie toksyczne alkaloidów Vinca, antracyklin, taksonoidów, mogące doprowadzić do głębokich owrzodzeń martwiczych wymagających interwencji chirurgii plastycznej
- odpowiednie przepisy i wytyczne dotyczące postępowania po wynaczynieniu poszczególnych cytostatyków oraz stosowne **antidota**, dostępne na każdym oddziale chemioterapii

