

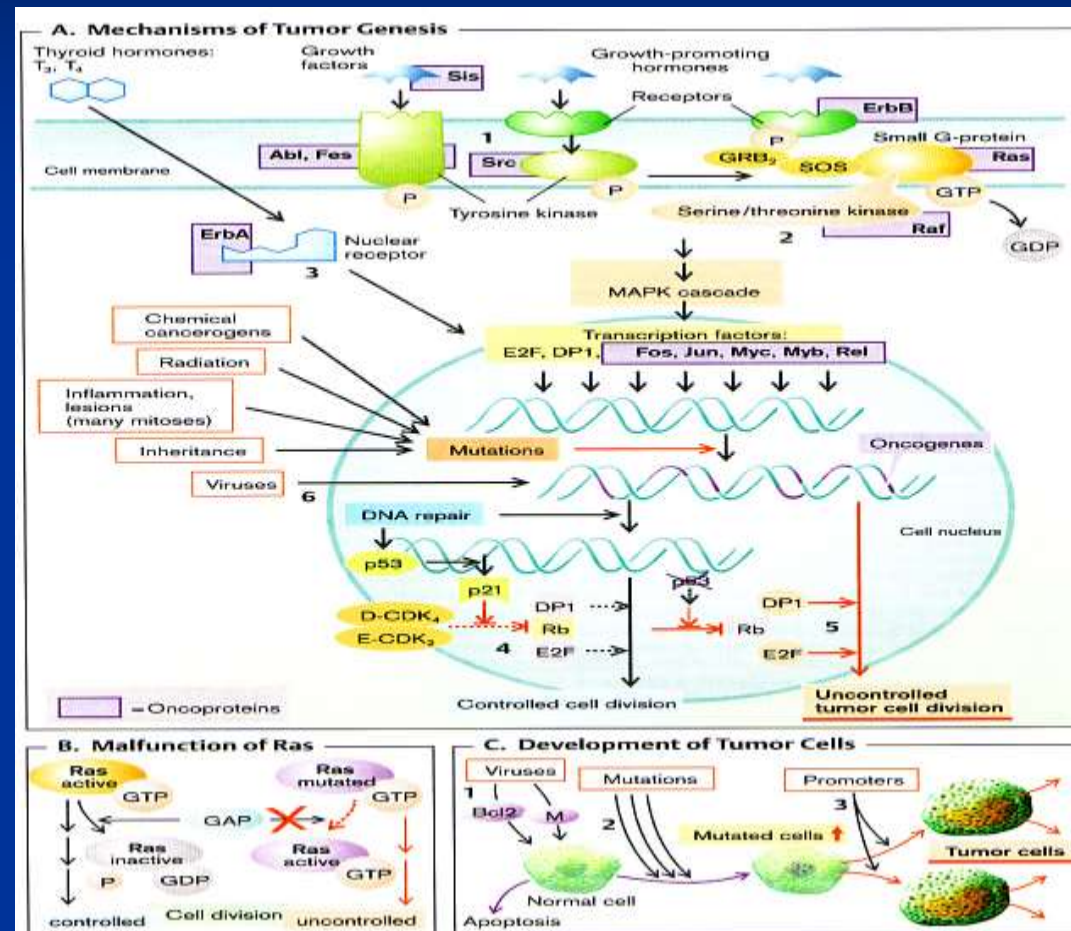
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ZLOĆUDNIH BOLESTI

ZLOĆUDNE BOLESTI

- Tumor je nekontrolirano bujanje stanica i tkiva nastalo zbog gubitka odgovora na kontrolne mehanizme
- Dobročudni (benigni), zloćudni (maligni)
- Drugi po redu uzrok smrti kod ljudi

Uzroci tumorske preobrazbe

- Karcinogeni iz okoliša,
- Zračenje,
- Virusi,
- Prehrana
- Aktivacija protoonkogeno
- Inaktivacija antionkogeno

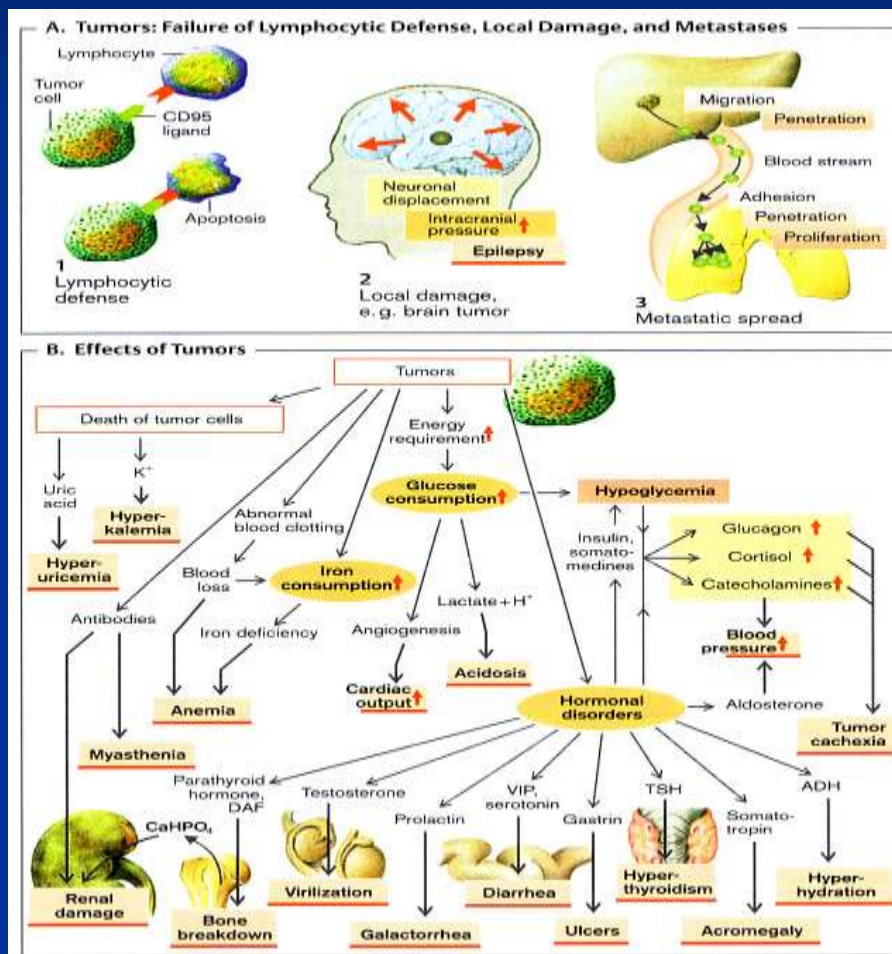


Patofiziologija

- Gubitak odgovora na kontrolne mehanizme

- Osobine tumorske stanice –

- gubitak diferencijacije
- invazivnost
- metastaziranje



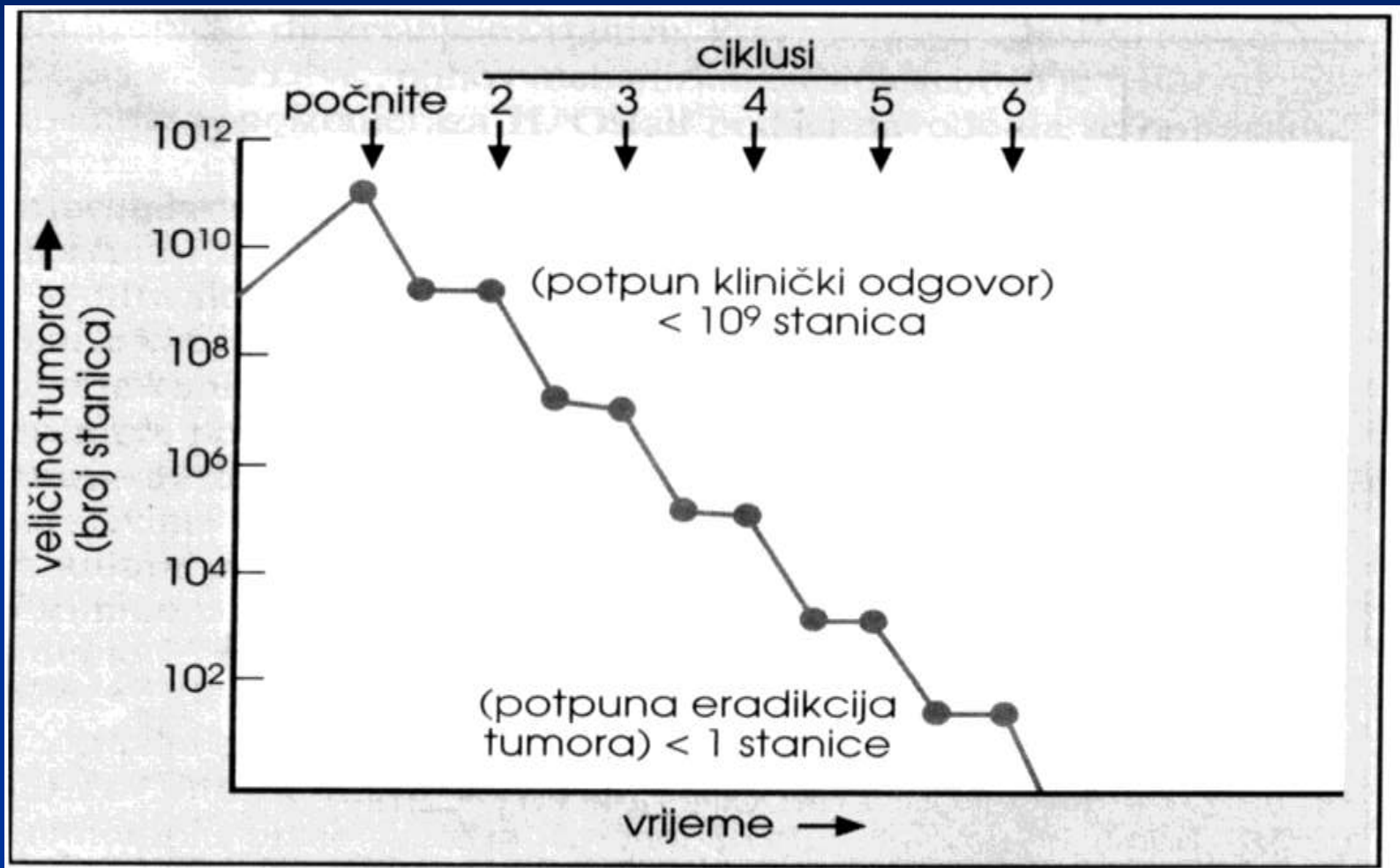
LIJEČENJE TUMORA

- **Lokalna terapija - radioterapija, kirurška terapija**
- **Sustavna terapija – kemoterapija**
 - primarna indukcijska kemoterapija
 - neoadjuvantna terapija
 - adjuvantna kemoterapije
- **Potporna terapija - antiinfektivna, metabolička, transfuziološka, psihološka...**

Polikemoterapije

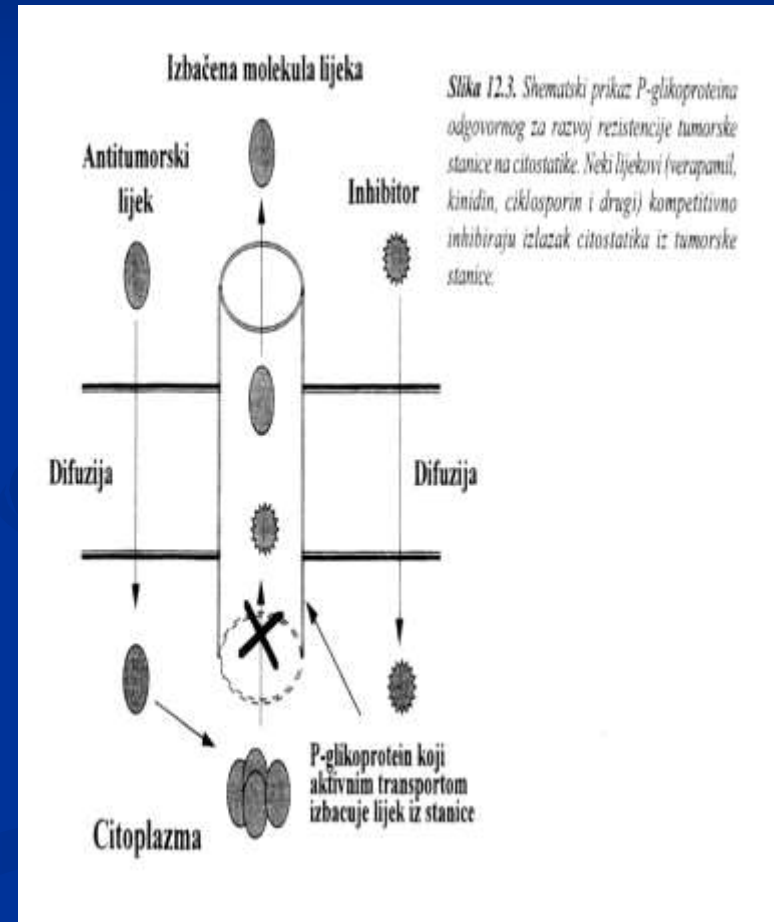
- koristiti lijekove dokazano djelotvorne i u monoterapiji
- kombinirati citostatike različitog mehanizma djelovanja (sinergistički učinak, usporavanje razvoja rezistencije)
- pojedine lijekove primjenjivati u najvišoj djelotvornoj dozi
- kombinirati citostatike različitih profila toksičnosti – “raspoređivanje” nuspojava po organskim sustavima
- terapijske cikluse primjenjivati u najmanjim mogućim razmacima (potrebim za oporavak normalnih tkiva)

Citostatici slijede farmakokinetičku reakciju prvog reda.



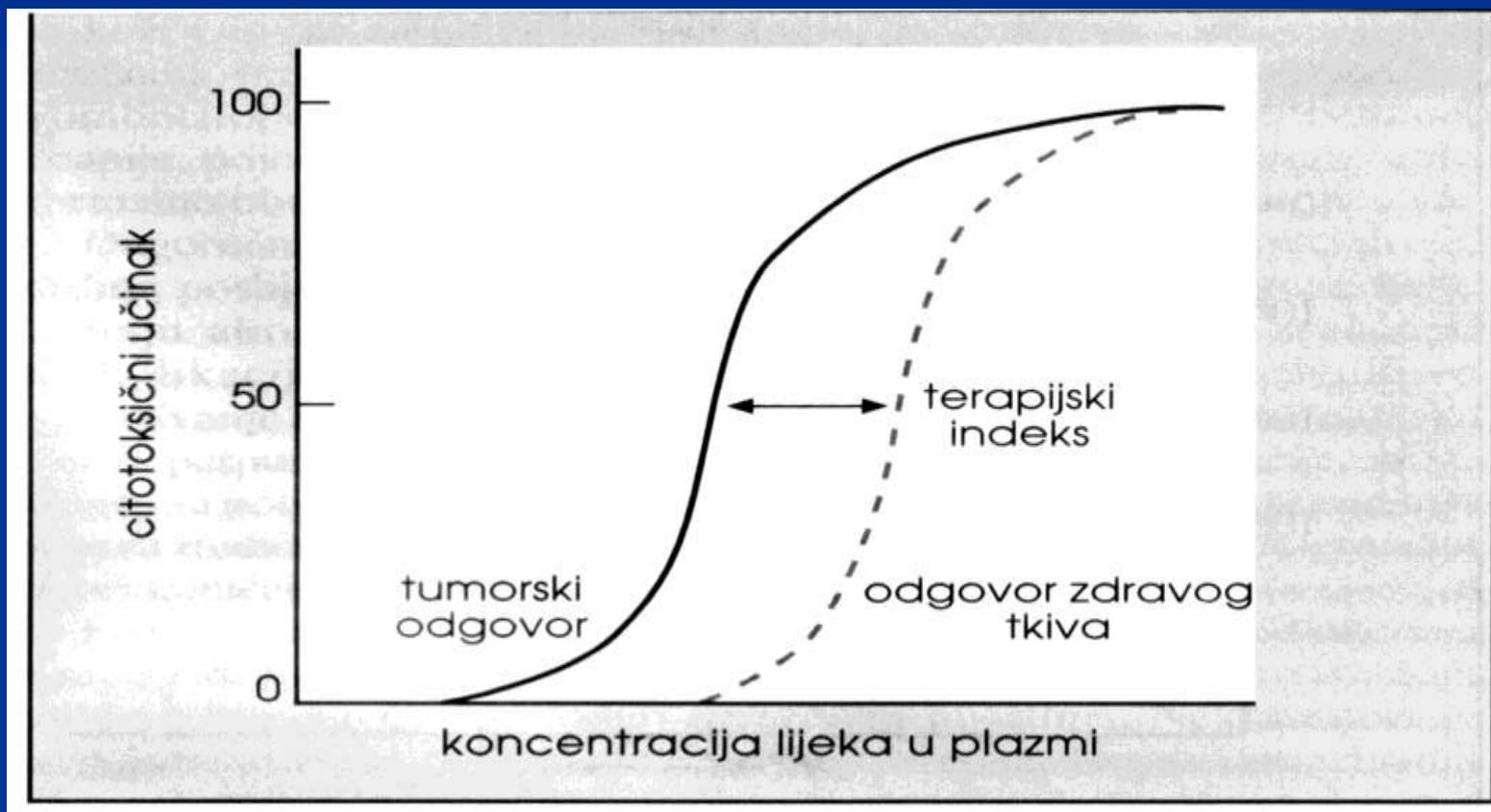
OTPORNOST TUMORSKIH STANICA NA LIJEKOVE

- Primarna i stečena
- Pojačan popravak tumorske DNA
- Promjena afiniteta enzima prema lijeku ili povećana proizvodnja istog enzima
- Brza inaktivacija antitumorskog lijeka
- Smanjena pretvoraba inaktivnog u aktivni oblik lijeka
- Smanjena kumulacija lijeka u stanici



NUSPOJAVE ANTITUMORSKIH LIJEKOVA

- Mali terapijski indeks.



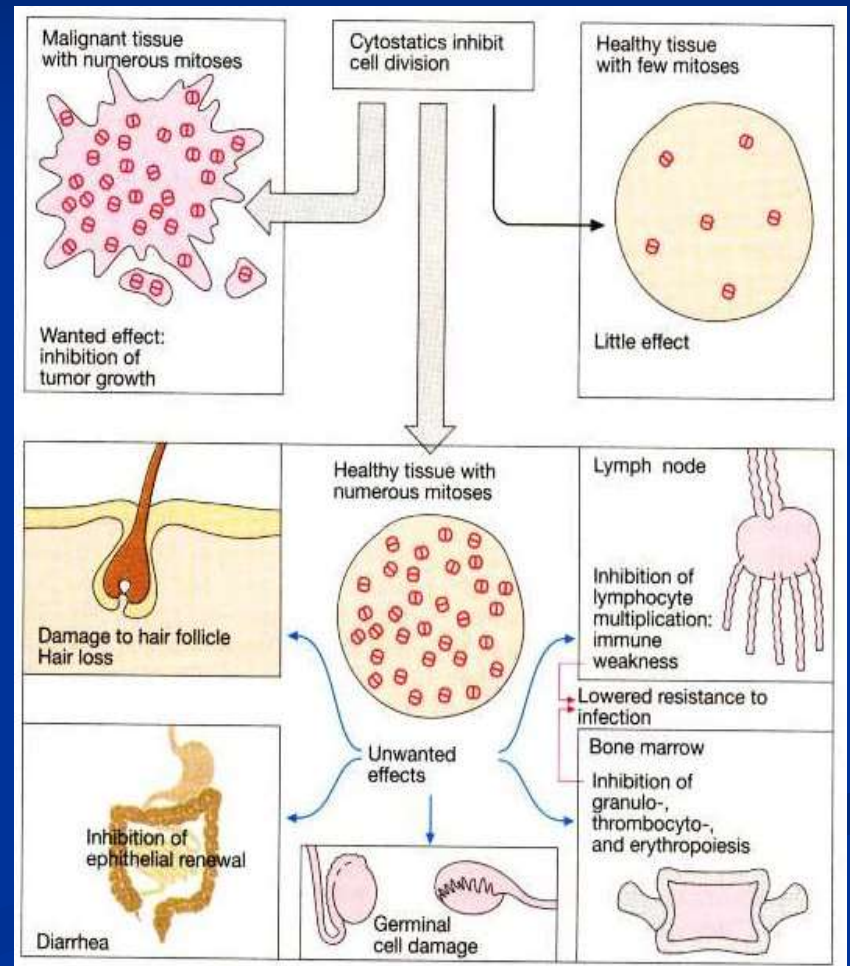
NUSPOJAVE ANTITUMORSKIH LIJEKOVA

Opće nuspojave:

- **Akutne** - mučnina, povraćanje, febrilno stanje, alergijske reakcije, hiperuricemija
- **Odgođene** - mijelosupresija, ezofagitisi, ileus, stomatitisi, ulceracije
- **Kasne** -teratogenost, mutagenost, karcinogenost

Specifične nuspojave:

- vezane samo za pojedini lijek



Povijest kemoterapije

- 1942. dušikov plikavac (mekloretamin), NHL
- 1948. antifolati, ALL
- 1948. analog purina, merkaptopurin
- 1958. izlječenje koriokarcinoma metotreksatom
- 1959. odobren ciklofosfamid
- 1965. polikemoterapija (POMP), dugotrajne remisije kod dječje ALL
- 1970. polikemoterapija (MOPP), izlječenje bolesnika s limfomom
- 1972. adjuvantna kemoterapija nakon operacije osteosarkoma
- 1978. odobren cisplatin
- 1992. odobren paklitaksel
- 2001. odobren imatinib
- 2004. odobren bevacizumab

LIJEKOVI KOJI SE PRIMJENJUJU U KEMOTERAPIJI

Citotoksični lijekovi

- **Alkilirajući lijekovi**
- **Antimetaboliti**
- **Antibiotici**
- **Biljni produkti**

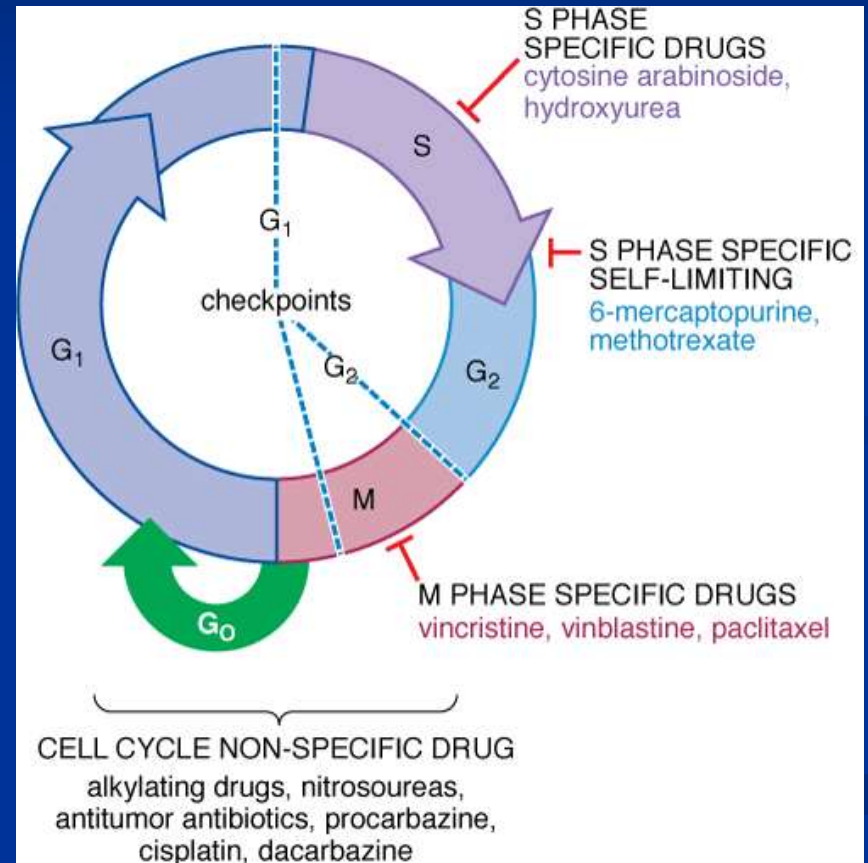
Hormoni i antagonisti hormona

Imunostimulatori

Različiti agensi

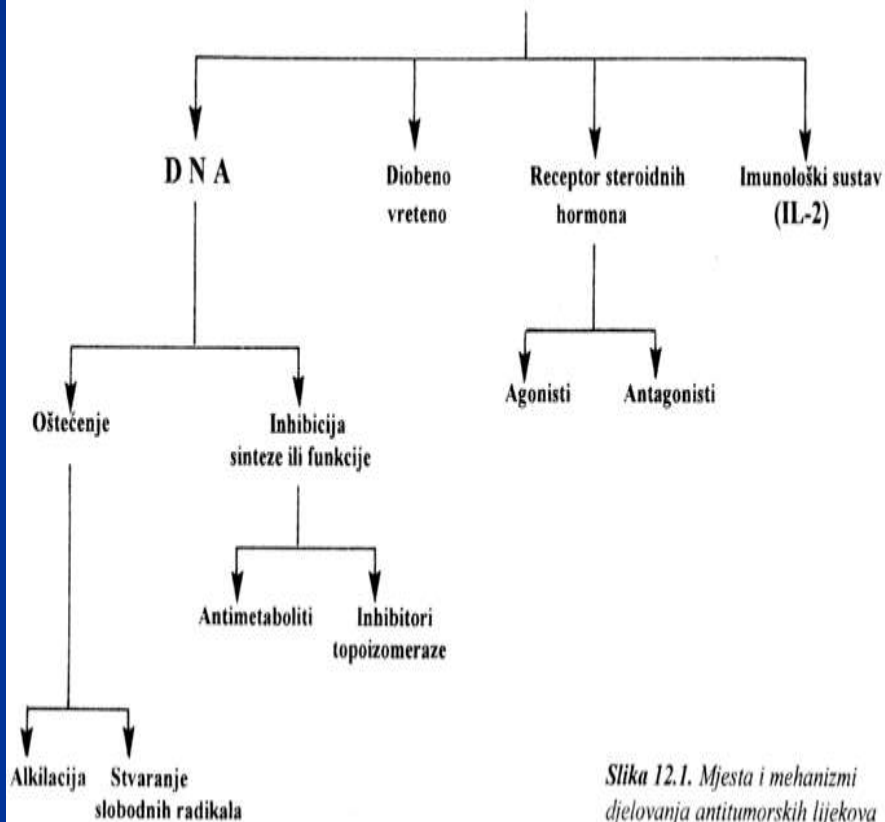
LIJEKOVI I STANIČNI CIKLUS

- Lijekovi vezani za fazu staničnog ciklusa – liječenje nesolidnih tumora (leukemije, limfomi..)
- Lijekovi koji nisu vezani za fazu staničnog ciklusa – liječenje solidnih tumora (tumori pluća, probavnih organa...)

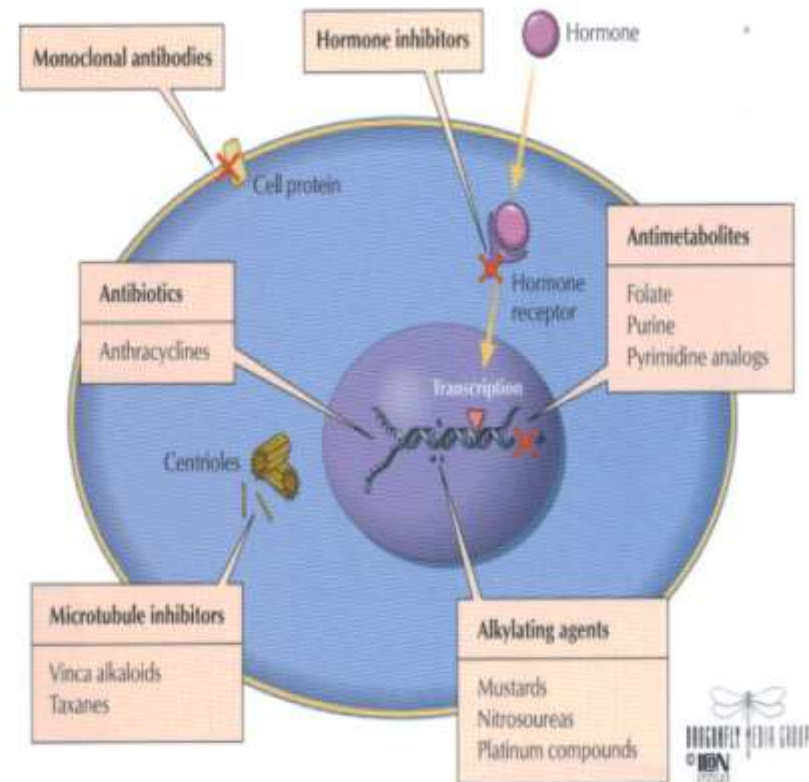


Mehanizmi i mjesta djelovanja

ANTITUMORSKI LIJEKOVI

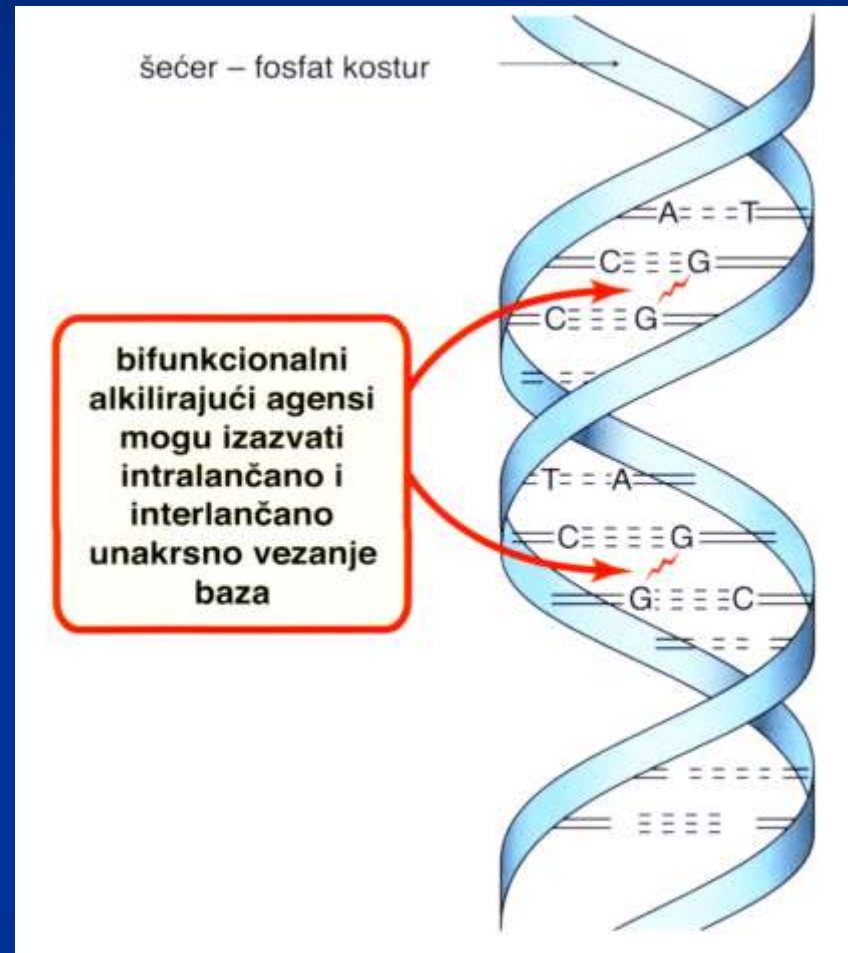


Slika 12.1. Mjesta i mehanizmi djelovanja antitumorskih lijekova



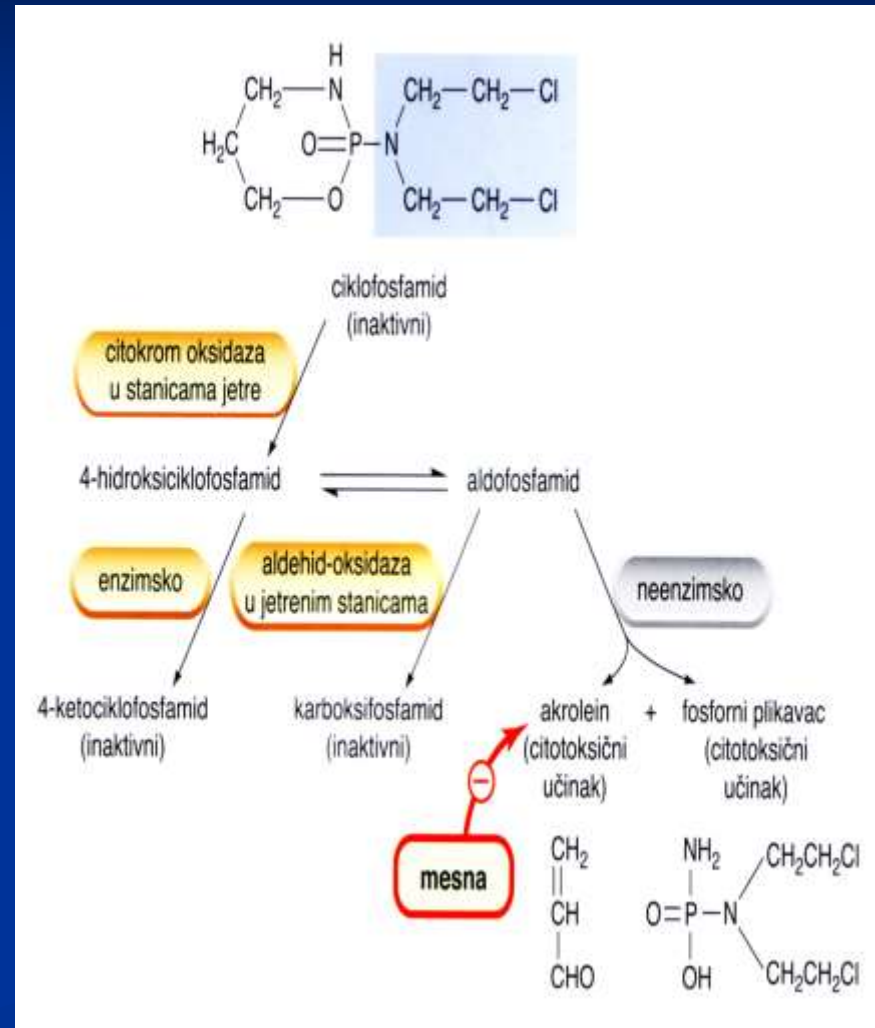
ALKILIRAJUĆI LIJEKOVI

- **Sumporni iperit - bojni otrov-
dušični iperit-citostatik**
- **Imaju dvije alkilne grupe -
alkilacija na oba lanca DNA –
sprečavaju transkripciju i
replikaciju**
- **Neovisni o staničnom ciklusu-
jače djeluju u G1,G2 i S fazi**
- **Rezistencija-pojačan
popravak DNA, smanjena
stanična propusnost,
povećana sinteza glutaciona**



ALKILIRAJUĆI LIJEKOVI

- **Ciklofosfamid** -aktivni oblik-fosforni plikavac
- liječenje limfoma, tumora pluća, dojke, jajnika, odbacivanju transplantata
- Nuspojave - **hemoragijski cistitis**, sterilitet, leukemogeno i teratogeno djelovanje
- Mesna, hiperhidracija - manja učestalost nuspojava



LIJEKOVI SLIČNI ALKILIRAJUĆIM AGENSIMA

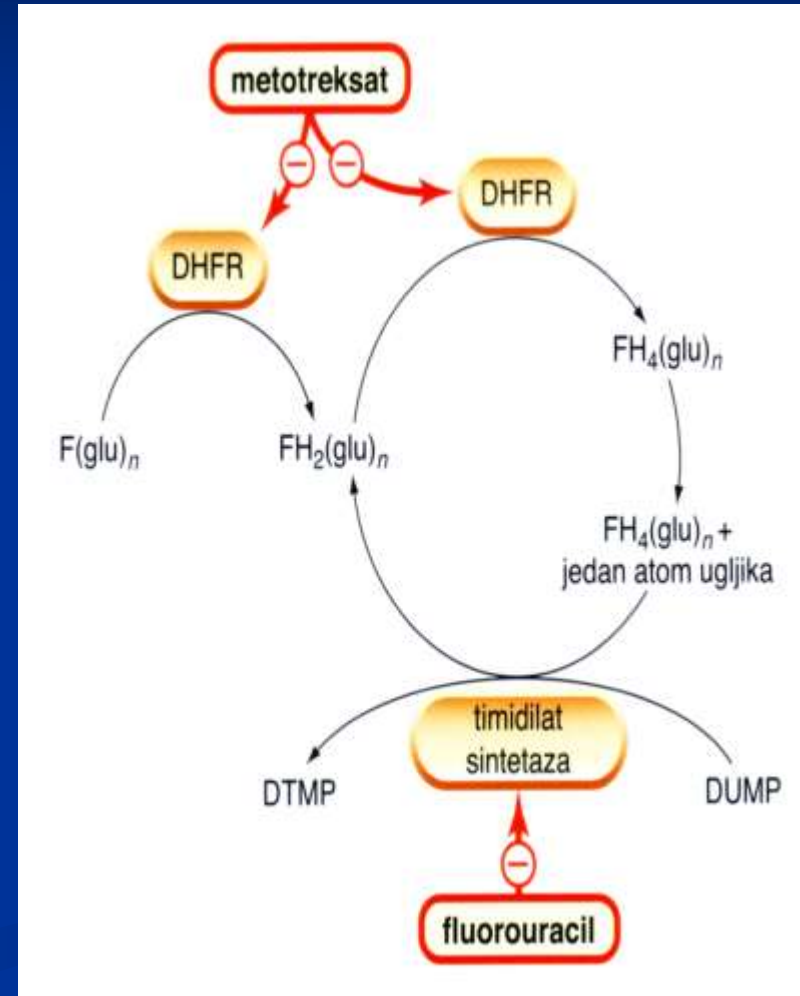
- **KOMPLEKSI PLATINE** - cisplatin, karboplatin, oksaliplatin
- Aktivni oblik stvara **bifunkcionalne kovalantne veze s nukleinskim kiselinama**
- Nefrotoksičnost, ototoksičnost, mijelosupresija, mučnina
- **Liječenje** - tumora testisa, pluća, ovarija, mokraćnog mjehura
- **DERIVATI NITROZOUREJE** - **streptozocin**

ANTIMETABOLITI

- Analizi folne kiseline, purina i pirimidina
- Blokiraju proces sinteze DNA - abnormalni nadomjestak za purine i pirimidine
- Djeluju u S fazi staničnog ciklusa
- **Liječenje** - limfoblastične, mijeloične i limfatičke leukemije, Non-Hodgkinovog limfoma, tumora dojke, testisa, bronha

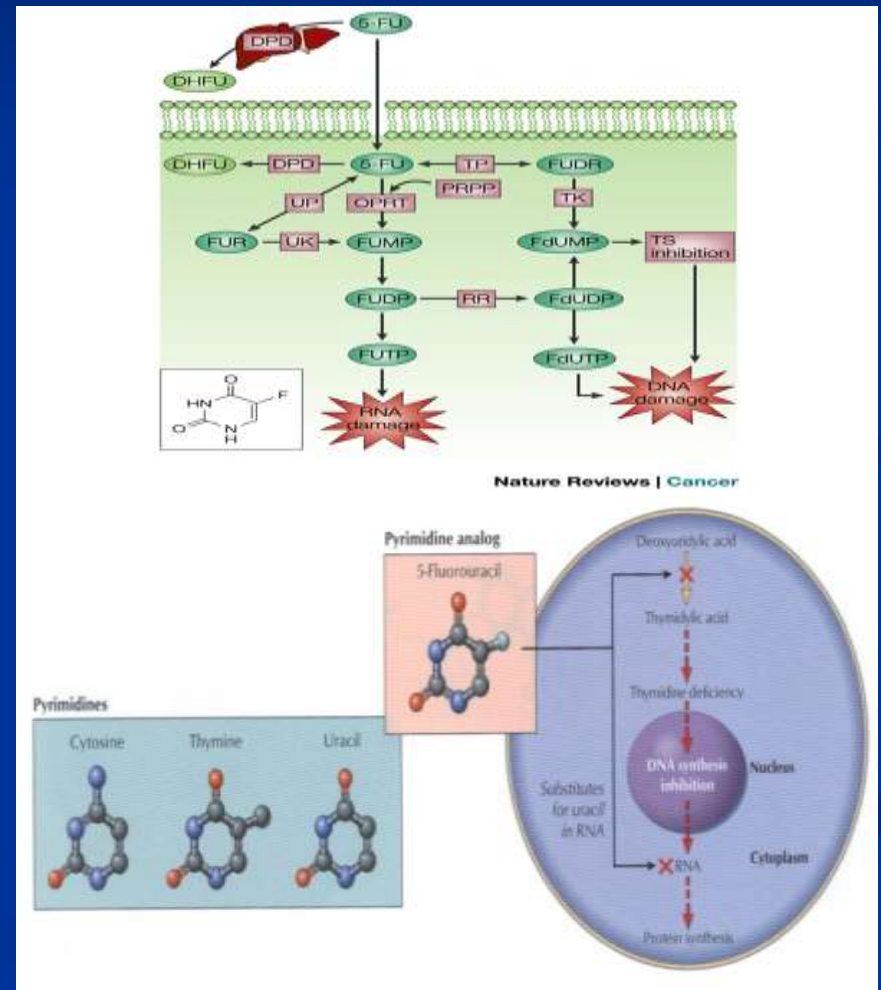
ANTIMETABOLITI

- ANALOZI FOLNE KISELINE – **metotreksat**
- Veže se za dihidrofolat reduktazu
- **Liječenje** - tumori, reumatoidni artritis, psorijaza, transplantacije, Wegenerova granulomatoza
- **Nuspojave**: mijelosupresivni učinak, hepatotoksičnost - kod oštećenja bubrega - Antidot - leukovorin
- **Rezistencija**: smanjen unos, povećanje razine enzima, promjene na mjestu vezanja



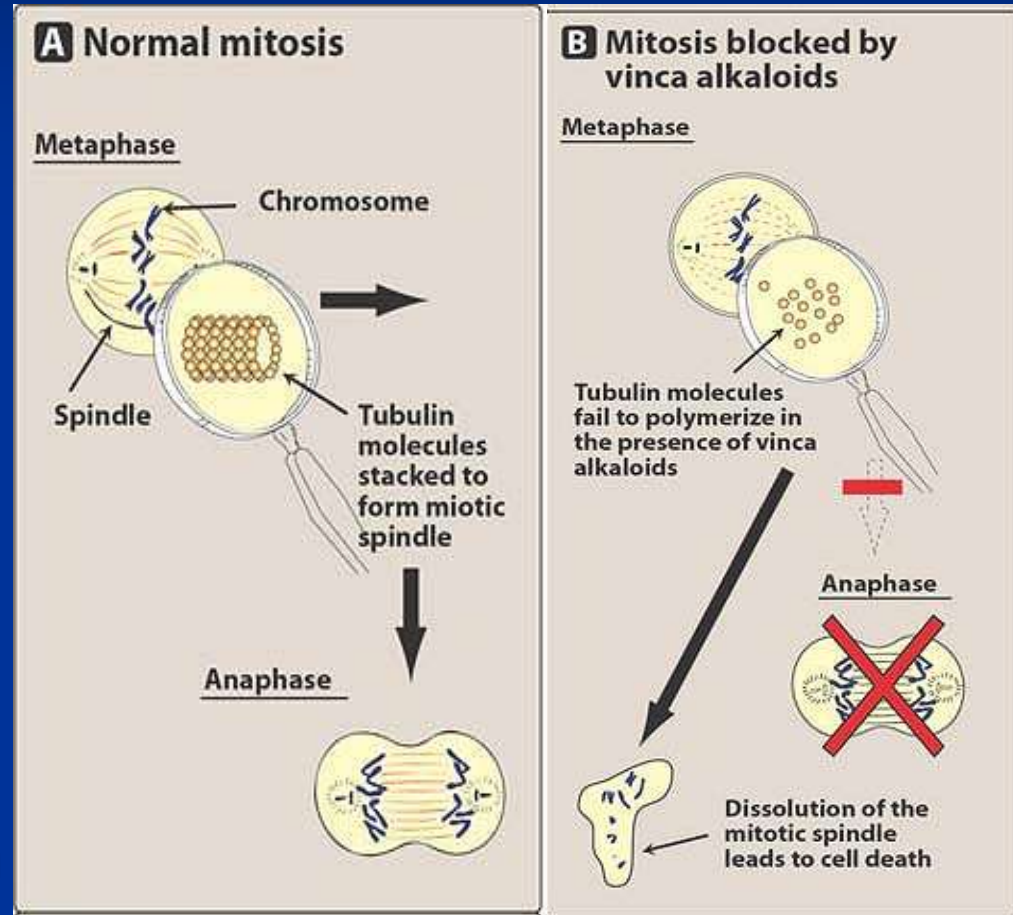
ANTIMETABOLITI

- **ANALOZI PIRIMIDINA**
5-fluorouracil
- Tumori crijeva, solidni tumori
- **Nuspojave:** mijelosupresija, proljev, neurotoksičnost
- **ANALOZI PURINA**
merkaptopurin, tiogvanin,
- Leukemija vlasastih stanica.
- Solidni tumori – nikakav terapijski učinak.
- Uzrokuju hiperuricemiju – oprez sa alopurinolom



PRIRODNI PRODUKTI

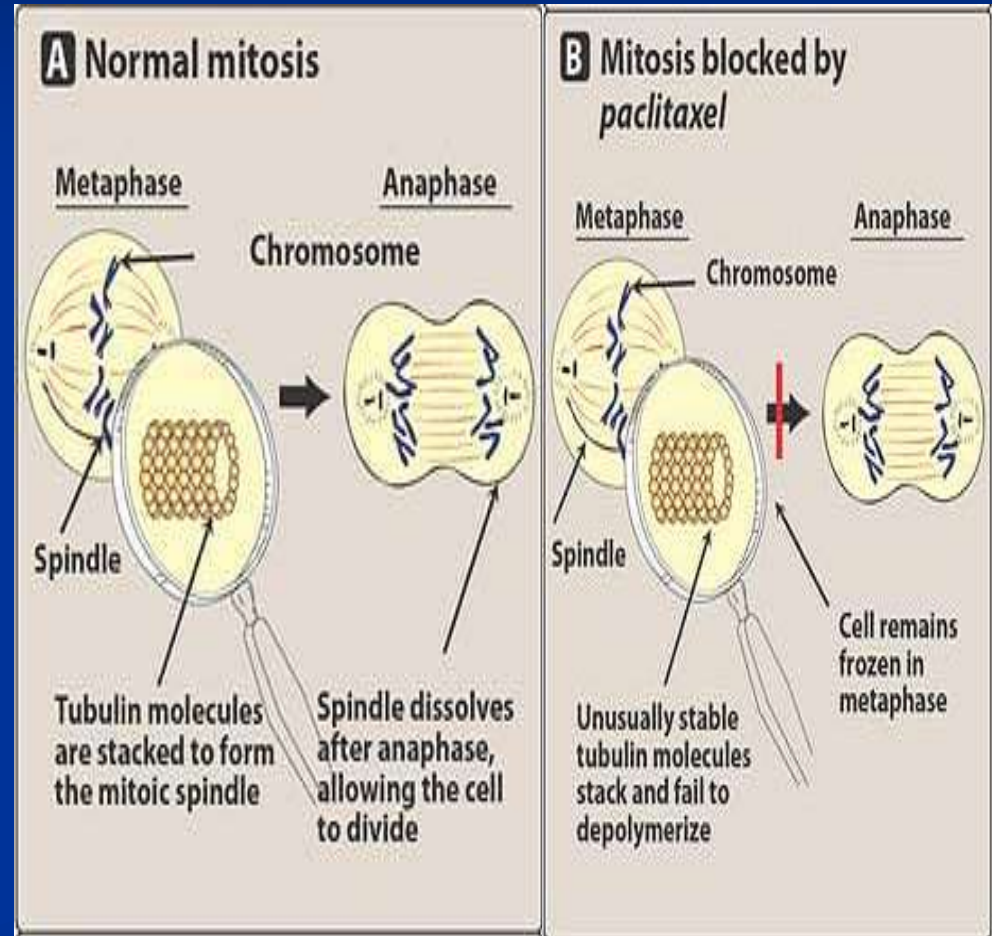
- **VINKA ALKALOIDI** - vinblastin, vinkristin
- Vezuju se za tubulin - blokiraju polimerizaciju mikrotubula diobenog vretena
- Arest mitoze - razgradnja diobenog vretena - smrt stanice
- Liječenje limfoma i leukemija



PRIRODNI PRODUKTI

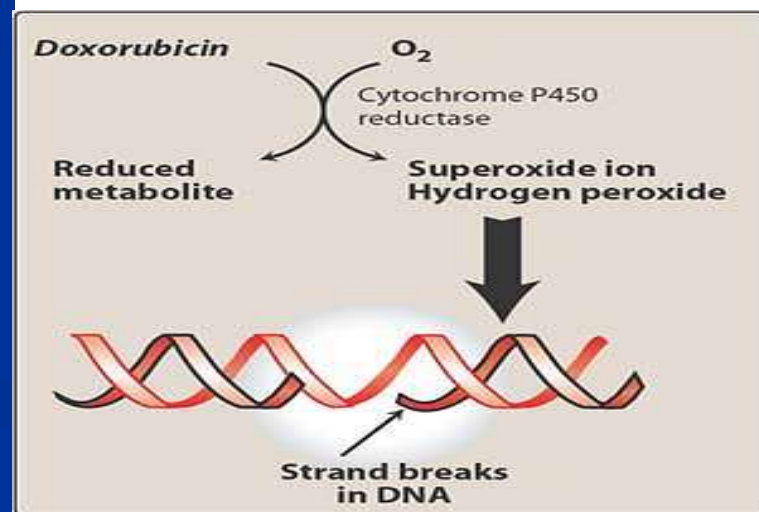
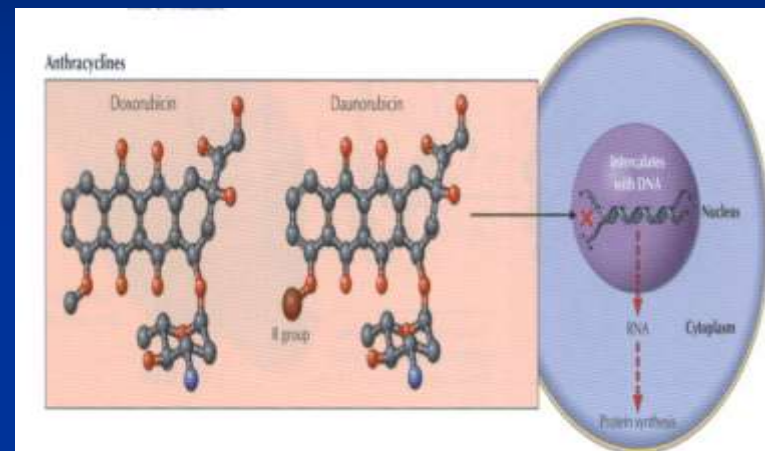
■ TAXANI

- **Paklitaksel** – pospješuje polimerizaciju mikrotubula i sprečava njihovo razdvajanje - nastaju abnormalni mikrotubuli
- Hipersenzitivne reakcije (premedikacija), neurotoksičnost, supresija koštane srži
- Liječenje tumora ovarija, pluća, dojke



PRIRODNI PRODUKTI

- ANTIBIOTICI
- Antraciklini - doksorubicin, daunorubicin
- Blokiraju sintezu DNA - djeluju na topoizomerazu II, interkalacija između nukleinskih kiselina, staničnu stijenkku i preko slobodnih radikala
- Nuspojave - rana i kasna kardiotoksičnost



Ostali

- **Imatinib, nolitinib** – Bcr- Abl tirozin kinaza – KML, GIST
- **Rituksimab** – CD20 B limfocita - inducira apoptozu
- Limfom B stanica, Non-hodgkin
- Hipotenzija, groznica, zimica, citokinska oluja
- **Cetuksimab** – EGFR
- **Erlotinib** – DGFR tirozin kinazu
- **Trastuzumab** - Her2 - tumor dojke
- **Bevacizumab** – VEGF – ca colona, dojka, pluća
- **Sorafenib** – VEGF – tirozin kinaze – tm bubrega, HCC
- **Sunitinib** – inhibicija više vrsta tirozin kinaza – tm bubrega, GIST

Ostali

- **HIDROKSIUREJA** - inhibira ribonukleotid reduktazu i smanjuje razinu deoksinukleozid trifosfata
- Specifičan za S fazu.
- Liječenje - kronične mijeloične leukemije, policitemije rubra vere, melanoma

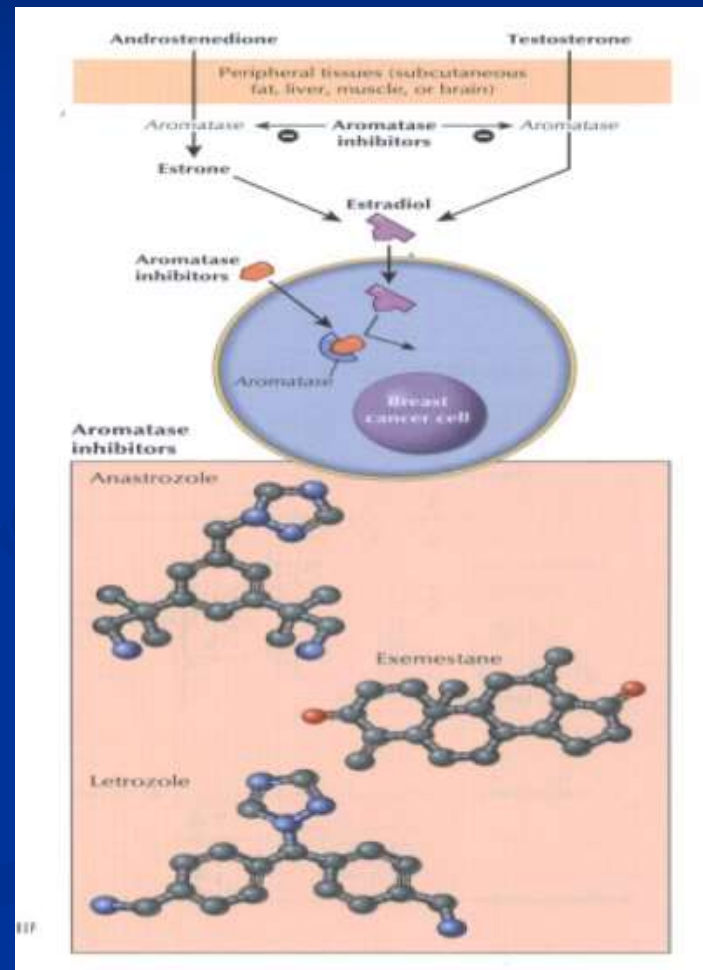
- **DER. RETINOIČNE KISELINE** - etretinat, izotretinon
- Induciraju diferencijaciju leukemičnih promijelocita
- Kronična mijeloična leukemija, tumori glave i vrata

HORMONI I NJIHOVI ANTAGONISTI

- Liječenje limfoma, tumora dojke i prostate.
- Tumorske stanice moraju posjedovati receptore za hormone
- **KORTIKOSTEROIDI** - prednison, prednisolon, dexametason
- Inhibiraju mitozu limfocita u uzrokuju njihov raspad
- **Liječenje** - limfoma, leukemija, mijeloma.
- Simptomatska terapija.

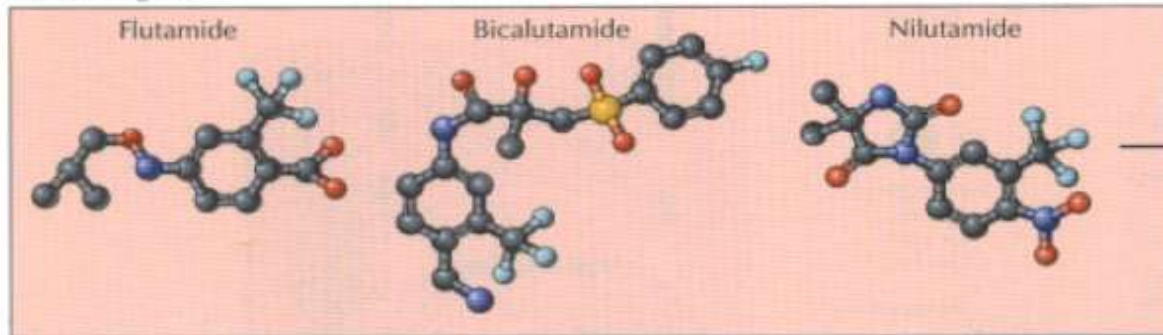
HORMONI I NJIHOVI ANTAGONISTI

- **ESTROGENI**- fosfestrol - liječenje tumora prostate i dojke.
- **PROGESTAGENI** – tm. endometrija i bubrega
- **ANDROGENI** - liječenje tumora dojke.
- **ANTIESTROGENI** - tamoxifen
- Neophodna prisutnost estrogenskih receptora.
- Inhibiraju sintezu DNA, smanjuju IGF i povećavaju razinu TGF
- Liječenje tumora dojke, endometrija, jajnika.

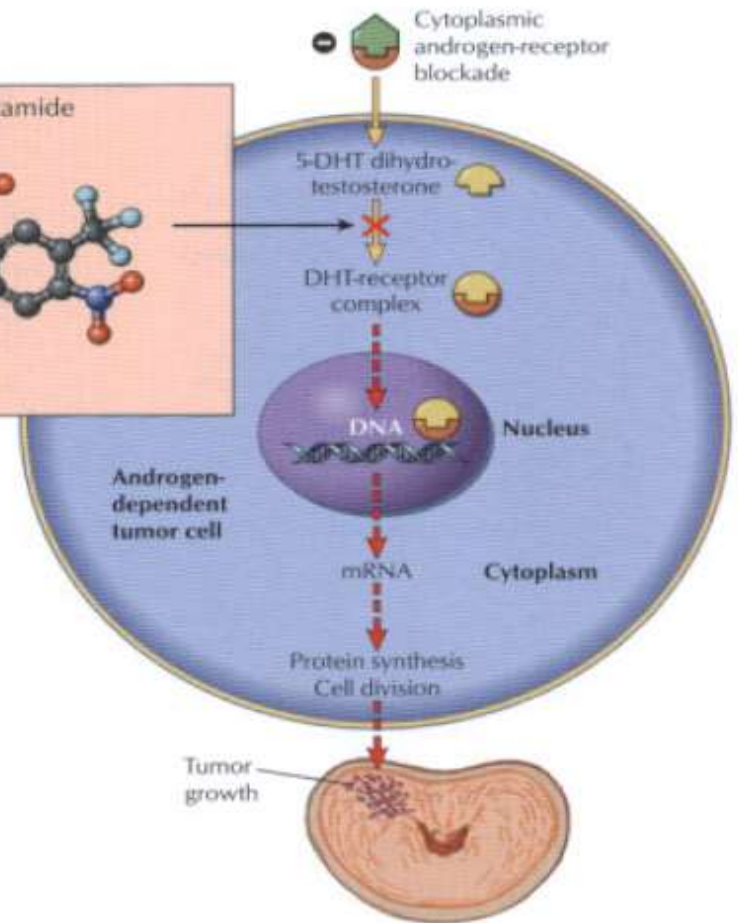


HORMONI I NJIHOVI ANTAGONISTI

Antiandrogens



JOHN A. CRAIG, MD
DRAGONFLY MEDIA GROUP
© IGEN
2008



Biološka terapija

- Iresa, tarceva
- Interferoni, retinoidi
- Obilježena monoklonalna protutijela
- Ras proteini
- Ciklini
- Inhibitori telomeraza
- Inhibitori metaloproteinaza i angiogeneze
- COX inhibitori

IMUNOSTIMULATORI

- **IMUNOSTIMULATORI** - interferoni, TNF, interleukini, monoklonska protutjela
- **HEMATOPOEZNI ČIMBENICI RASTA** - faktori stimulacije granulocita i makrofaga

