

## Chemioterapia nowotworów – wykład wprowadzający

Chemioterapia jest metodą systemowego leczenia nowotworów złośliwych za pomocą różnego rodzaju leków, przede wszystkim leków cytostatycznych i hormonalnych. W chwili obecnej dużego znaczenia w chemioterapii ma zastosowanie leków nowej generacji - leków celowanych molekularnie i przeciwciał monoklonalnych.

Chemioterapię można prowadzić przy zastosowaniu różnych metod. Jedna z nich – metoda radykalna – polega na całkowitej eliminacji komórek nowotworowych z organizmu i jest stosowana głównie w leczeniu nowotworów hematologicznych, a także guzów litych np. raka jądra.

Inna metoda – metoda uzupełniająca - stosowana jest po radykalnym zabiegu operacyjnym. Jej celem jest zlikwidowanie pozostałych po zabiegu komórek nowotworowych w postaci mikroprzerzutów.



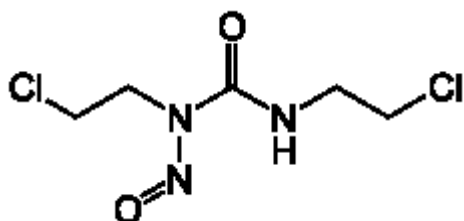
Rysunek 1. Sala do chemioterapii dożylniej.

<http://swidnica24.pl/wp-content/uploads/2012/04/chemioterapia-1.jpg>

Leki cytostatyczne to grupa substancji naturalnych i syntetycznych, działająca toksycznie na komórki nowotworowe charakteryzujące się szybkimi podziałami. Niestety cytostatyki nie są lekami działającymi wybiórczo na nowotwór. Zasada działania cytostatyków polega na zaburzaniu cyklu komórkowego i powodowaniu śmierci komórki lub zahamowaniu jej rozwoju i podziałów.

Przykładem leku cytostatycznego może być:

- Karmustyna – substancja ta łączy się z DNA komórki nowotworowej i nie pozwala na replikację jej DNA

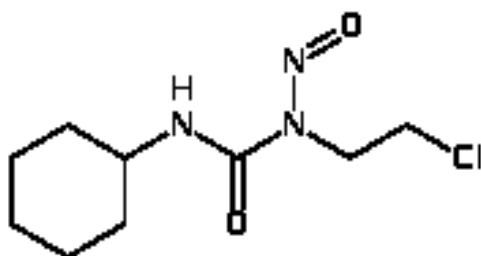


Rysunek 2 . Karmustyna.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e6/Carmustine.svg/240px-](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e6/Carmustine.svg/240px-Carmustine.svg.png)

[Carmustine.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e6/Carmustine.svg/240px-Carmustine.svg.png)

- Lomustyna – substancja ta przyczepia się do łańcucha DNA komórki nowotworowej, uniemożliwiając jej podział. Niestety niszczy szpik kostny, powoduje bezpłodność, nudności i wymioty

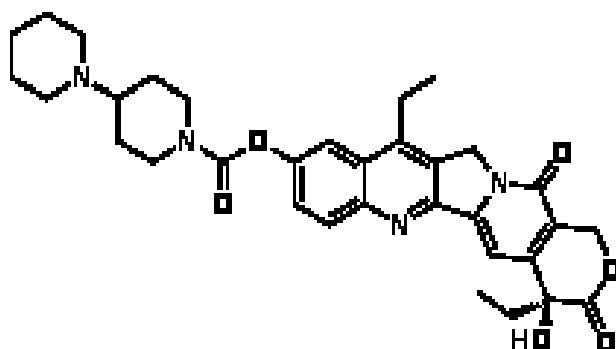


Rysunek 3. Lomustyna.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/05/Lomustine.svg/180px-](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/05/Lomustine.svg/180px-Lomustine.svg.png)

[Lomustine.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/05/Lomustine.svg/180px-Lomustine.svg.png)

- Irynotekan – substancja półsyntetyczna zapobiegająca ponownemu połączeniu się nici DNA pojedynczego łańcucha komórki nowotworowej. Jest stosowany w terapii raka jelita grubego. Niestety skutki uboczne zażywania tego leku to biegunki i znaczne obniżenie ilości leukocytów.



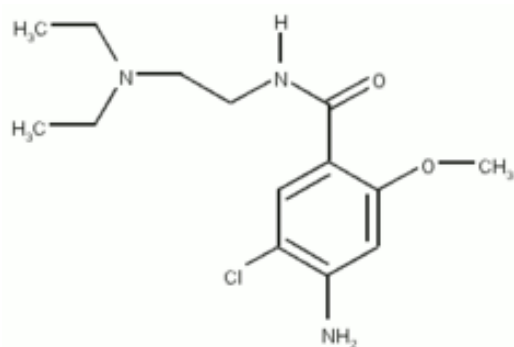
Rysunek 4. Irynotekan.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/bc/Irinotecan.svg/220px-](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/bc/Irinotecan.svg/220px-Irinotecan.svg.png)

[Irinotecan.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/bc/Irinotecan.svg/220px-Irinotecan.svg.png)

Skuteczność leczenia zależy od stopnia w jakim populacja komórek nowotworowych zostanie zniszczona. Zwykle podczas jednej sesji chemioterapeutycznej stosuje się kilka leków z różnych grup cytostatyków.

Powoduje to zwiększenie skuteczności leczenia. Leki dobiera się tak, aby miały różny mechanizm działania (zabijały komórkę różnymi sposobami) i jednocześnie inne działania niepożądane, dzięki czemu unika się nasilenia tych samych efektów toksycznych. Niestety wszystkie grupy leków cytotoksycznych wykazują działanie toksyczne również na zdrowe, szybko dzielące się komórki organizmu, np. szpik kostny, błony śluzowe, komórki włosów. Stąd też częste są działania niepożądane takie jak np. : anemia, nudności i wymioty, łysienie. Dlatego przy chemioterapii pacjentowi podawane są np. leki przeciwwymiotne, np. metoklopramid, pozwalające zmniejszyć nudności i wymioty, a tym samym umożliwić pacjentowi przyjmowanie pokarmu.

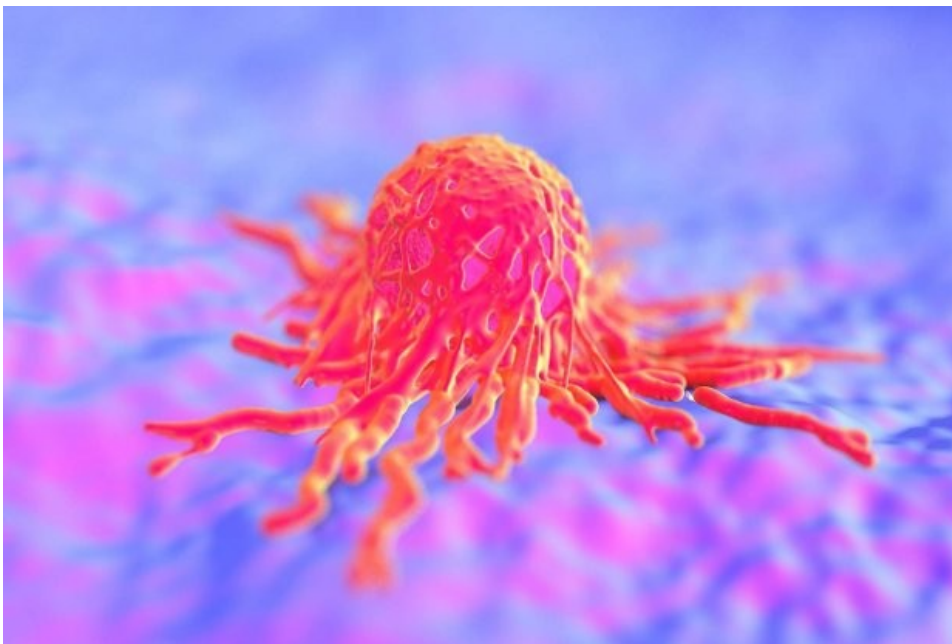


Rysunek 5. Metoklopramid

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ec/Metoclopramide.png>

## Chemioterapia celowana - wykład wprowadzający wraz z pokazem sali do chemioterapii

*Chemioterapia celowana* opiera się na wiedzy na temat biochemicznego funkcjonowania komórek, jaką od kilkunastu lat udało się zgromadzić dzięki badaniom naukowym. Wiedza ta, choć jeszcze niepełna, pozwala już jednak na podjęcie różnych, coraz bardziej skutecznych działań, zmierzających do likwidacji np. komórek nowotworowych, z jednoczesnym ograniczeniem do minimum występowania skutków ubocznych. Istotą terapii celowanej jest więc poznanie funkcjonowania komórek i wyprodukowanie leków nowej generacji, które w sposób bardzo selektywny będą wywoływać pożądane zmiany, prowadzące do powstrzymania rozwoju komórek nowotworowych lub do ich śmierci.



Rysunek 6. Komórka nowotworowa.

<http://bi.gazeta.pl/im/84/cf/d8/z14208900Q,Komorka-nowotworowa.jpg>

Podstawowe kierunki działań, zmierzających do skonstruowania leków nowej generacji .

- Jednym z kierunków działań jest poznanie mechanizmu namnażania się (podziału) komórek nowotworowych w celu wyprodukowania takich leków, które ten proces będą mogły uniemożliwić lub chociaż znacznie ograniczyć. Dziś już wiemy, że komórki nowotworowe szybciej i częściej się dzielą (mnożą), niż komórki zdrowe, co stanowi pierwszy krok do transformacji nowotworowej.
- Kolejnym kierunkiem działań jest poznanie funkcjonowania systemów naprawczych komórki. W obecnej chwili dużo się mówi o wyprodukowaniu substancji pełniących rolę inhibitorów – związków hamujących aktywność systemów naprawczych komórki. Podanie choremu takiej substancji wraz z lekiem przyczyniłoby się do uszkodzenia DNA komórki nowotworowej w takim stopniu, że systemy naprawcze nie byłyby w stanie go skutecznie naprawić i komórka zostałaby uśmiercona.
- Inne kierunki działań wynikają z badań genetycznych. Dziś wiemy, że wiele komórek nowotworowych ma uszkodzony ściśle określony gen – TP53. Informację tę warto więc wykorzystać w diagnostyce. Należy wyselekcjonować chorych, u których stwierdzono uszkodzenie tego genu, zastosować skuteczną terapię celowaną przez podanie leku - herceptyny. W innym przypadku terapia tym lekiem nie będzie skuteczna, szkoda niszczyć zdrowie innym ludziom.
- Kolejny pomysł w terapii celowanej powstał w momencie, gdy okazało się, że na powierzchni niektórych komórek nowotworowych znajduje się ściśle określony receptor (charakterystyczne wypustki, dzięki którym komórki komunikują się z otoczeniem) – HER2. Jeśli w wyniku

przeprowadzenia diagnostyki wykryjemy obecność tego receptora, można zastosować odpowiednią terapię celowaną. Lek nowej generacji mógłby ten receptor zidentyfikować, rozpoznać i zadziałać tylko na te komórki. Pozwoliłoby to na bardzo selektywne i skuteczne działanie leku. Lek jak pocisk uderzałby w nieprawidłowo funkcjonujące komórki (komórki nowotworowe), oszczędzając przy tym zdrowe tkanki.

- Kolejny kierunek działań wynika z faktu, że jak się okazuje komórka nowotworowa nie jest stabilna, ciągle zachodzą zmiany w jej DNA. Prowadzi to do zwiększenia odporności na konkretny lek, który hamował ściśle określony szlak metaboliczny, przyczyniając się np. do znacznego zmniejszenia tempa rozwoju nowotworu. Mechanizmy obronne komórki nowotworowej po pewnym czasie spowodują, że komórka znajdzie inny szlak metaboliczny – inną drogę prowadzącą do szybkiego podziału (wzrostu). Dlatego trwają prace nad lekami celowanymi drugiej generacji, które nie blokują jednego szlaku metabolicznego komórki (tak jak np. herceptyna), ale hamują już co najmniej kilka różnych procesów metabolicznych jednocześnie.



Rysunek 7. Leki stosowane w chemioterapii.

[http://i.abczdrowie.pl/gallery/8e/a0/00/4fbcf6acb3417a4755000ae8//ykog\\_leki-stosowane-w-chemioterapii\\_629x429.jpg](http://i.abczdrowie.pl/gallery/8e/a0/00/4fbcf6acb3417a4755000ae8//ykog_leki-stosowane-w-chemioterapii_629x429.jpg)

### Przykłady leków nowej generacji i sposoby ich działania.

Jednym z przykładów leku nowej generacji są tzw. ciała monoklonalne. Ich zadaniem jest zablokowanie pracy receptorów komórki nowotworowej, uniemożliwiając jej funkcjonowanie. Przykładem takiego leku jest herceptyna (trastuzumab).



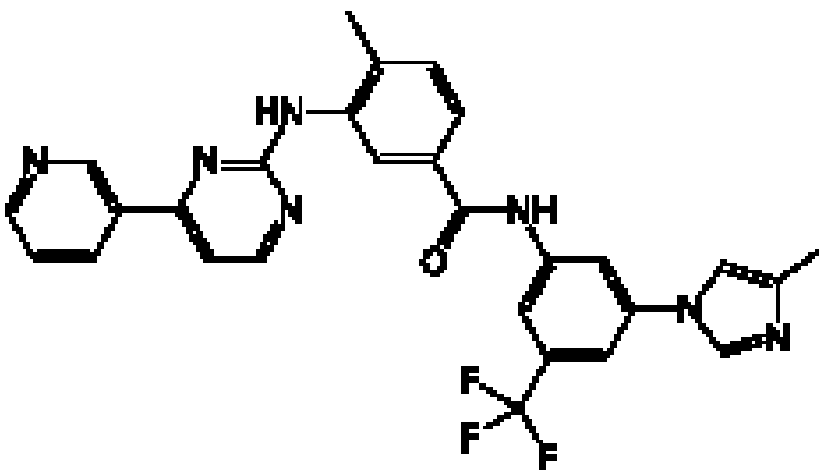
Rysunek 8. Herceptyna.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0a/HerceptinFab.jpg/800px-HerceptinFab.jpg>

Preparat ten wiąże się z określonym receptorem i blokuje go, hamując wzrost, pobudza także mechanizmy obronne organizmu. Stosowany jest w leczeniu raka piersi.

Inny lek – imatynib – jest przykładem leków będących inhibitorami kinaz tyrozynowych, których działanie sprowadza się ogólnie do blokady aktywności komórek rakowych. Lek ten, hamując przekazywanie sygnału do podziału, hamuje proces namnażania się komórek nowotworowych. Stosowany jest w leczeniu białaczki szpikowej.

Leki nowszej generacji (nilotynib, dasatynib, sunitynib) nie blokują ściśle określonego szlaku metabolicznego tak, jak herceptyna. Hamują one już co najmniej kilka różnych procesów metabolicznych jednocześnie.

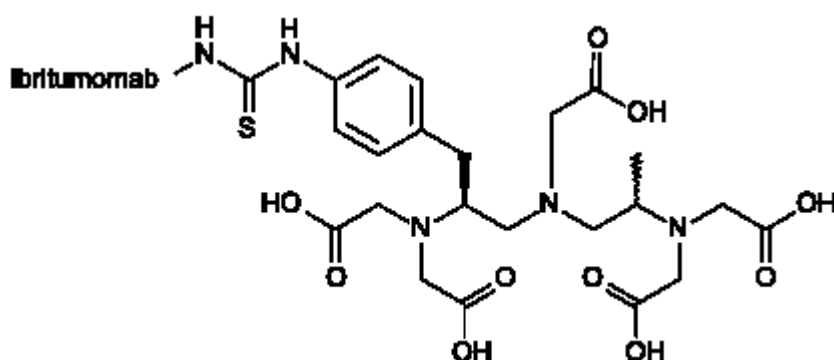


Rysunek 9. Nilotynib.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/39/Nilotinib.svg/800px-Nilotinib.svg.png>

Przeciwciała monoklonalne można łączyć z lekami. Dzięki temu lek zostaje dostarczony bezpośrednio do chorego nowotworu. Zużywa się więc go mniej i ogranicza jego efekty niepożądane, co w przypadku chemioterapii ma istotne znaczenie. Lek można też „uzbroić” w izotop promieniotwórczy (np. izotop itru) lub toksynę. Izotop doprowadzony do nowotworu zabija nie tylko tę komórkę, do której przyłączyło się przeciwciało, ale również inne jego komórki, które znajdują się w okolicy. Efekt jest większy niż w przypadku samego przeciwciała, bo ono działa powierzchniowo, a promieniowanie swobodnie penetruje guz nowotworowy.

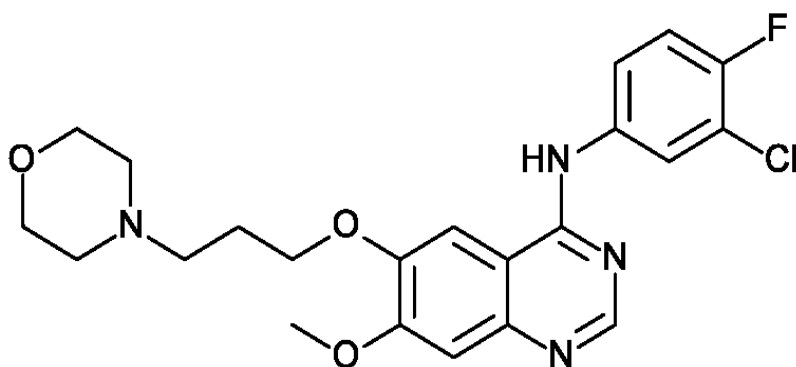
**Ibritumomab** – to przeciwciało monoklonalne znakowane izotopem promieniotwórczym itru-90, które wiąże się wybiórczo z limfocytami  $\beta$  antygeny CD20. Izotop itru – 90 emituje wysokoenergetyczne promieniowanie  $\beta$  o zasięgu wynoszącym średnio 5 mm, prowadząc do uszkodzenia komórek. Stosowany jest przy leczeniu chłoniaka grudkowego.



Rysunek 10. Ibritumomab.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b4/Ibritumomab\\_tiuxetan\\_structure.svg/434px-Ibritumomab\\_tiuxetan\\_structure.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b4/Ibritumomab_tiuxetan_structure.svg/434px-Ibritumomab_tiuxetan_structure.svg.png)

**Gefinityb** – to inhibitor kinazy tyrozynowej białka występującego w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc.



Rysunek 11. Gefinityb.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/17/Gefitinib\\_structure.svg/800px-Gefitinib\\_structure.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/17/Gefitinib_structure.svg/800px-Gefitinib_structure.svg.png)