

OBSAH

Předmluva	13
Úvod	15
ČÁST OBECNÁ	
1. Postavení chemoterapie v komplexní léčbě nádorů	19
2. Preklinický výzkum cytostatik	23
2.1. Orientační výběr cytostatik	25
2.2. Prvotní výběr	25
2.3. Hledání lékové formy a způsobu výroby cytostatika	27
2.4. Preklinická farmakologie a toxikologie	27
3. Klinické zkoušení cytostatik	30
3.1. Protokol klinické studie	30
3.2. První etapa klinického zkoušení	32
3.3. Druhá etapa klinického zkoušení	33
3.4. Třetí etapa klinického zkoušení	36
3.4.1. Metody kontrolovaného klinického pokusu	37
3.5. Čtvrtá etapa klinického zkoušení	40
4. Aplikační cesty protinádorové chemoterapie	41
4.1. Systémová chemoterapie	41
4.2. Regionální chemoterapie	42
4.3. Lokální chemoterapie	45
5. Farmakokinetika cytostatik	46
5.1. Resorpce	46
5.2. Distribuce	48
5.3. Biotransformace	49
5.4. Vylučování	49
6. Mechanismus účinku cytostatik	51
6.1. Mechanismus účinku konvenčních cytostatik	51
6.1.1. Inhibice syntézy nukleových kyselin	52
6.1.2. Poškození struktury a funkce nukleových kyselin	59
6.1.3. Poškození dělicího vřeténka (inhibice mitózy)	62
6.1.4. Inhibice proteosyntézy	62
6.1.5. Kombinované účinky	63
6.2. Mechanismus protinádorového účinku hormonů (J. Marek)	63
6.2.1. Mechanismus účinku hormonů za fyziologických okolností	64
6.2.2. Účinek hormonů na buňky nádorové tkáně	64
6.3. Mechanismus protinádorového účinku jiných látek	68
6.3.1. Inhibice reverzní transkriptázy	68
6.3.2. Interferony a jejich induktory	69
6.3.3. Protinádorové účinky látek ovlivňujících hemostázu	70

6.3.4.	Inhibitory syntézy prostaglandinů	72
6.3.5.	Polyelektrolyty, polyaminy a chalony	72
6.3.6.	Indukce nekrózy nádorových buněk	74
7.	Kinetika nádorového růstu a její ovlivnění chemoterapií	75
7.1.	Základní cytokinetické pochody a možnosti jejich sledování	75
7.1.1.	Buněčný cyklus	75
7.1.2.	Buněčné populace	78
7.1.3.	Nádorový růst	80
7.1.4.	Některé metodické přístupy ke sledování buněčné kinetiky	83
7.2.	Buněčná kinetika a chemoterapie	84
7.2.1.	Rozdělení cytostatik podle způsobu zásahu do buněčného cyklu	84
7.2.2.	Možnosti manipulace buněčnými cykly k posílení účinnosti chemoterapie	86
7.2.3.	Kvantitativní změny buněčných populací a hlavní zásady léčebné strategie	89
8.	Faktory ovlivňující účinnost chemoterapie	95
8.1.	Rozsah nádoru	95
8.2.	Dávkování	95
8.2.1.	Velikost dávky	96
8.2.2.	Způsob podání a rozvrh dávek	97
8.2.3.	Okolnosti vyžadující modifikaci dávek	98
8.3.	Rezistence	99
8.3.1.	Mechanismus vzniku rezistence	100
8.3.2.	Možnosti omezení rezistence	101
8.4.	Načasování chemoterapie („timing“)	102
8.4.1.	Načasované podání cytostatik ve vztahu k cytokinetice	102
8.4.2.	Načasované podání cytostatik ve vztahu k chronobiologii	102
9.	Možnosti předběžného posouzení účinnosti chemoterapie	105
9.1.	Metody in vitro	105
	Stanovení hormonálních receptorů (J. Marek)	105
9.2.	Metody in vivo	108
10.	Protinádorová chemoterapie v klinické praxi	109
10.1.	Kombinovaná chemoterapie	109
10.1.1.	Teoretické principy kombinované chemoterapie	110
10.1.2.	Synergismus, antagonismus a jiné účinky vzájemného působení cytostatik podaných v kombinaci	112
10.1.3.	Praktické zásady kombinované chemoterapie	113
10.2.	Jednoléková chemoterapie	115
10.3.	Chemoterapie v různých léčebných etapách	115
10.3.1.	Adjuvantní chemoterapie	117
11.	Nežádoucí účinky cytostatik	120
11.1.	Hematologická toxicita	120
11.1.1.	Poškození krvetvorby	121
11.1.2.	Poruchy hemostázy	125
11.2.	Kožní a slizniční změny	125
11.3.	Gastrointestinální toxicita	126
11.3.1.	Inhibice proliferace buněk epitelu	126
11.3.2.	Anorexie, nevolnost a zvracení	127
11.3.3.	Funkční poruchy	128
11.4.	Poškození jater a pankreatu	128
11.5.	Poškození plic	129
11.6.	Kardiotoxicita	129
11.7.	Poškození ledvin a močového ústrojí	130
11.8.	Nežádoucí účinky cytostatik na gonády	131

11.9. Neurotoxická	133
11.10. Méně obvyklé projevy toxicity	134
11.11. Teratogenní účinky cytostatik	134
11.11.1. Nádory, cytostatická léčba a těhotenství	135
11.12. Mutagenní a kancerogenní účinky	136
11.12.1. Druhotné malignity při cytostatické léčbě	136
11.13. Chemoterapie a imunitní reakce	138
11.13.1. Hypersenzitivní (alergická) reakce na cytostatika	138
11.13.2. Imunosupresivní účinky	139
11.14. Nežádoucí interakce cytostatik s jinými léčivy	140
12. Rizika manipulace s cytostatiky u zdravotnického personálu	141
12.1. Způsoby a velikost expozice zdravotnických pracovníků	141
12.2. Možné následky expozice mikrodávkám cytostatik	142
12.3. Hlavní zásady pro bezpečnou práci s cytostatiky	144
13. Hodnocení rozsahu onemocnění	146
13.1. Klasifikační systém TNM	146
13.2. Hodnocení rozsahu onemocnění u Hodgkinovy choroby	147
13.3. Doplnkové metody k určení pokročilosti onemocnění	149
14. Posuzování léčebné odpovědi	150
15. Jiné léčebné metody a jejich vztah k chemoterapii	154
15.1. Chirurgická léčba	154
15.1.1. Kombinace chirurgické léčby a chemoterapie	155
15.2. Léčba zářením	156
15.2.1. Teoretické předpoklady účinnosti kombinace záření – chemoterapie	157
15.2.2. Kombinace záření a chemoterapie v praxi	158
15.3. Imunoterapie	160
15.3.1. Mechanismy protinádorové imunity	160
15.3.2. Různé metody imunoterapie	164
15.3.3. Kombinace imunoterapie a chemoterapie	167
15.4. Chemoterapie a transplantace kostní dřeně	168
15.4.1. Indikace k transplantaci kostní dřeně	169
15.4.2. Provedení transplantace kostní dřeně	169
15.4.3. Praktické využití transplantace kostní dřeně	171
15.5. Hypertermie	172
15.6. Fototerapie a fotochemoterapie	173
15.7. Neprůkazné metody s nejistým účinkem	173
16. Doplnková a podpůrná léčba	178
16.1. Infekční komplikace	178
16.1.1. Příčiny častého výskytu infekce u zhoubných nádorových onemocnění	178
16.1.2. Nejčastější druhy infekce u onkologických nemocných	179
16.1.3. Prevence infekčních komplikací	180
16.1.4. Léčba infekčních komplikací	183
16.2. Poruchy výživy	188
16.2.1. Příčiny nutričního deficitu	188
16.2.2. Léčba nutričního deficitu	188
16.3. Poruchy elektrolytů a acidobazické rovnováhy	189
16.4. Tíšení bolesti u onkologických nemocných	191
16.4.1. Primární léčba	192
16.4.2. Symptomatická léčba	192
16.5. Léčba nežádoucích účinků chemoterapie	196
16.5.1. Léčba poruch krevetvorby	196
16.5.2. Léčba krvácivých komplikací	197

16.5.3. Léčba anorexie, nevolnosti a zvracení	198
16.5.4. Léčba kožních a slizničních změn	200
16.5.5. Léčba orgánového poškození	202
16.6. Péče o psychický stav nemocného	203
17. Ekonomické aspekty protinádorové chemoterapie a zásady preskripce cytostatik	205
18. Ambulantní chemoterapie a některé posudkové problémy	210
19. Perspektivy protinádorové chemoterapie	212
19.1. Důmyslnější využití dostupných cytostatik	212
19.2. Zavedení nových účinnějších chemoterapeutik	215
20. Organizace a řízení protinádorové chemoterapie	218

ČÁST FARMAKOLOGICKÁ

1. Antimetabolity	223
1.1. Purinová analoga	223
1.1.1. Analoga hypoxantinu a guaninu	223
1.1.2. Analoga adeninu	228
1.1.3. Jiná purinová analoga	230
1.2. Pyrimidinová analoga	230
1.2.1. Fluorované pyrimidiny	231
1.2.2. Azapyrimidiny	233
1.2.3. Cytosinarabinosid a jeho deriváty	235
1.3. Analoga kyseliny listové (antifolika)	338
1.4. Inhibitory ribonukleotidreduktázy	241
1.5. Analoga aminokyselin	242
1.5.1. Analoga kyseliny L-asparagové	243
1.5.2. Analoga L-glutaminu	243
2. Alkylační látky	245
2.1. β -chlorethylaminy	245
2.2. Oxazafosforiny	249
2.3. Etyleniminy	252
2.4. Estery kyselin sulfonových	255
2.5. Alkylační deriváty alkoholických cukrů	256
2.6. Deriváty platiny	259
2.7. Deriváty nitrosomočoviny	263
2.8. Antibiotika s převážně alkylačním účinkem	267
3. Interkalační látky	269
3.1. Antibiotika s interkalačním mechanismem účinku	269
3.1.1. Aktinomyciny	269
3.1.2. Antracyklinová antibiotika	271
3.1.3. Chromomycinová antibiotika	277
3.2. Deriváty antracenu	278
3.3. Deriváty akridinu	280
3.4. Deriváty pyridokarbazolů	281
4. Látky s radiomimetickým účinkem	282
4.1. Bleomyciny	282
4.2. Jiné látky s radiomimetickým účinkem	284
5. Inhibitory mitózy	286
5.1. Alkaloidy z ocúnu	286
5.2. Alkaloidy z barvínku	286
5.3. Podofylotoxinové alkaloidy	290
6. Látky s kombinovaným nebo nejasným mechanismem účinku	293
6.1. Deriváty imidazolkarboxamidu	293

6.2.	Deriváty hydrazinu	294
6.3.	Deriváty piperazinu	295
6.4.	Deriváty bisguanylhydrazonu	298
6.5.	Deriváty kyseliny β -bromakrylové	298
6.6.	Jiné látky	300
7.	Inhibitory proteosyntézy	303
8.	Hormony (J. Marek)	305
8.1.	Androgeny	305
8.2.	Estrogeny	307
8.3.	Gestageny	310
8.4.	Antiandrogeny	312
8.5.	Antiestrogeny	313
8.6.	Glukokortikoidy	315
8.7.	Blokátory steroidní syntézy (inhibitory aromatáz)	316
8.8.	Analoga gonadoliberinů	318
8.9.	Kombinované přípravky s cytostatickým a hormonálním účinkem	319
9.	Vitamíny v protinádorové terapii	322
10.	Přípravky ovlivňující imunitní reakce	325
10.1.	Imunosupresiva	325
10.2.	Imunomodulační látky	326

ČÁST KLINICKÁ

1.	Akutní (blastické) leukémie	335
1.0.1.	Klasifikace akutních leukémií	336
1.0.2.	Zásady léčebné strategie	337
1.0.3.	Chemoterapie akutní lymfoblastické leukémie	338
1.0.4.	Chemoterapie akutní myeloblastické leukémie	341
2.	Myelodysplastický syndrom	344
2.0.1.	Léčba myelodysplastického syndromu	344
3.	Myeloproliferační syndrom	346
4.	Primární polycytémie	348
4.0.1.	Zásady léčebné strategie	348
4.0.2.	Chemoterapie	349
5.	Chronická myeloidní leukémie	350
5.0.1.	Zásady léčebné strategie	352
5.0.2.	Chemoterapie CML	353
6.	Chronická lymfatická leukémie	355
6.0.1.	Zásady léčebné strategie	357
6.0.2.	Chemoterapie	358
6.1.	Trichocelulární leukémie	360
6.1.1.	Zásady léčebné strategie	360
6.1.2.	Chemoterapie	361
7.	Hodgkinova choroba	362
7.0.1.	Zásady léčebné strategie	363
7.0.2.	Chemoterapie	365
7.0.3.	Zvláštní terapeutické problémy	366
8.	Nehodgkinské lymfomy	370
8.0.1.	Zásady léčebné strategie	373
8.0.2.	Chemoterapie	374
8.0.3.	Zvláštní terapeutické problémy	377
8.1.	Burkittův nádor	378
8.1.1.	Zásady léčebné strategie	378
8.1.2.	Chemoterapie	378

8.2.	Mycosis fungoides	379
8.2.1.	Zásady léčebné strategie	379
8.2.2.	Chemoterapie	379
8.3.	Méně obvyklé NHL	380
8.4.	Histiocytární malignity (retikulózy)	380
8.4.1.	Histiocytární medulární retikulóza	381
8.4.2.	Histiocytóza X	381
9.	Lymfoproliferační onemocnění s tvorbou paraproteinu	382
9.1.	Plazmocytom	382
9.1.1.	Zásady léčebné strategie	384
9.1.2.	Chemoterapie	385
9.2.	Makroglobulinémie	386
9.2.1.	Léčba makroglobulinémie	387
9.3.	Choroby z těžkých řetězců	387
10.	Nádory centrálního nervového systému	388
10.0.1.	Zásady léčebné strategie	388
10.0.2.	Chemoterapie	389
10.0.3.	Terapie mozkových metastáz	391
11.	Nádory ORL oblasti	392
11.0.1.	Zásady léčebné strategie	392
11.0.2.	Chemoterapie	393
12.	Zhoubné nádory plic a pleury	395
12.0.1.	Zásady léčebné strategie	395
12.0.2.	Chemoterapie	396
12.1.	Druhotné nádory plic	397
12.2.	Nádory pleury	399
12.3.	Nádory mediastina	399
13.	Nádory trávicího ústrojí	400
13.1.	Karcinom jícnu	400
13.1.1.	Zásady léčebné strategie	400
13.1.2.	Chemoterapie	402
13.2.	Karcinom žaludku	402
13.2.1.	Zásady léčebné strategie	403
13.2.2.	Chemoterapie	403
13.3.	Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku	404
13.3.1.	Zásady léčebné strategie	404
13.3.2.	Chemoterapie	405
13.4.	Zhoubné nádory jater	405
13.4.1.	Terapie hepatocelulárního karcinomu	406
13.4.2.	Terapie jaterních metastáz	407
13.5.	Zhoubné nádory slinivky břišní	407
13.5.1.	Zásady léčebné strategie	407
13.5.2.	Chemoterapie	408
13.6.	Nádory s méně častým výskytem	408
14.	Nádory močového ústrojí	410
14.1.	Grawitzův nádor	410
14.1.1.	Zásady léčebné strategie	411
14.1.2.	Chemoterapie	411
14.2.	Jiné nádory ledvin	412
14.3.	Nádory pánvičky a močovodu	412
14.4.	Nádory močového měchýře	412
14.4.1.	Zásady léčebné strategie	413
14.4.2.	Chemoterapie	414
15.	Zhoubné nádory mužských pohlavních orgánů	415

15.1. Testikulární nádory	415
15.1.1. Zásady léčebné strategie	416
15.1.2. Chemoterapie	417
15.2. Karcinom prostaty	418
15.2.1. Zásady léčebné strategie	419
15.2.2. Hormonální léčba	420
15.2.3. Chemoterapie	422
15.3. Karcinom penisu	422
16. Zhoubné nádory ženských pohlavních orgánů	424
16.1. Zhoubné nádory vaječníků	424
16.1.1. Zásady léčebné strategie	424
16.1.2. Chemoterapie	426
16.1.3. Chemoterapie neepitelových nádorů ovaria	428
16.2. Zhoubné nádory děložního těla	428
16.2.1. Zásady léčebné strategie	429
16.2.2. Hormonální léčba	429
16.2.3. Chemoterapie	430
16.3. Karcinom děložního čípku	430
16.3.1. Zásady léčebné strategie	430
16.3.2. Chemoterapie	431
16.4. Méně časté nádory ženských pohlavních orgánů	432
17. Karcinom prsu	433
17.0.1. Zásady léčebné strategie	434
17.0.2. Chemoterapie	436
Chemoterapie diseminovaného onemocnění	437
Adjuvantní chemoterapie	439
17.0.3. Hormonální léčba	440
Hormonální léčba diseminovaného onemocnění	440
Adjuvantní hormonální léčba	441
17.1. Karcinom prsu u mužů	442
18. Nádorové onemocnění trofoblastu	444
18.0.1. Zásady léčebné strategie	445
18.0.2. Chemoterapie	445
19. Nádory žláz s vnitřní sekrecí	447
19.1. Karcinom štítné žlázy	447
19.1.1. Zásady léčebné strategie	448
19.1.2. Hormonální léčba a chemoterapie	448
19.2. Karcinom kůry nadledvin	449
19.2.1. Terapie	449
19.3. Apudomy	449
19.3.1. Nesidiomy	450
19.3.2. Karcinoidy	450
20. Zhoubné nádory kůže	452
20.0.1. Zásady léčebné strategie	452
20.0.2. Chemoterapie	453
21. Maligní melanom	454
21.0.1. Zásady léčebné strategie	455
21.0.2. Chemoterapie	456
22. Sarkomy	458
22.1. Sarkomy měkkých tkání	458
22.1.1. Zásady léčebné strategie	458
22.1.2. Chemoterapie	459
22.2. Osteosarkom	460
22.2.1. Zásady léčebné strategie	461

22.2.2. Chemoterapie	461
22.3. Ewingův sarkom	462
22.3.1. Zásady léčebné strategie	462
22.3.2. Chemoterapie	463
22.4. Kaposiho sarkom a AIDS	463
22.4.1. Zásady léčebné strategie	464
22.4.2. Chemoterapie	465
23. Zásady chemoterapie zhoubných nádorů dětského věku	466
24. Diseminovaný nádor s neznámým prvotním ložiskem	468
24.0.1. Zásady léčebné strategie	468
24.0.2. Chemoterapie	469
25. Závěr	470
Literatura	471
Rejstřík	484