**Kemoterapi**Kemoterapeutiske agenter er cytostatika (cellestandsere)– altså farmaka der standser:

**Cancerterapi**

* Tumorcellevækst
* Tumorcelledeling
* Tumorcellespredning.

Virkningsmetoder  
Kemoterapi virker ved:

* Hæmning af DNA-syntese
* Hæmning af DNA-replikation
* Hæmning af proteinsyntesen

Bivirkninger  
Hæmning af almindelige prolifererende celler. Bl.a.:

* Epitelceller
  + Slimhinder
  + Hud
  + Hår
* Rygmarvsstamceller
  + Såkaldt knoglemarvssuspension, resulterende i:
  + Nedsat blodpladetal (øget blødning)
  + Neutropeni
  + M.v.

Kombination  
Cytostatika virker ofte potenserende eller synergistiske på hverandre  
  
Behandling  
Maksimale dosis uden forekomst af *uacceptable* bivirkninger – dvs. bivirkninger der forringer livskvaliteten i en grad der ikke står mål med den kliniske effekt.

**Cellecyklus og tumorbiologi**Celler befinder sig enten i G0 (hvilefasen) – hvis de er færdigdifferenterede – eller i:

* G1-fasen: RNA- og proteinsyntese
* S-fasen: DNA-replikation
* G2-fasen: RNA- og proteinsyntese
* M-fasen: celledelingsfasen (mitosis)

Cytostatika virker *ikke* på celler i Go, derimod på celler i vækst.   
Tumorceller kendetegnes ved ukontrolleret vækst og deling samt evne til invasion og metastasering  
  
Kinetik og resistens  
1. ordens-kinetik – gentagen dosis rammer ikke samme antal tumorceller – derimod samme *procentdel*.   
Princippet gælder kun så længe følsomheden er intakt – hvad kan ændre sig ved mutationsinduceret resistens

**Kemoterapi stofliste**  
**Alkylerende stoffer**Danner kovalente bindinger mellem alkylgrupper på DNA.   
Dette medfører DNA-krydsbinding og strengbrud.   
Enzymet P53 inducerer apoptose (celledød)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Klorambucil** | **Cisplatin** |
| **Type** | Alkylerende cytostatikum | Alkylerende cytostatikum |
| **Virkning** | Danner kovalente bindinger mellem alkylgrupper i DNA 🡪 DNA krydsbindes og der opstår strengbrud 🡪 Enzym P53 inducerer apoptose 🡪 Celledød | Danner kovalente bindinger mellem alkylgrupper i DNA 🡪 DNA krydsbindes og der opstår strengbrud 🡪 Enzym P53 inducerer apoptose 🡪 Celledød |
| **Effekt** | Apoptose af tumorcelle | Apoptose af tumorcelle |
| **Bivirkninger** | Knoglemarvsdepression  Bl.a. nedsat blodpladetal – øget blødning | Knoglemarvsdepression Bl.a. nedsat blodpladetal – øget blødning |
| **Administration** | Peroralt | Peroralt |

**Antimetabolitter**  
Kemiske substanser der inhiberer metabolitter – f.eks. enzymer der står for normal metabolisme

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Methothrexat** | **Cytarabin** |
| **Type** | Prodrug (antimetabolit) | Prodrug (antimetabolit) |
| **Virkning** | Aktiv metabolit inhiberer enzym dihydro-folsyre-reduktase  🡪 Ingen dannelse af tetrahydro-folsyre (coenzym) 🡪 Hæmning af purin- og purimidinsyntese  🡪  Hæmning af DNA syntese  🡪  Celledød | Aktiv metabolit = ara-CTP Virker dels ved:   1. Hæmning af DNA og RNA polymerase 2. Integrering i DNA førende til DNA-skader i S-fasen |
| **Effekt** | Celledød | Celledød |

**Mitosehæmmere**Hæmmer mitose (deling) gennem binding til tubulin

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Vinkristin** | **Paclitaxel** |
| **Type** | Mitosehæmmer | Mitosehæmmer |
| **Virkning** | Binder til tubulin 🡪 Hæmmer polymerisering af tubulin 🡪 Hæmmet mitosespindelapparat  🡪 Mitose bremses | Binder til tubulin 🡪 Hæmmer depolymerisering af tubulin  🡪 Hæmmet mitosespindelapparat 🡪 Mitose bremses |
| **Effekt** | Hæmmet deling | Hæmmet deling |

**DNA-fragmenterende stoffer**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Bleomycin** |
| **Type** | DNA-fragmenterende cytostatikum |
| **Virkning** | Binder til DNA 🡪 Enkelt- og dobbeltstrengsbrud |
| **Effekt** | Celledød |

**Topoisomerasehæmmere**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Camptotecin-analoger** | **Epipodofyllotoxiner** |
| **Type** | Topoisomerasehæmmer | Topoisomerasehæmmer |
| **Virkning** | Hæmmer topoisomerase I  🡪 DNA ”supercoiles”  🡪 Replikation hæmmes Transskription hæmmes | Hæmmer topoisomerase II 🡪 DNA ”supercoiles” 🡪 Replikation hæmmes Transskription hæmmes |
| **Effekt** | Hæmmet replikation og celledød | Hæmmet replikation og celledød |