

# **ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ**

**Απαρτιωμένη διδασκαλία στην Αιματολογία  
Αργύρης Συμεωνίδης  
Αναπλ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών**



# Προσέγγιση του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο Ι.



## Θέματα που αφορούν το είδος της νόσου

- Αξιολόγηση της ακριβούς ιστολογικής διάγνωσης και των επί μέρους χαρακτήρων π.χ.
  - Λέμφωμα (1800-1900)
  - Μη Hodgkin λέμφωμα (1900-1950)
  - Μη Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (1950-1975)
  - Μη Hodgkin λέμφ. από μεγ. κύτ. αναπλαστικό (1975-1987)
  - Μη Hodgkin λέμφ. από μεγ. κύτ. αναπλαστικό Ki-1+ (1987-1995)
  - Μη Hodgkin λέμφ. από μεγ. κύτ. αναπλαστικό Ki-1+, ALK+
  - Μη Hodgkin λέμφ. από μεγ. κύτ. αναπλαστικό Ki-1+, ALK+ με GF 35%.

# Προσέγγιση του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο Ια.



## Θέματα που αφορούν το είδος της νόσου

- Αξιολόγηση βιολογικών χαρακτήρων της νόσου - Α
  - ⇒ Ανοσοφαινοτυπικοί χαρακτήρες – π.χ.
    - έκφραση CD20 (λεμφοϋπερπλασίες Β-κυττάρων),
    - έκφραση CD30 (κύτταρο Reed-Sternberg)
    - έκφραση HER2 (κύτταρο καρκίνου μαστού)
  - ⇒ Κυτταρογενετικά ευρήματα π.χ.
    - ανίχνευση t(8;21) σε ΟΜΛ = ΟΜΛ-M2 καλής πρόγνωσης
    - ανίχνευση t(9;22) σε ΟΛΛ = κακή πρόγωση → θεραπευτικό πλάνο για άμεση εφαρμογή Allo-SCT στην πρώτη ύφεση
  - ⇒ Ρυθμός κυτταρικής αύξησης του νεοπλασμ. πληθυσμού π.χ.
    - GF <5% σε οζώδες NHL → τακτική “watch and wait”
    - GF 100% σε διάχυτο NHL από μικρά κύτ. = Λέμφωμα Burkitt

# Προσέγγιση του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο Ib.



## Θέματα που αφορούν το είδος της νόσου (συνέχεια)

- Αξιολόγηση βιολογικών χαρακτήρων της νόσου - B
  - ⇒ Είδος διαταραγμένων ενδοκυττάρων μεταβολικών οδών  
ανίχνευση της μετάλλαξης JAK-2V617F θέτει την διάγνωση μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου  
ανίχνευση μετάλλαξης του γονιδίου p53 σε ασθενή με B-ΧΛΛ αποτρέπει την χορήγηση θεραπείας με fludarabin.
  - ⇒ Επαγωγή ανοσολογικής αντίδρασης και είδος αυτής π.χ. Μελάνωμα, υποπλαστικό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
  - ⇒ Βαθμός αγγειοβρίθειας του όγκου
  - ⇒ Σχέση νεοπλασματικών κυττάρων με παρακείμενους ιστούς
  - ⇒ Μεταβολική δραστηριότητα του όγκου

# Προσέγγιση του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο III.



## Θέματα που σχετίζονται με τον ασθενή

- Αξιολόγηση της έκτασης της νόσου (σταδιοποίηση)
- Αξιολόγηση της εντόπισης της νόσου
- Αξιολόγηση της κατάστασης ικανότητας του ασθενούς
- Έλεγχος λειτουργίας ζωτικών οργάνων (ήπατος, νεφρών, καρδιάς, πνευμόνων κλπ)
- Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου
- Ενημέρωση και απόκτηση συγκατάθεσης του ασθενούς για την σχεδιαζόμενη θεραπεία
- Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία

# Σχεδιασμός θεραπευτικής στρατηγικής



## Προσδιορισμός των στόχων της θεραπείας

- Εκρίζωση της νόσου – ίαση
- Ελαχιστοποίηση νόσου για εξαφάνιση ή περιορισμό επικίνδυνων ή ενοχλητικών συμπτωμάτων
- Ελαχιστοποίηση νόσου και εφαρμογή άλλης επιλογής που επιτυγχάνει εκρίζωση επί ελαχίστης νόσου
- Ουδεμία θεραπεία και συμβίωση με την νόσο
- Ανίατη νόσος και παρηγορητική θεραπεία
- Εφαρμογή μόνο υποστηρικτικής αγωγής

# Στρατηγική ολικής θεραπείας: Στάδια ή φάσεις αντινεοπλασματικής θεραπείας



- Προθεραπεία  
(θεραπεία ελάττωσης του φορτίου της νόσου)
- Θεραπεία εφόδου
- Θεραπεία εδραίωσης – Θεραπεία μετά την ύφεση
- Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης – Θεραπεία υπολειμματικής νόσου
- Θεραπεία υποτροπής
- Θεραπεία διάσωσης

# Φορτίο νόσου αναλόγως της ανταπόκρισης στην θεραπεία ασθενούς με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία

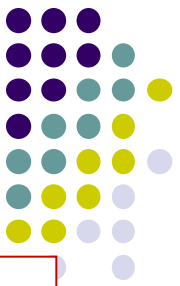
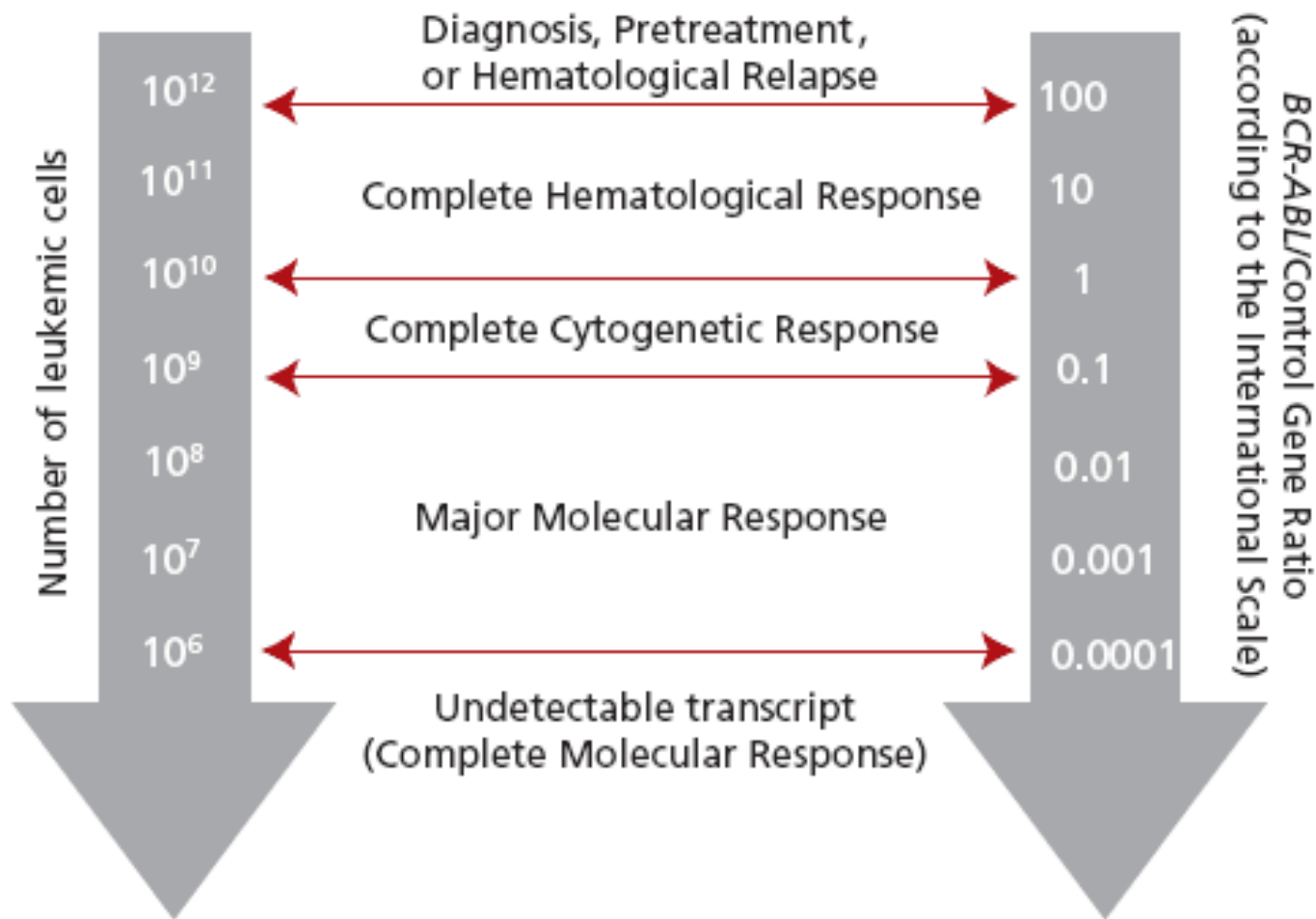


Figure 2. The *BCR-ABL* Transcript Percent Parallels the Number of Leukemic Cells<sup>9</sup>

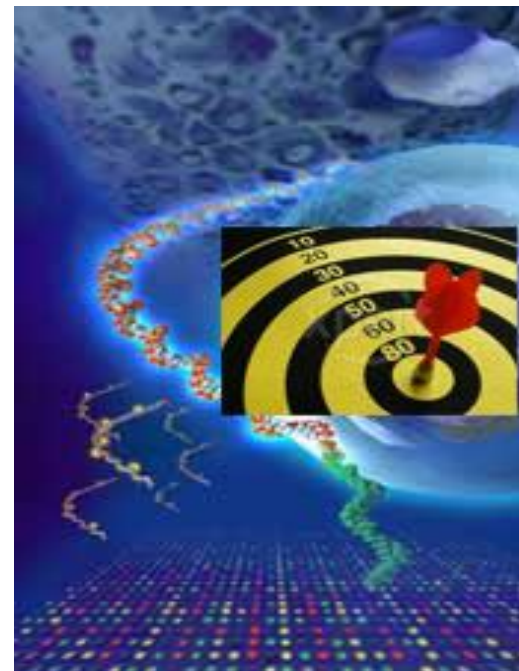




# Είδη αντινεοπλασματικής αγωγής



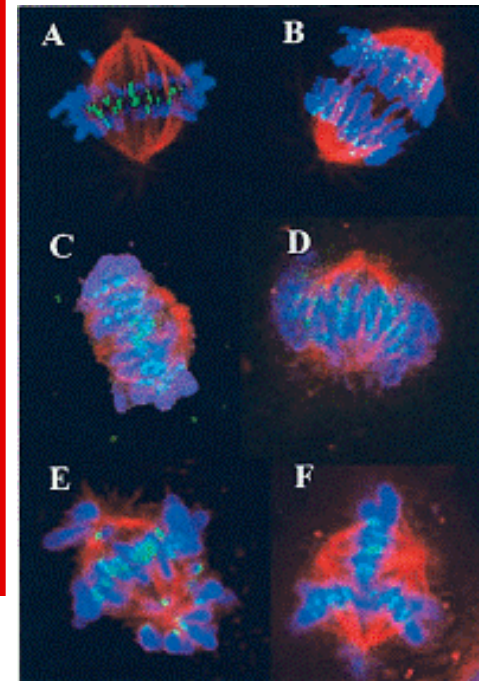
- Συμβατική χημειοθεραπεία
- Ακτινοθεραπεία
- Κατευθυνόμενη (στοχευμένη) θεραπεία
- Ανοσοτροποποιητική θεραπεία
- Συνδυασμοί των παραπάνω



# Κατηγορίες συμβατικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων



- Αλκυλιούντες παράγοντες
- Αντιμεταβολίτες
- Αναστολείς επιδιορθωτικών ενζύμων του DNA
- Επαγωγείς θραυσμάτων-βλαβών του γενετικού υλικού
- Τοξικοί παράγοντες του κυτταροπλάσματος – επαγωγείς κυτταρικού θανάτου
- Αναστολείς της μιτωτικής ατράκτου

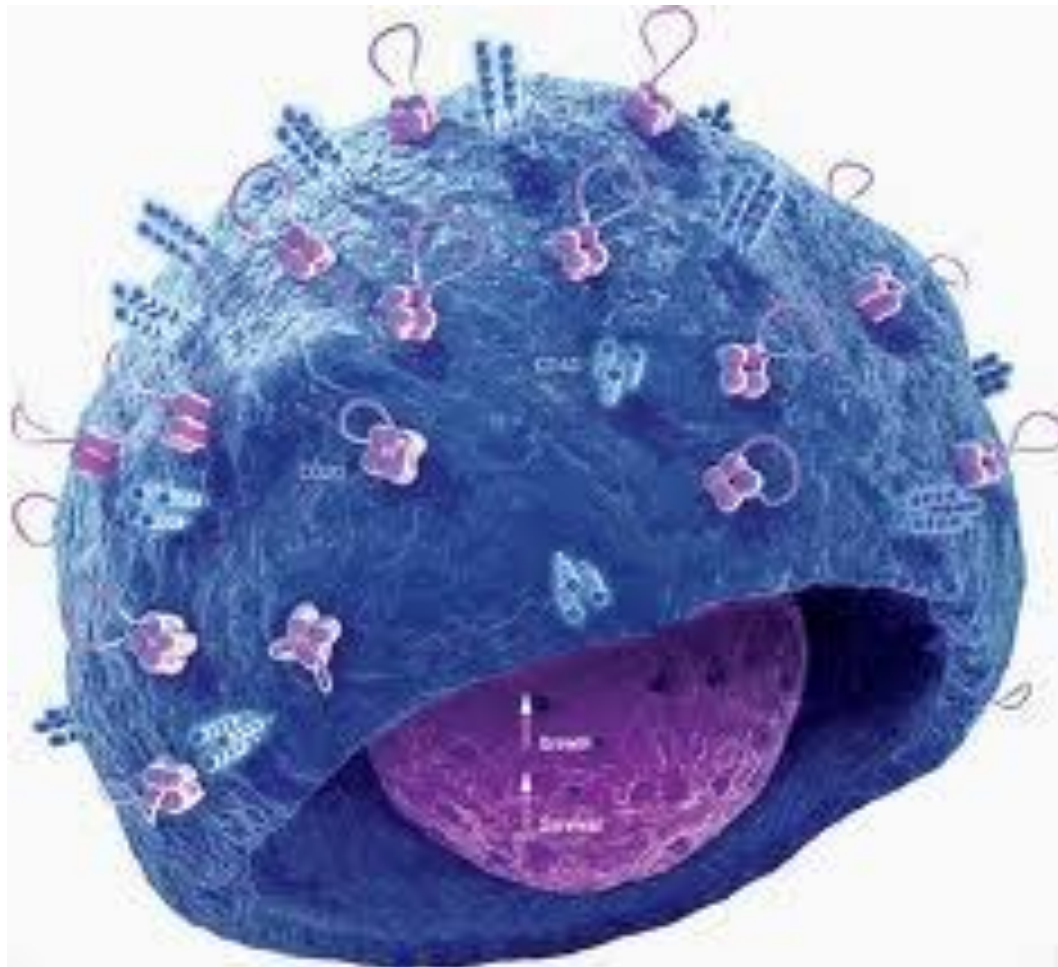


# Κατηγορίες φαρμάκων κατευθυνόμενης (στοχευμένης) αντινεοπλασματικής αγωγής

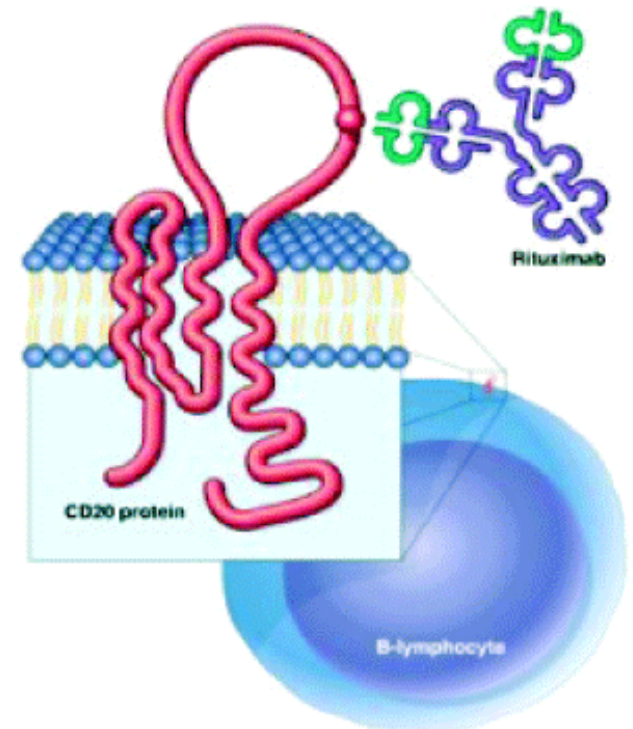


- Μονοκλωνικά αντισώματα κυτταρικής επιφανείας
- Μονοκλωνικά αντισώματα ενδοκυτταρίων στόχων
- Αναστολείς/τροποποιητές μεταγωγής μηνύματος
- Αναστολείς πρωτεασώματος
- Αναστολείς μηνυμάτων κυτταρικής επιβίωσης
- Ενεργοποιητές των οδών της απόπτωσης
- Τροποποιητές επιγενετικών μεταβολών
- Τροποποιητές μετάφρασης mRNA
- Τροποποιητές μικροπεριβάλλοντος του όγκου
- Αναστολείς αγγειογένεσης
- Ανοσοτροποποιητές

# Μόριο CD20 και πρόσδεση του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος

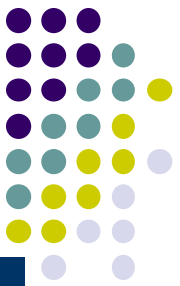


Medscape® [www.medscape.com](http://www.medscape.com)



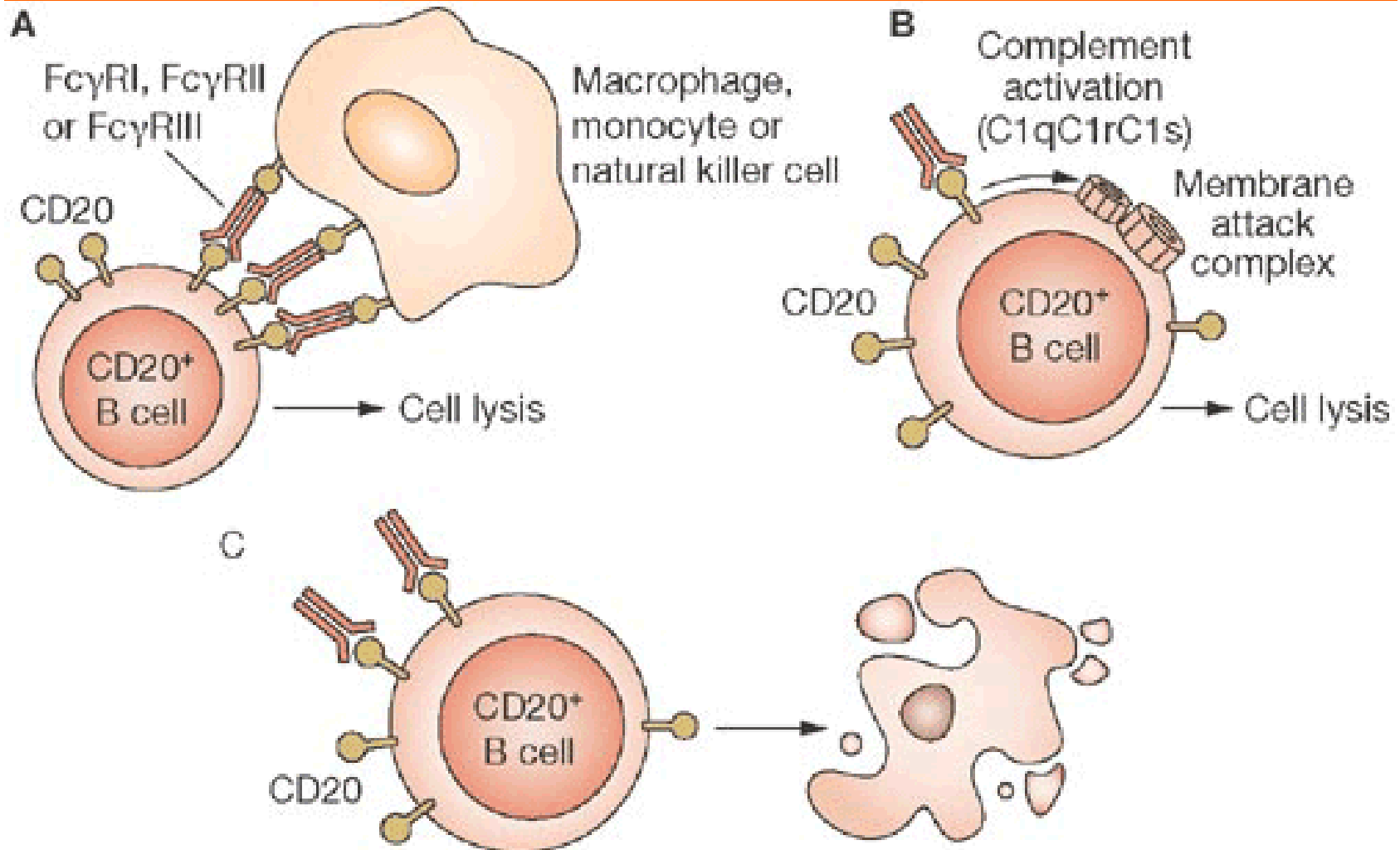
Source: Am J Transplant © 2006 Blackwell Publishing

# Μηχανισμοί δράσης του Rituximab

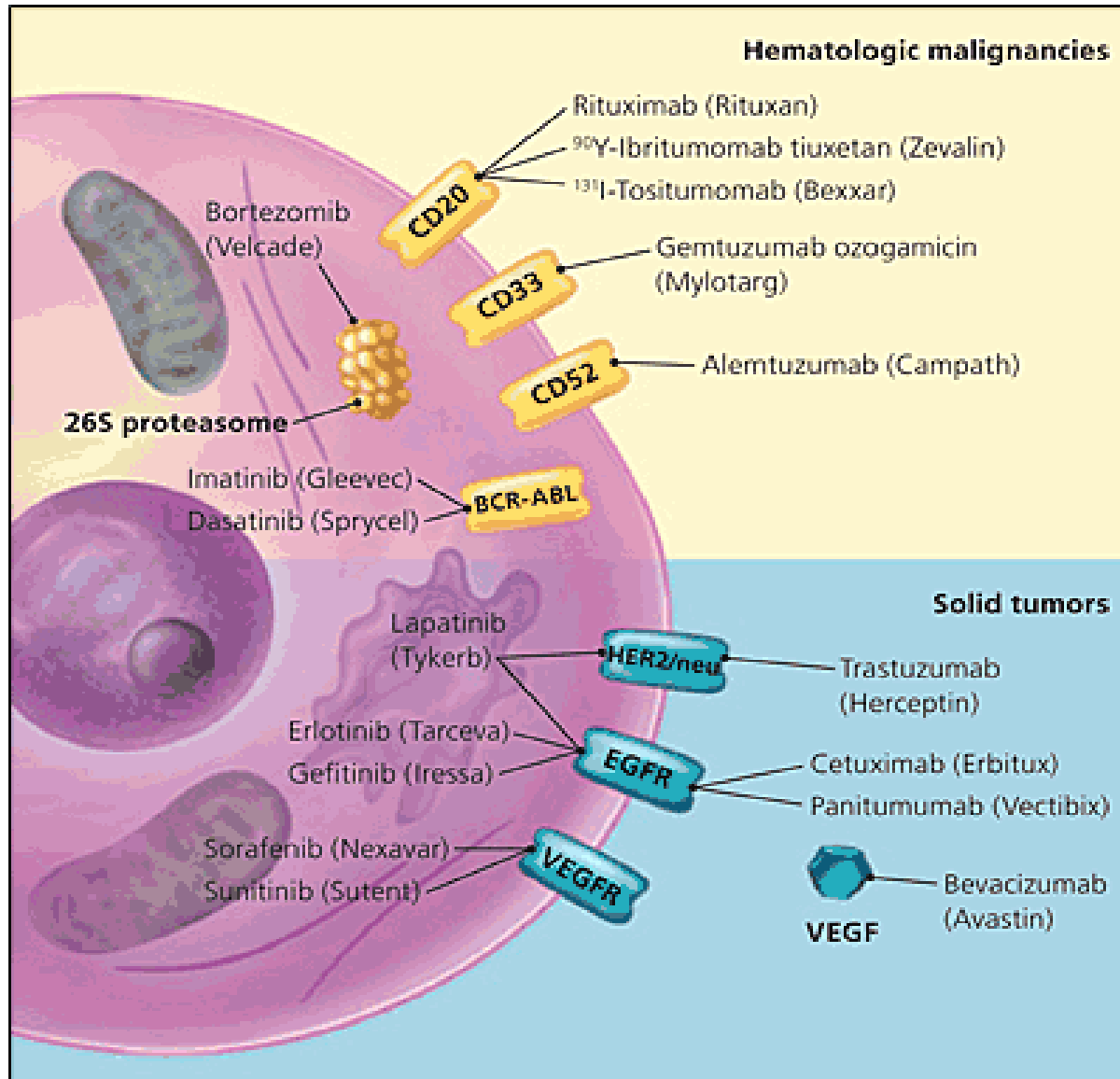
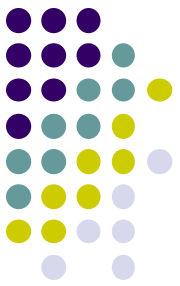


Medscape®

www.medscape.com

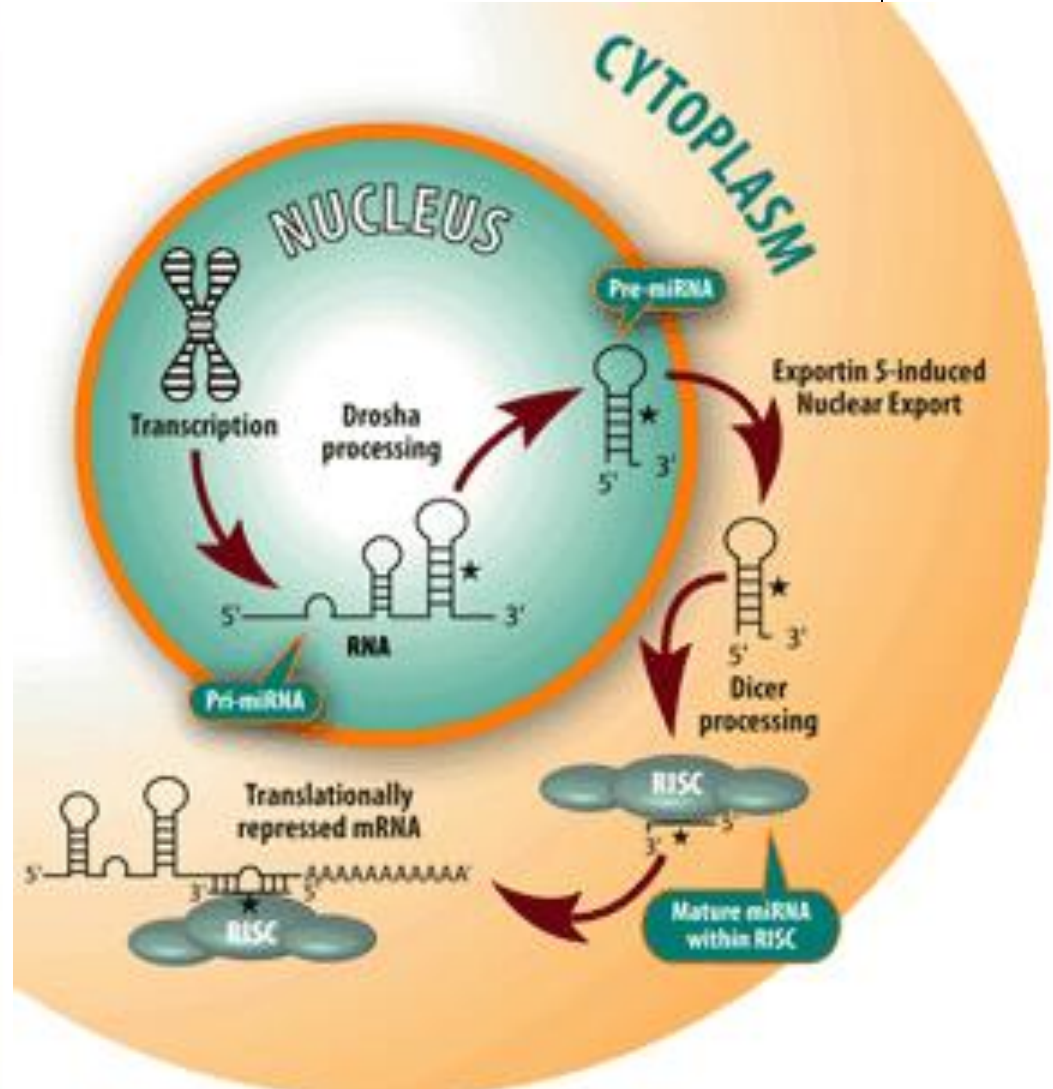
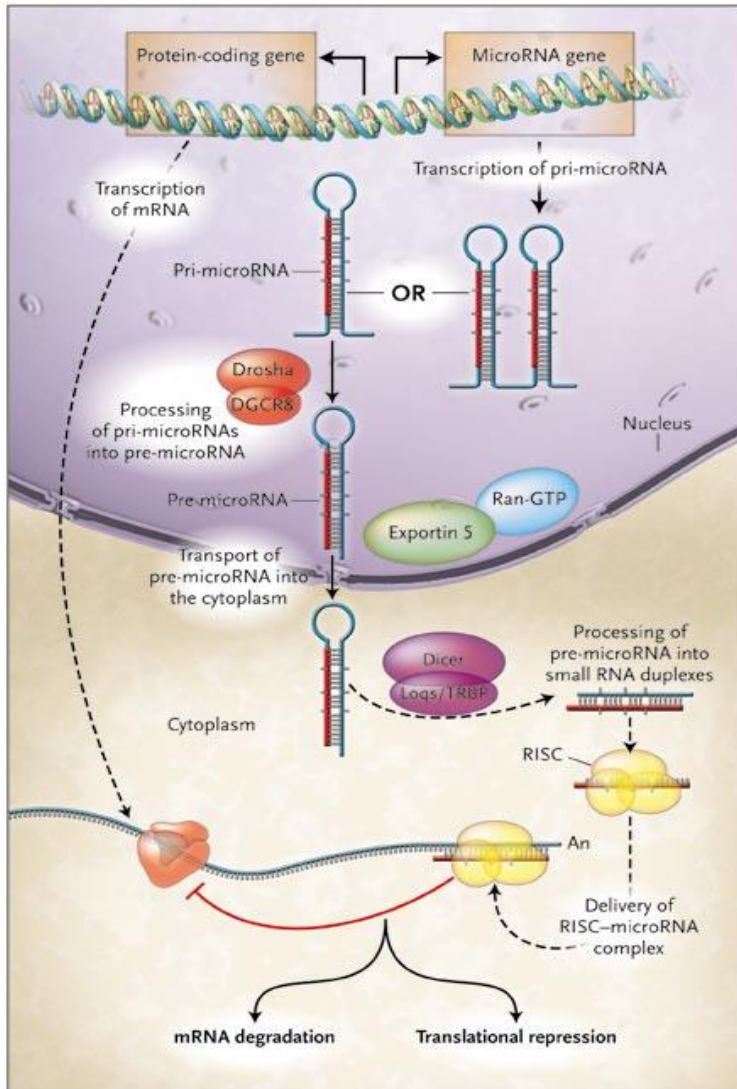


# Άλλοι στόχοι κατευθυνόμενης θεραπείας





# Τα micro-RNAs ρυθμίζουν την πρωτεϊνοσύνθεση στο επίπεδο των ριβωσωματίων



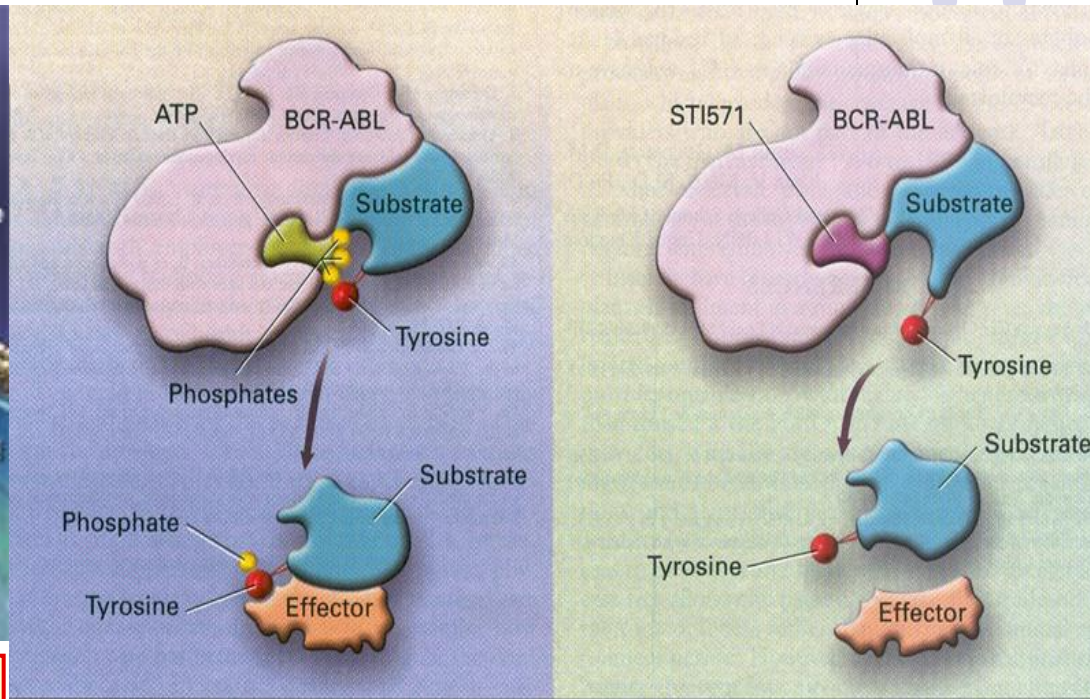
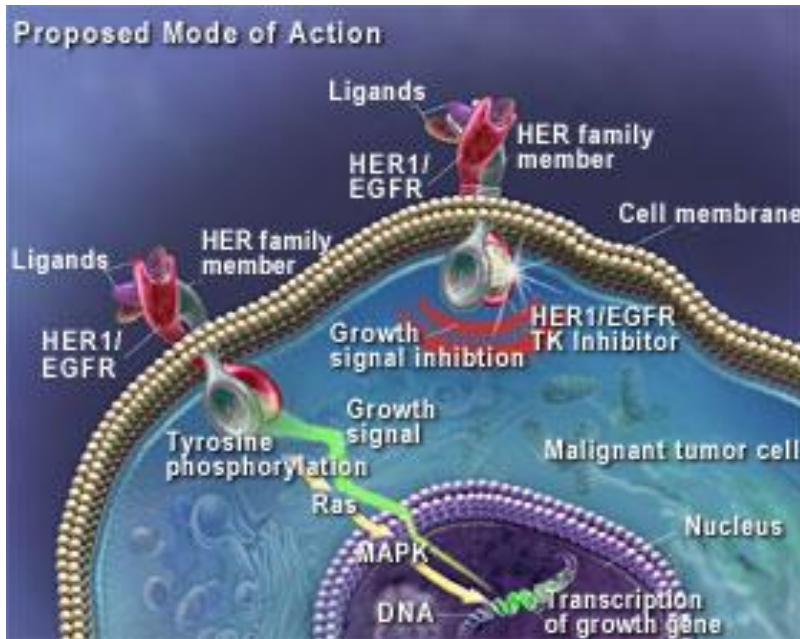
# Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου I.



- Υπάρχει ειδική – στοχευμένη θεραπεία για την νόσο? π.χ.
  - **Rituximab** στα B-N.H.Λεμφώματα
  - **Imatinib** στην Χρόνια Μυελογενή λευχαιμία
  - **Trastuzumab** στον καρκίνο μαστού
- Συνδυάζεται η στοχευμένη θεραπεία με χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή άλλες προσεγγίσεις?
- Μπορούν να εφαρμοσθούν χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί?
- Ποιό είναι το μεσοδιάστημα μεταξύ των κύκλων θεραπείας?
- Ποιά είναι η ορθή σειρά χορήγησης των φαρμάκων?



# Παραδείγματα στοχευμένης θεραπείας



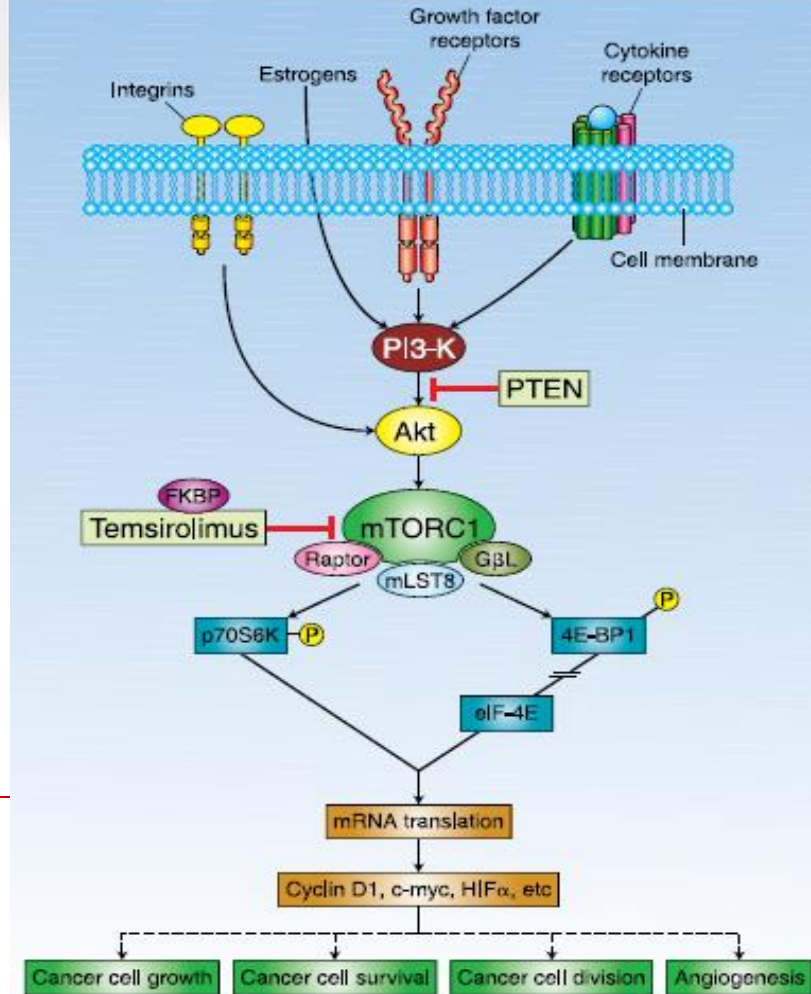
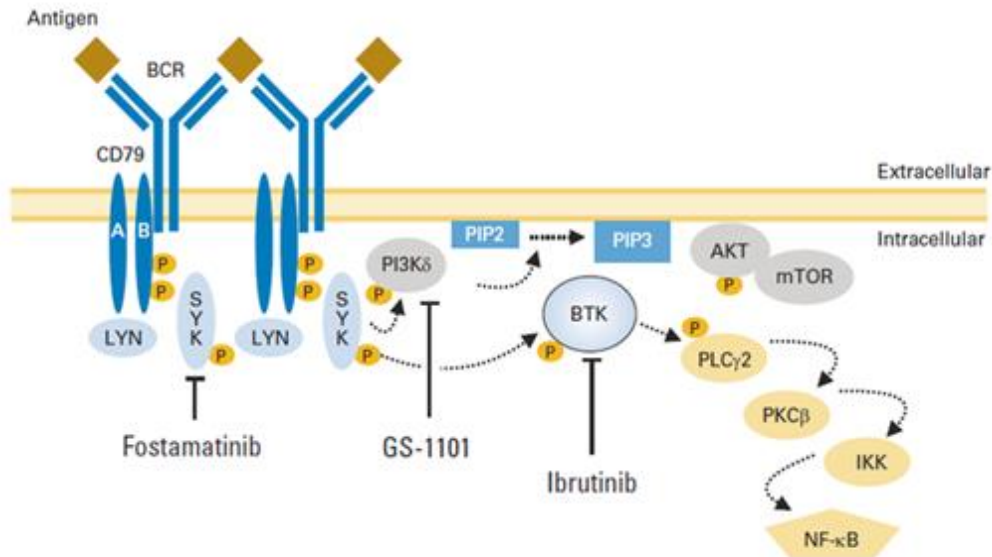
Το γονίδιο HER1 «αξιοποιεί» τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και με την πρόσδεση του EGF μεταφέρει μηνύματα πολλαπλασιασμού για το κύτταρο του καρκίνου του μαστού. Το μήνυμα προς τον πυρήνα αναστέλλεται είτε μπλοκάροντας τον υποδοχέα με trastuzumab είτε αναστέλλοντας την ενδοκυττάρια μεταγωγή του μηνύματος, με αναστολείς κινασών.

Με την αντιμετάθεση (9;22) δημιουργείται το υβριδικό γονίδιο bcr/abl η πρωτεΐνη του οποίου είναι μια τυροσινική κινάση που μεταδίδει μήνυμα πολλαπλασιασμού στο κύτταρο της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Το imatinib αναστέλλει **εκλεκτικά** την τυροσινική κινάση διακόπτοντας το μήνυμα πολλαπλασιασμού της νόσου.

# Παραδείγματα νεότερων στόχων



## B-Cell Receptor Targeting Downstream Signaling Molecules



- Η διέγερση του υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων είναι σήμα επιβίωσης για το Β-λεμφοκύτταρο
- Αναστολή της μεταγωγής του μηνύματος ωθεί το κύτταρο σε αποπτωτικό θάνατο

- Αναστολή της οδού PI3K/Akt - mTOR αναστρέφει τον νεοπλασματικό φαινότυπο και ευνοεί την κυτταρική διαφοροποίηση

# Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου II.



## Επιλογή του χημειοθεραπευτικού συνδυασμού

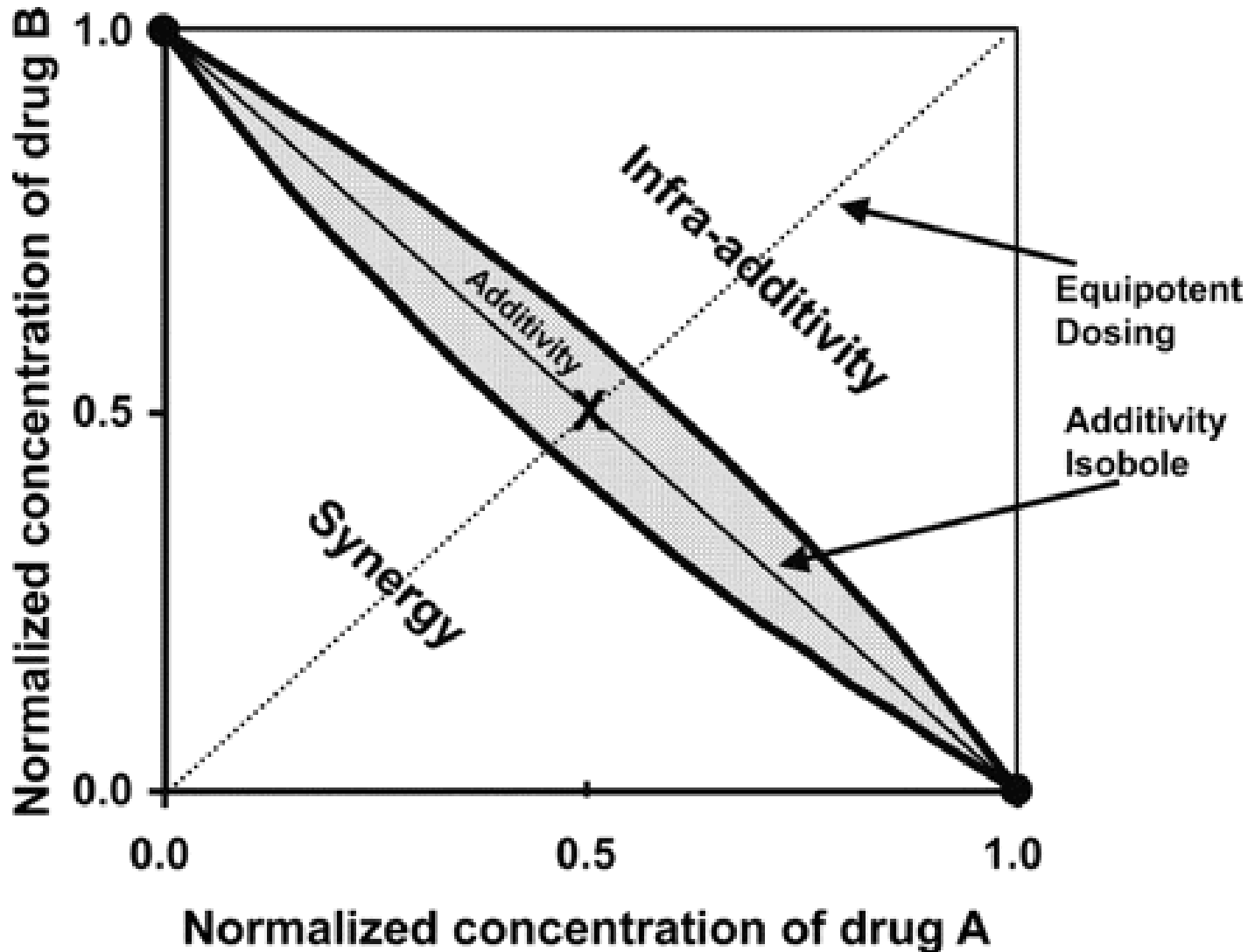
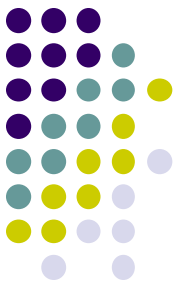
- Υπάρχει προηγούμενη εμπειρία αποτελεσματικότητας?
- Υπάρχει γνωστή συνέργεια των φαρμάκων του συνδυασμού ή η δράση ενός παρεμποδίζει - αναστέλλει την δράση άλλου?
  - ⇒ Κορτικοειδή δεν συγχορηγούνται με μονοκλωνικά αντισώματα
  - ⇒ Η δράση των αντιμεταβολιτών αναιρείται από επαγωγείς απόπτωσης
  - ⇒ Η υδροξυουρία αναστέλλει την δράση της 5-αζακυτιδίνης
- Υπάρχει επαρκής προσπέλαση του/των φαρμάκου(ων) στον πάσχοντα ιστό?
  - ⇒ Το R-CHOP είναι πολύ καλός συνδυασμός για θεραπεία των B-NHL, αλλά δεν έχει καμιά δράση στα NHL του Κ.Ν.Σ.

# Ορισμός της συνέργειας δύο φαρμάκων



- **Δύο ή περισσότερα φάρμακα εμφανίζουν συνέργεια, όταν το αποτέλεσμα της συγχορήγησης τους είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα των αποτελεσμάτων των επί μέρους φαρμάκων, όταν αυτά χορηγούνται μεμονωμένα.**
- **Παραδείγματα συνέργειας**
  - ⇒ Αλκυλιούντες παράγοντες και επαγωγείς της απόπτωσης
  - ⇒ Αντιμεταβολίτες και αναστολείς της μιτωτικής ατράκτου
  - ⇒ Αντιμεταβολίτες και ανθρακυκλίνες
  - ⇒ Αναστολείς τοποϊσομεράσης II και ανθρακυκλίνες
  - ⇒ Αναστολείς τοποϊσομεράσης I και II.

# Σχηματική παράσταση της έννοιας της συνέργειας δύο φαρμάκων



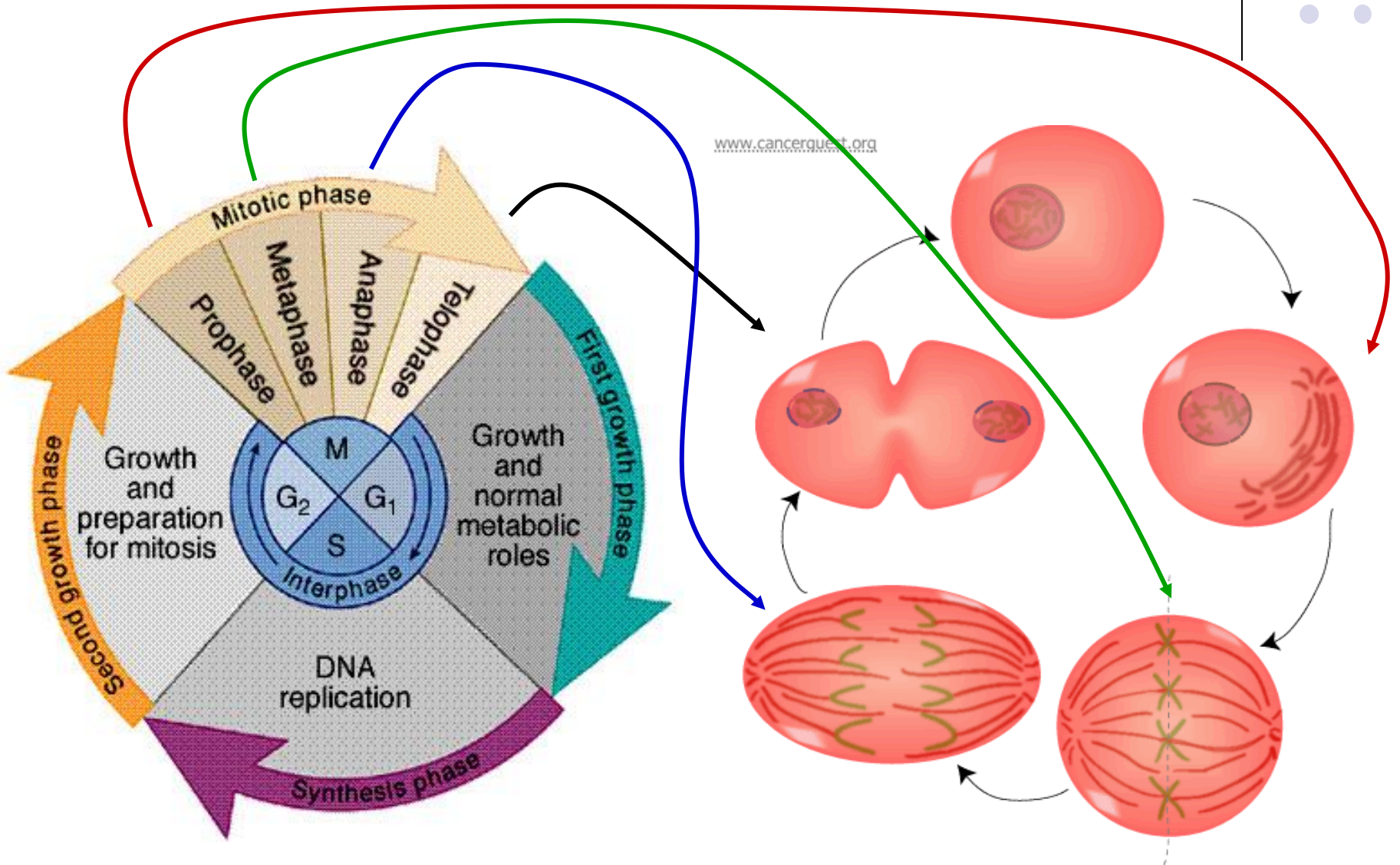


# Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου III.



- Χρονική αλληλουχία χορήγησης πολλών φαρμάκων (σειρά χορήγησης, διάρκεια ασφαλούς έγχυσης)
  - ⇒ Ταχεία έγχυση πλατίνας αυξάνει την νεφροτοξικότητά της
  - ⇒ Πολύ βραδεία χορήγηση της μελφαλάνης προκαλεί μερική αδρανοποίηση του φαρμάκου
- Διάστημα επανάληψης του σχήματος (Timing)
  - ⇒ Το προβλεπόμενο μεσοδιάστημα μεταξύ των κύκλων είναι τόσο που να εξασφαλίζει την σταδιακή συρρίκνωση του όγκου?
- Προφυλακτικά των επιπλοκών φάρμακα
  - ⇒ Φυλλινικό οξύ σαν «αντίδοτο» φθοριοουρακίλης, μεθοτρεξάτης
  - ⇒ Mesna σαν «αντίδοτο» κυκλοφωσφαμίδης και ιφωσφαμίδης
  - ⇒ Η μπλεομυκίνη προκαλεί υψηλό πυρετό αλλεργικού τύπου στο 40% των ασθενών και συγχορηγείται με παρακεταμόλη ± κορτικοειδή
  - ⇒ Δεξαζοξάνη σαν προφύλαξη της καρδιοτοξικής δράσης των ανθρακυκλινών

# Κυτταρικός κύκλος

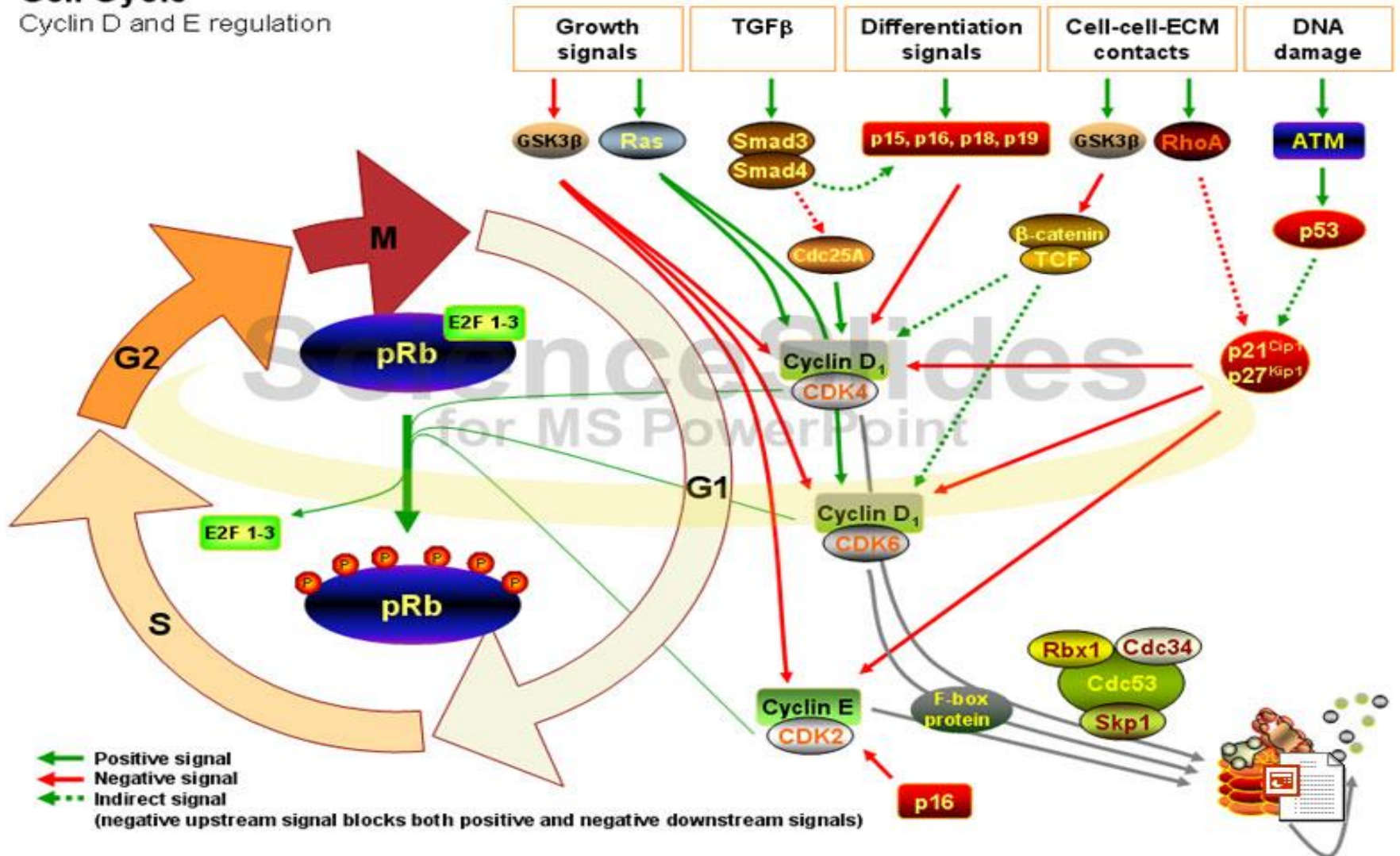


# Παράγοντες που επηρεάζουν την μεταβολή των φάσεων του κυτταρικού κύκλου



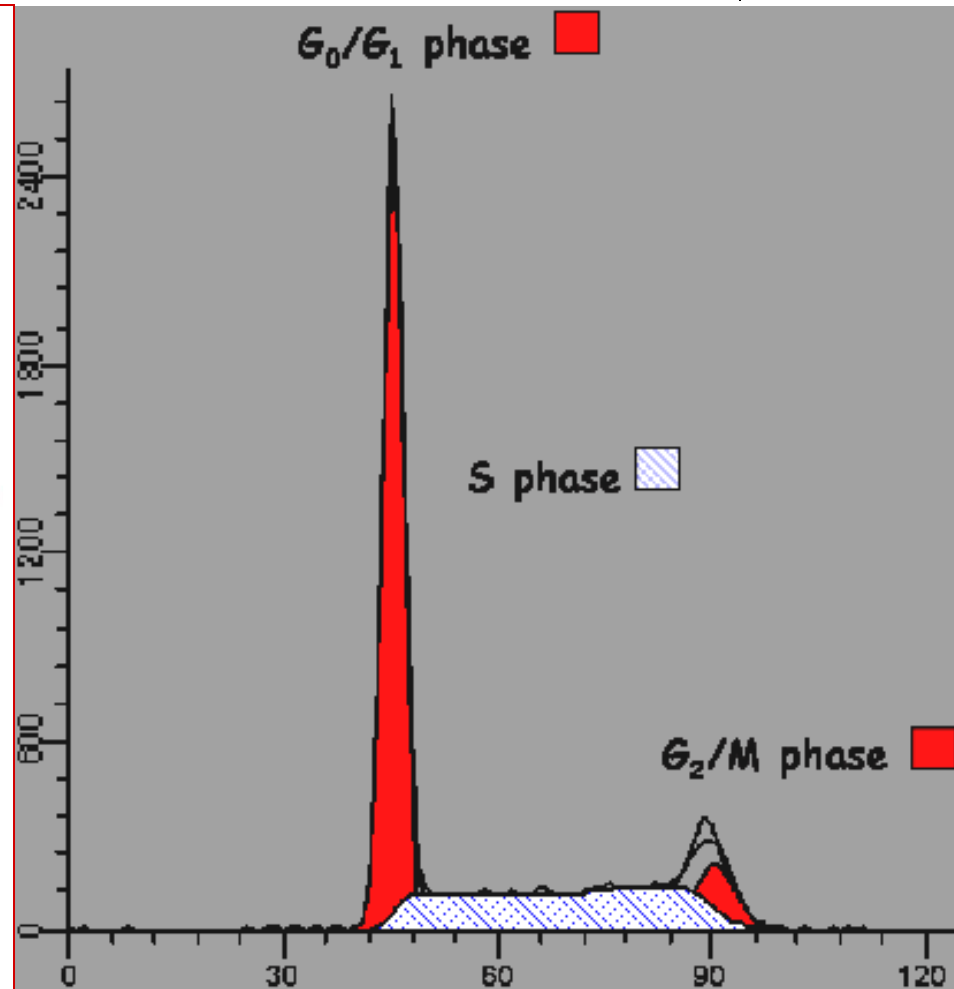
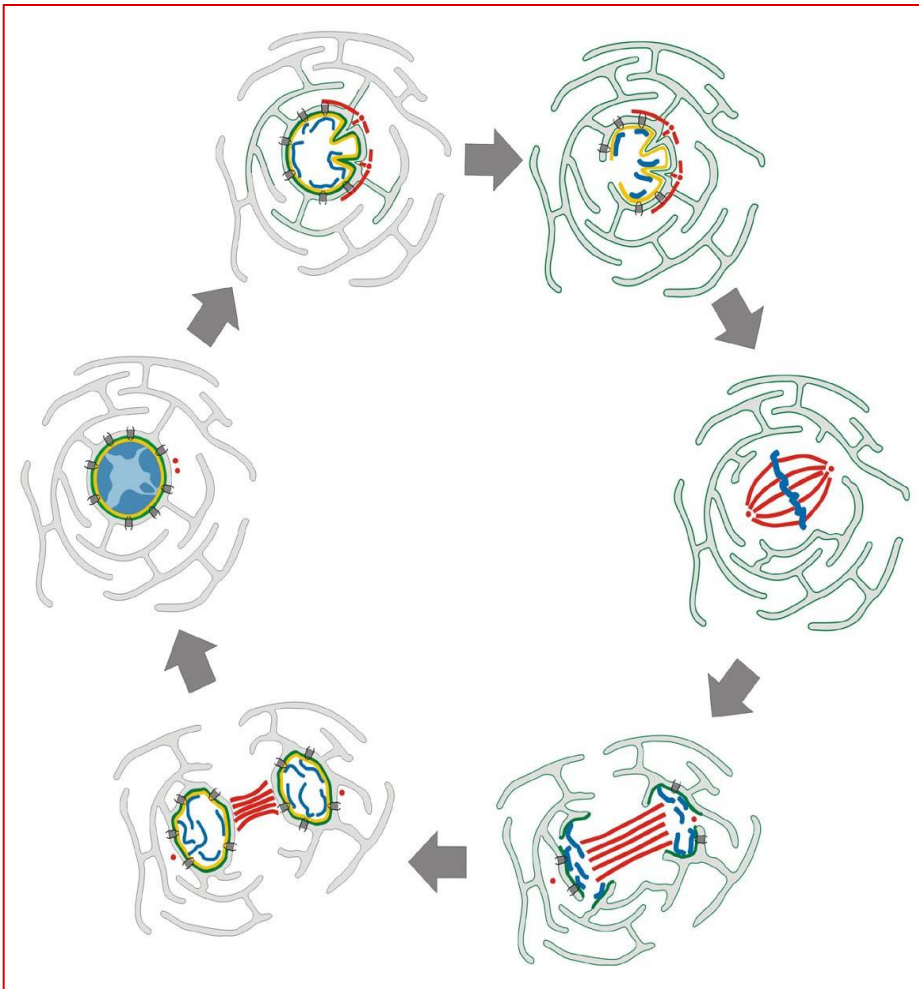
## Cell Cycle

Cyclin D and E regulation





# Ανάδειξη του κλάσματος αύξησης ενός κυτταρικού πληθυσμού με κυτταρομετρία ροής

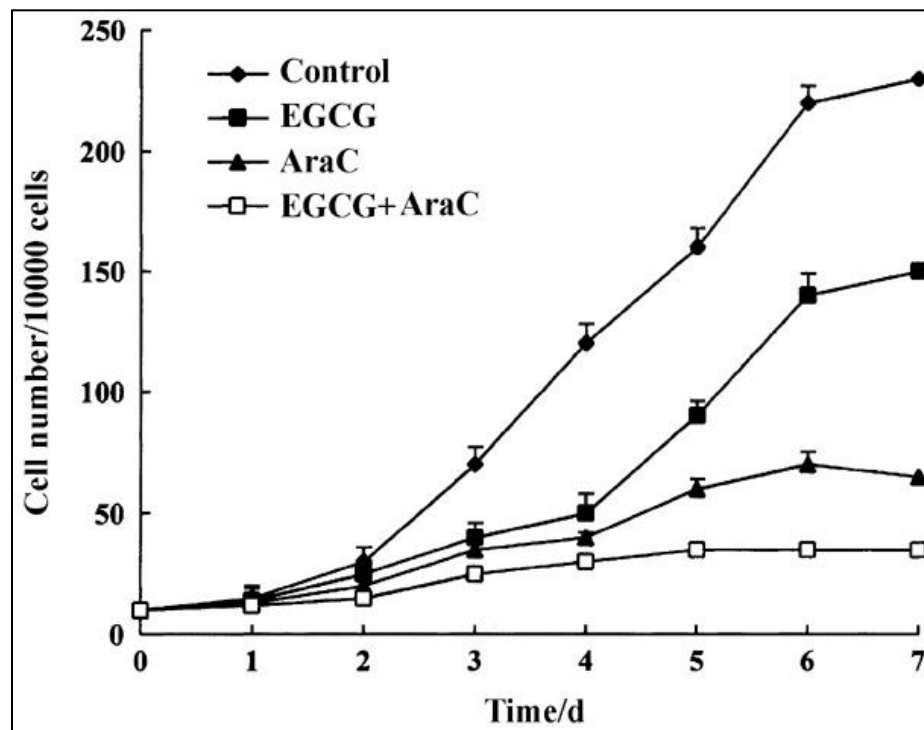
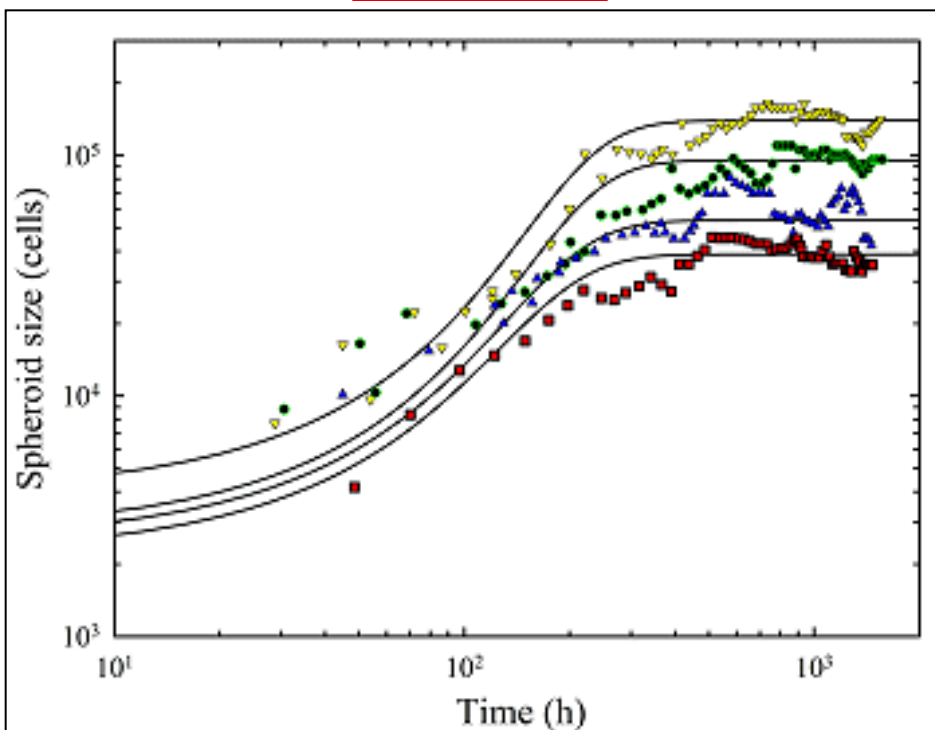


# Κινητική ανάπτυξης νεοπλασματικών κυττάρων σε καλλιέργειες



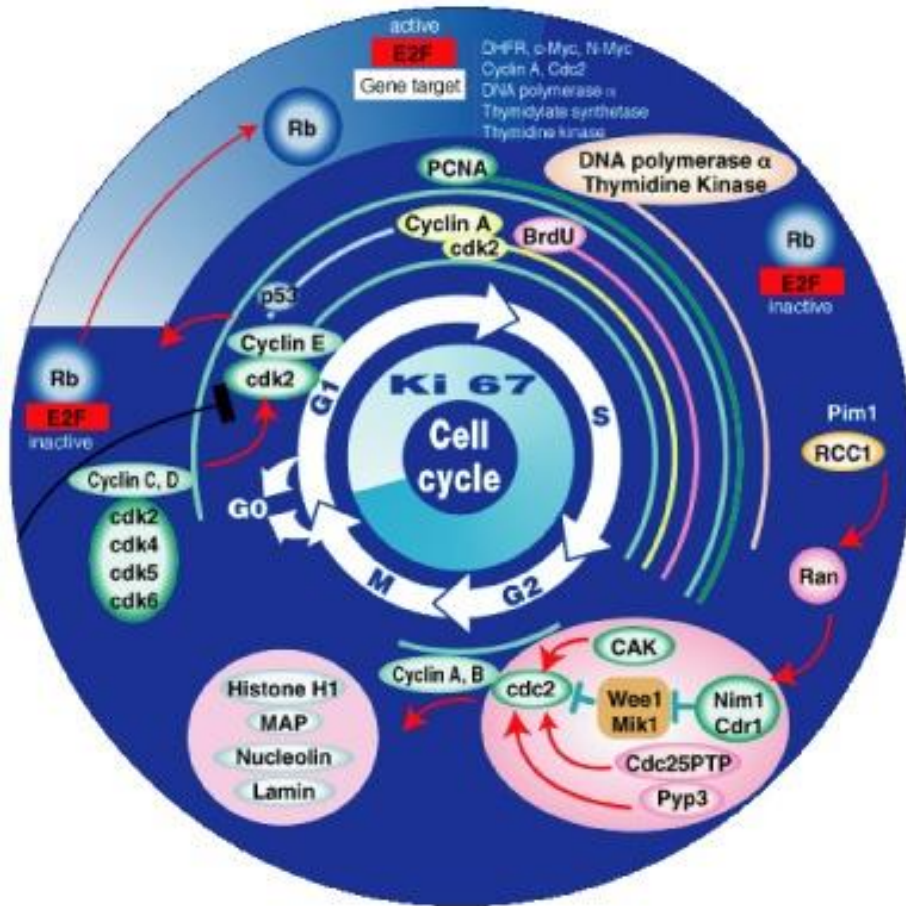
Σχήμα 1

Σχήμα 2



Σχήμα 1. Ισοδοσικές καμπύλες ανάπτυξης της λευχαιμικής σειράς K562 σε καλλιέργεια  
Σχήμα 2. Ανάδειξη συνέργειας δύο χημειοθεραπευτικών παραγόντων επί λευχαιμικής κυτταρικής σειράς.

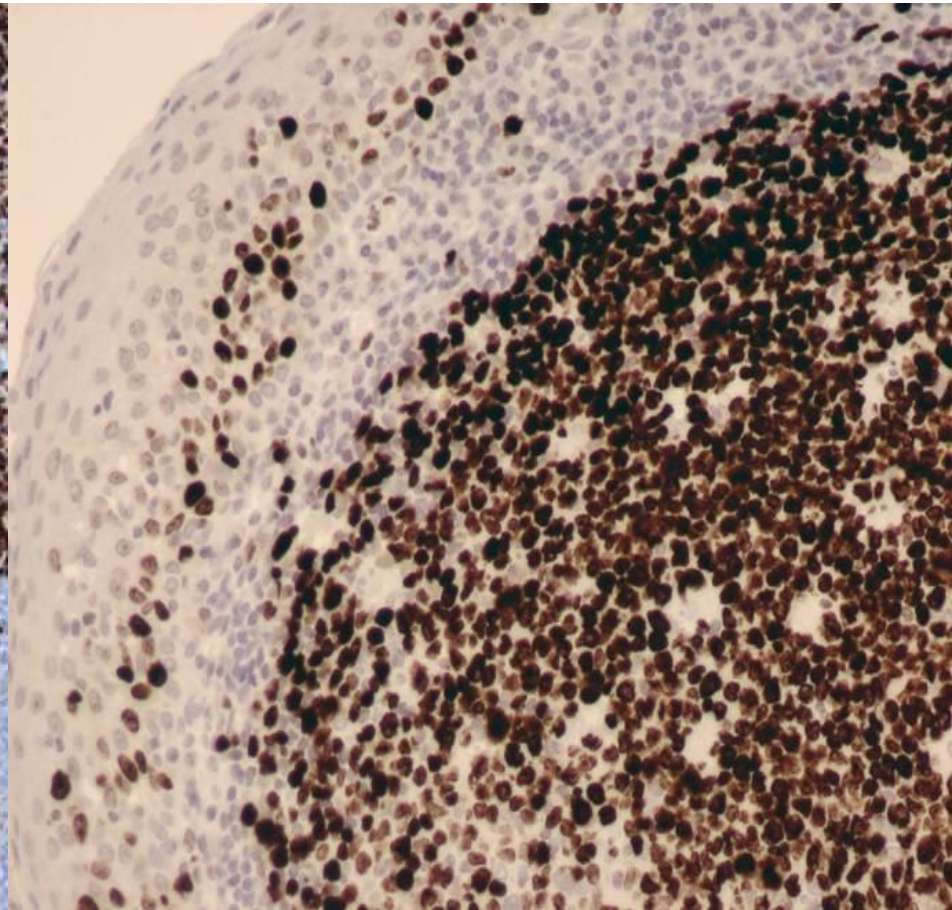
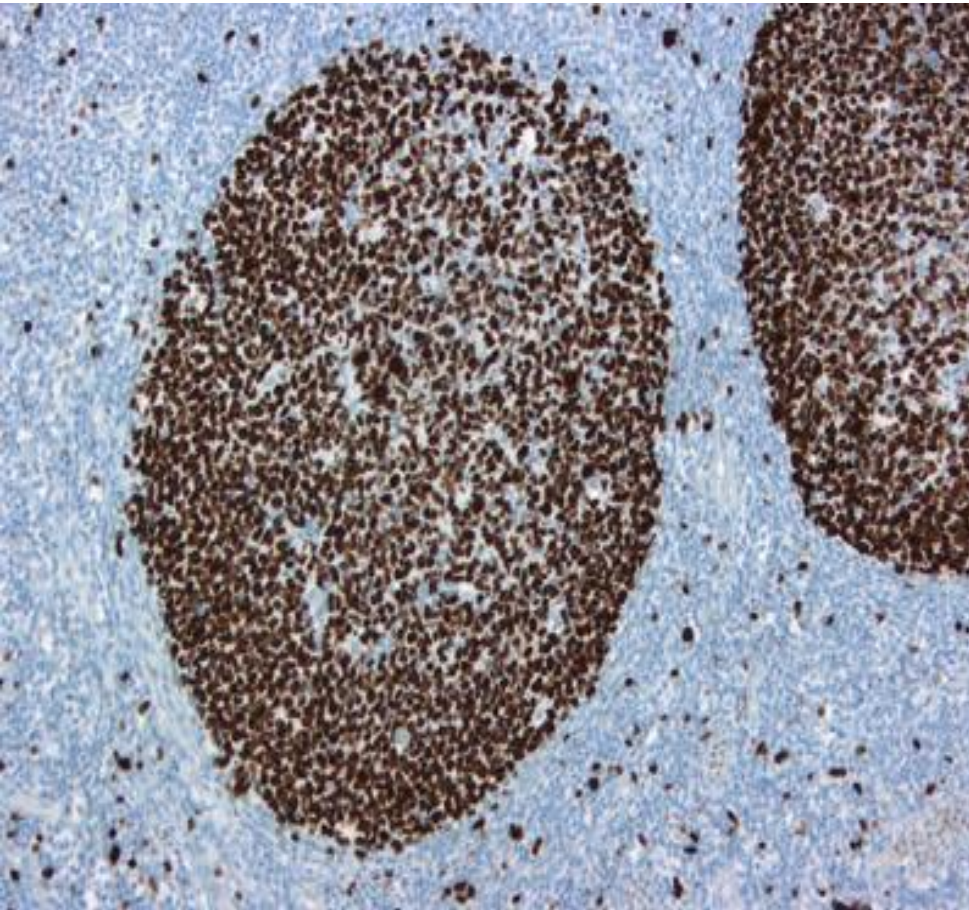
# Κλάσμα αύξησης νεοπλασματικού πληθυσμού (μιτωτικός δείκτης – L.I.)



- Το ποσοστό των κυττάρων του όγκου που ευρίσκεται σε φάση κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- Υπολογίζεται με ανοσοχρώσεις in situ ή με κυτταρομετρία ροής
- Εχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι δείκτες. Συχνότερα οι εξής:
  - ⇒ DNA πολυμεράση
  - ⇒ Κυκλινοεξαρτώμενη κινάση-2
  - ⇒ PCNA
  - ⇒ BrdU
  - ⇒ Ki-67
  - ⇒ Θυμιδινική κινάση (TK)



# Ανοσοχρώση φυσιολογικού λεμφαδένα για το αντιγόνο Ki-67



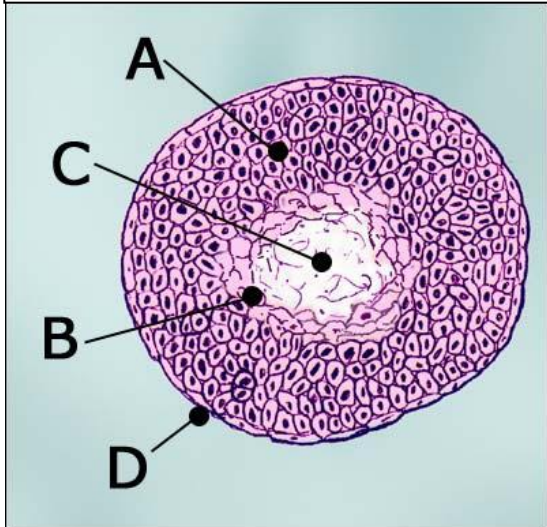
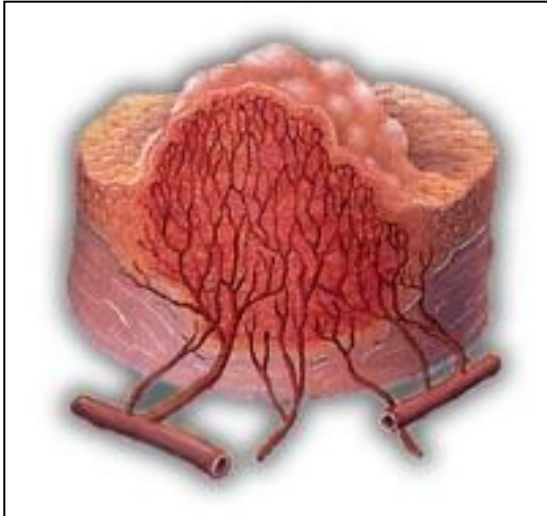
# Προγνωστική αξία του κλάσματος αύξησης μιάς νεοπλασίας



- **Υψηλότερο κλάσμα αύξησης (GF)** χαρακτηρίζει τις **επιθετικότερες νεοπλασίες** και τους ταχέως εξελισσόμενους όγκους
- Νεοπλασίες με χαμηλό GF σε ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί για ένα διάστημα να παρακολουθούνται μόνο χωρίς θεραπεία
- Το **GF δεν μένει σταθερό** στην πορεία ενός όγκου και **αυξήσεις** του συνοδεύουν «**μεταμόρφωση**» δηλαδή επιθετικότερη συμπεριφορά της νόσου.
- Το **ύψος του GF** οφείλει να επηρεάζει το είδος της αντινεοπλασματικής θεραπείας που πρόκειται να χορηγηθεί.
- **Νεοπλασίες με υψηλό GF:**
  - Απαιτούν **συνδυασμένη χημειοθεραπεία** και όχι ακτινοθεραπεία
  - Ανταποκρίνονται καλύτερα σε **διφασικά ή εναλλακτικά** σχήματα
  - **Δεν ανταποκρίνονται** σε αλκυλιούντες παράγοντες και βιολογικούς τροποποιητές

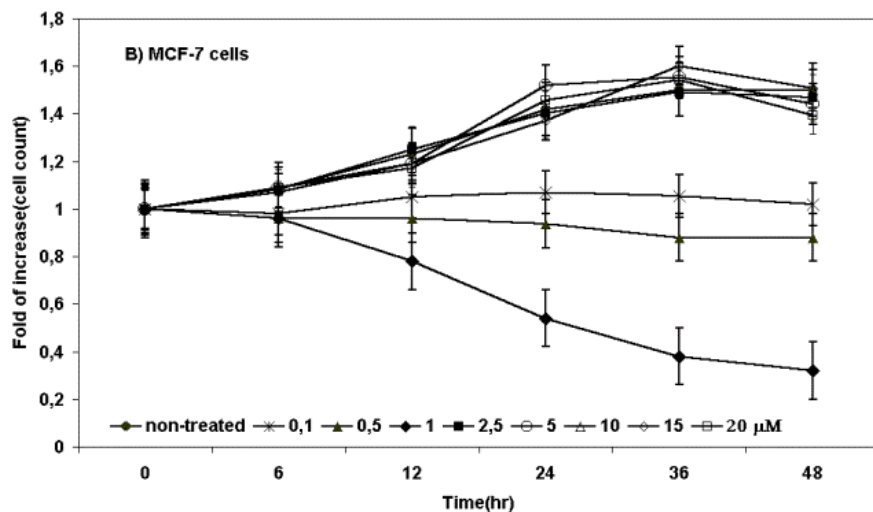


# Η σημασία της αγγειοβρίθειας μιάς νεοπλασίας



- Πολύ αγγειοβριθείς όγκοι εμφανίζουν αντίσταση στην χημειοθεραπεία και επιθετικές υποτροπές
- Ογκοι με αυξημένη κυτταροβρίθεια και υψηλό GF δυνατόν να εμφανίσουν **κεντρική νέκρωση**, αυτόματα ή μετά από χημειοθεραπεία
- Νέα διάσταση στην αντινεοπλασματική θεραπεία είναι η χρησιμοποίηση **αντιαγγειογενετικών φαρμάκων**
- Δεν υπάρχει ακόμα σαφής εμπειρία για τον ρόλο αυτών των φαρμάκων σε συνδυασμό με συμβατική χημειοθεραπεία

# Βασικές αρχές για την συγκρότηση ενός χημειοθεραπευτικού συνδυασμού



Τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα πρέπει να δίνονται στις μέγιστες προβλεπόμενες δόσεις και οι κύβνα επαναλαμβάνονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

- Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται φάρμακα με αποδεδειγμένη δράση και σε μονοθεραπεία
- Να συνδυάζονται φάρμακα με διαφορετικό μηχανισμό δράσης
- Να συνδυάζονται φάρμακα δρώντα σε διαφορετική φάση του κυττ. κύκλου
- Προτιμότεροι οι συνδυασμοί φαρμάκων με αποδεδειγμένη συνέργεια
- Να μην προκύπτει αθροιστική ή συνεργική τοξικότητα

# Αξιολόγηση της ισχύος της χορηγηθείσης δόσης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων



## Ένταση δόσης της χημειοθεραπείας

- Ένταση δόσης ενός φαρμάκου % (Drug Dose Intensity -DI) =  
χορηγηθείσα δόση ενός φαρμάκου σε 1 κύκλο θεραπείας  
προβλεπόμενη από το σχήμα θεραπείας δόση
- Σχετική ένταση δόσης % (Relative Dose Intensity - RDI) =  
συνολική χορηγηθείσα δόση ενός φαρμάκου σε όλη την θεραπεία  
προβλεπόμενη από το σχήμα θεραπείας δόση
- Μέση σχετική ένταση δόσης ενός συνδυασμού (Average RDI)  
 $RDI-1 + RDI-2 + RDI-3 + \dots RDI-n$

n





Η ένταση ενός χημειοθεραπευτικού συνδυασμού μπορεί να αυξηθεί, χωρίς να αυξηθούν οι δόσεις των φαρμάκων του συνδυασμού

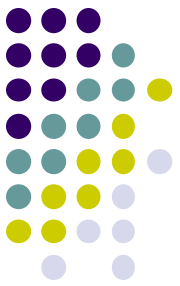
- Κλασσικό σχήμα CHOP

- ▶ Κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m<sup>2</sup> ] Ανά 21 ημέρες
- ▶ Αδριαμυκίνη 50 mg/m<sup>2</sup> ] Εάν ARDI<sup>CHOP-21</sup> = 1
- ▶ Βινκριστίνη 1.4 mg/m<sup>2</sup> ]
- ▶ Πρεδνιζόνη 60 mg/m<sup>2</sup> ]

- Εντατικοποιημένο σχήμα CHOP = ίδιες δόσεις ανά 14 ημέρες

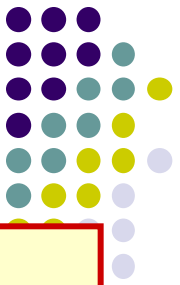
- ▶ => ARDI<sup>CHOP-14</sup> = 1 x 21/14 = 1.33

# Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην αντινεοπλασματική θεραπεία



- **Αντικειμενική ανταπόκριση**
  - ⇒ Πλήρης ύφεση (CR)
  - ⇒ Πλήρης ύφεση μη τεκμηριωμένη μοριακά (nCR)
  - ⇒ Πολύ καλή μερική ύφεση (vgPR)
  - ⇒ Μερική ύφεση (PR)
  - ⇒ Μικρή ανταπόκριση (MR)
- **Σταθερή νόσος (SD)**
- **Εξελικτική νόσος (PD)**

# Υποστηρικτική αγωγή Ι.



- Εξασφάλιση μεγάλης φλεβικής οδού ή ειδικής οδού προσπέλασης για την χορήγηση των φαρμάκων
  - ⇒ Κεντρικοί υποκλείδιοι ή σφαγιτιδικοί καθετήρες
  - ⇒ Ενθέματα Port-cath
  - ⇒ Συσκευές Omapa
- Επαρκής αντιεμμετική αγωγή
  - ⇒ Κορτικοειδή
  - ⇒ Η3-αναστολείς (σετρόνες)
- Προφύλαξη συνδρόμου λύσης
  - ⇒ Επαρκής ενυδάτωση - αλκαλοποίηση ούρων
  - ⇒ Αλλοπουρινόλη, ρασμπουρικάση
- Υποστήριξη της μυελοτοξικής φάσης
  - ⇒ Αντιβιοτική προφύλαξη
  - ⇒ Αυξητικός παράγοντας κοκκιοκυττάρων
- Υποστήριξη της βλεννογονίτιδος
  - ⇒ Αυξητικός παράγοντας κερατινοποιούμενων κυττάρων

# Υποστηρικτική αγωγή II.



- Υποστήριξη της ανοσοκαταστολής
  - ⇒ Πρωτογενής ή δευτερογενής αντιμυκητιασική προφύλαξη
  - ⇒ Αντιφυματική προφύλαξη επί παλαιού ιστορικού ή (+) Mantoux
  - ⇒ Προφύλαξη από *Pneumocystis Carinii*
  - ⇒ Προφύλαξη αναζωπύρωσης VZV και HBV λοίμωξης
  - ⇒ Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη
- Μεταγγίσεις παραγώγων αίματος
  - ⇒ Ακτινοβολημένα παράγωγα σε αλλομεταμοσχευμένους ασθενείς ή σε όσους έχουν CD4+ λεμφοκύτταρα < 200/μl
- Γαστροπροστασία (αναστολείς αντλίας πρωτονίων)
- Κυτταροπροστατευτικοί παράγοντες
  - ⇒ Αντιοξειδωτικά, βιταμίνη E, φυλικό οξύ
  - ⇒ Αμιφοστίνη
- Καρδιοπροστασία
  - ⇒ Λιπιδωμιακά σκευάσματα ανθρακυκλινών
  - ⇒ Δεξαζοξάνη
- Προφύλαξη γονάδων => GNRH ανάλογα

# Ελαχιστοποίηση της καρδιοτοξικότητας των ανθρακυκλινών με dexrazoxane



Η δεξαζοξάνη δεσμεύει τον NTBI που παράγεται από τις ανθρακυκλίνες αποτρέπει τον σχηματισμό ROS και ελαττώνει τις οξειδωτικές βλάβες και την νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων

