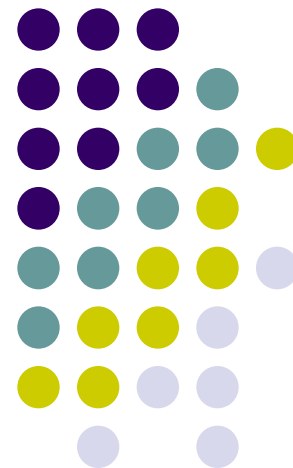


ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Αργύρης Συμεωνίδης
Καθηγητής Αιματολογίας
Πανεπιστημίου Πατρών



Προσέγγιση του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο I.



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 IIa.



Θέματα που αφορούν το είδος της νόσου

- Αξιολόγηση βιολογικών χαρακτήρων της νόσου - A
 - ⇒ 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 (μυέλωμα, MDS)
 - ⇒ Σχέση νεοπλασματικών κυττάρων με παρακείμενους ιστούς
 - ⇒ Μεταβολική δραστηριότητα του όγκου (PET-scan)

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

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

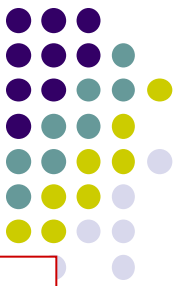
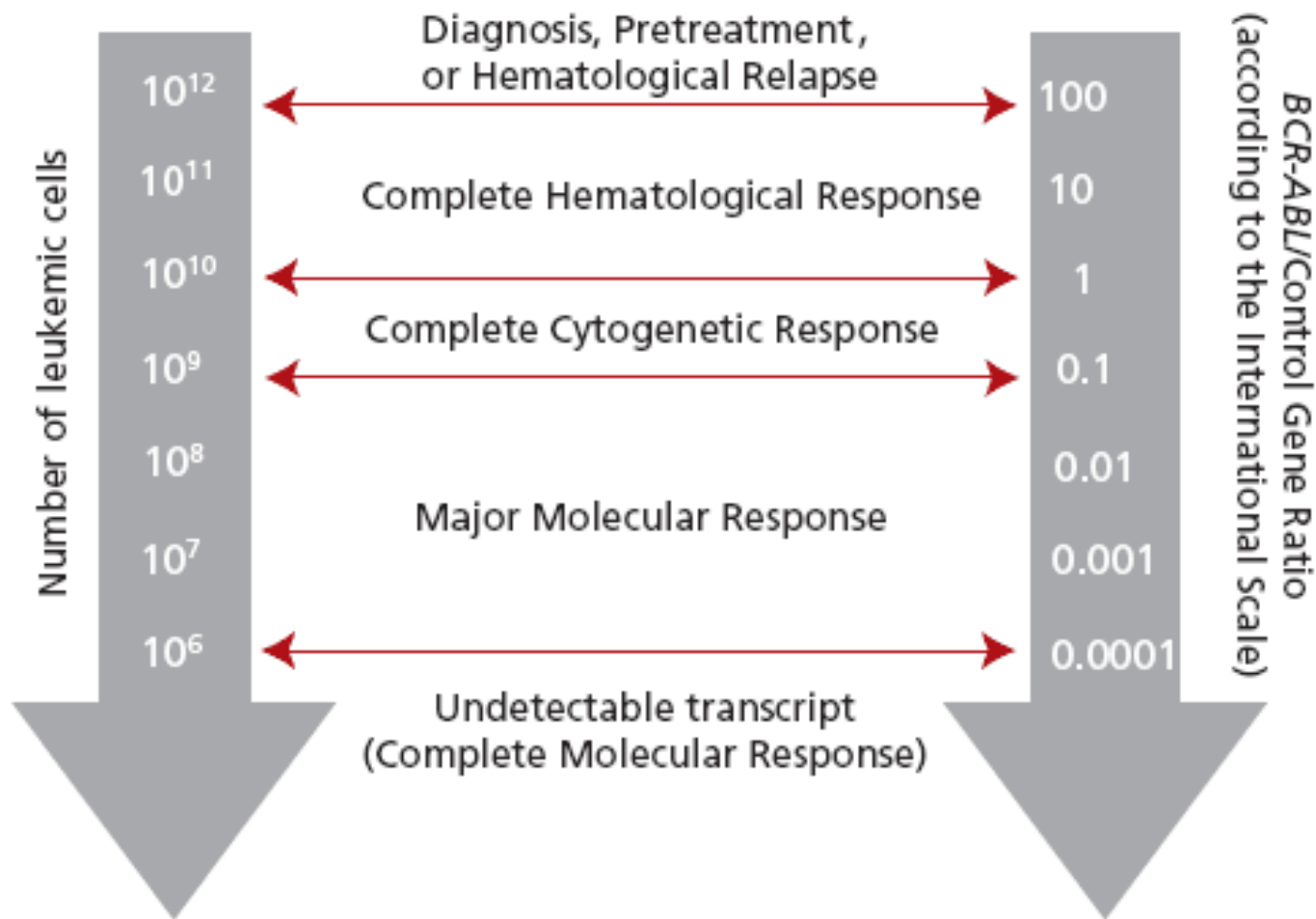


Figure 2. The *BCR-ABL* Transcript Percent Parallels the Number of Leukemic Cells⁹



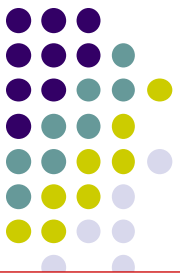
Είδη αντινεοπλασματικής αγωγής



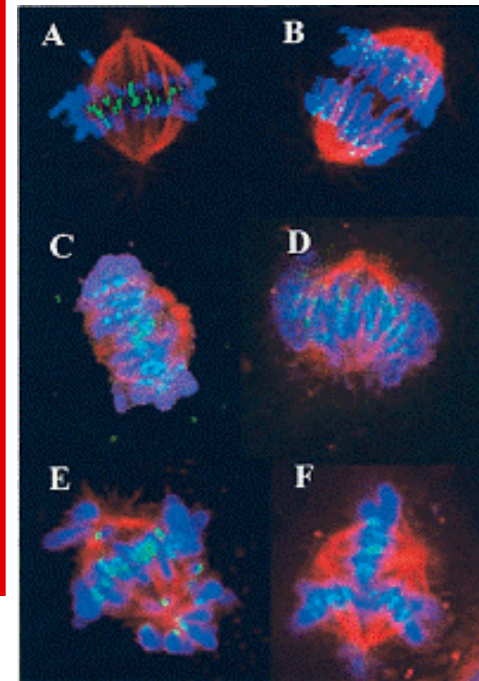
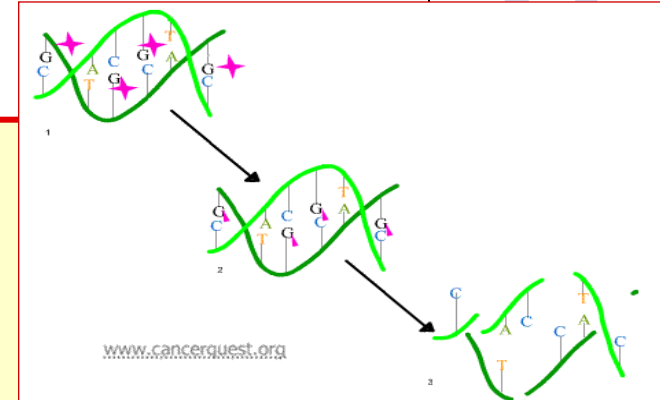
- Συμβατική χημειοθεραπεία
- Ακτινοθεραπεία
- Κατευθυνόμενη (στοχευμένη) θεραπεία
- Ανοσοτροποποιητική θεραπεία
- Συνδυασμοί των παραπάνω



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

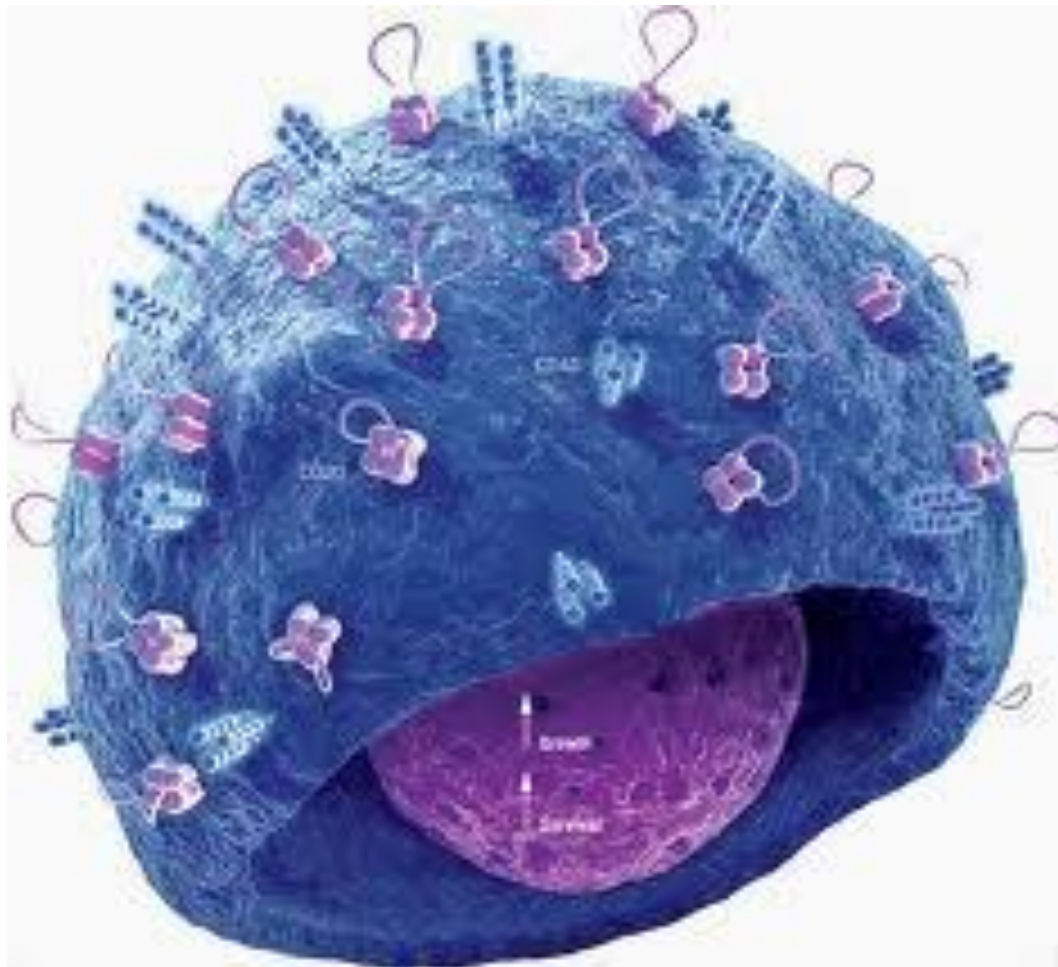


Κατηγορίες φαρμάκων κατευθυνόμενης (στοχευμένης) αντινεοπλασματικής αγωγής

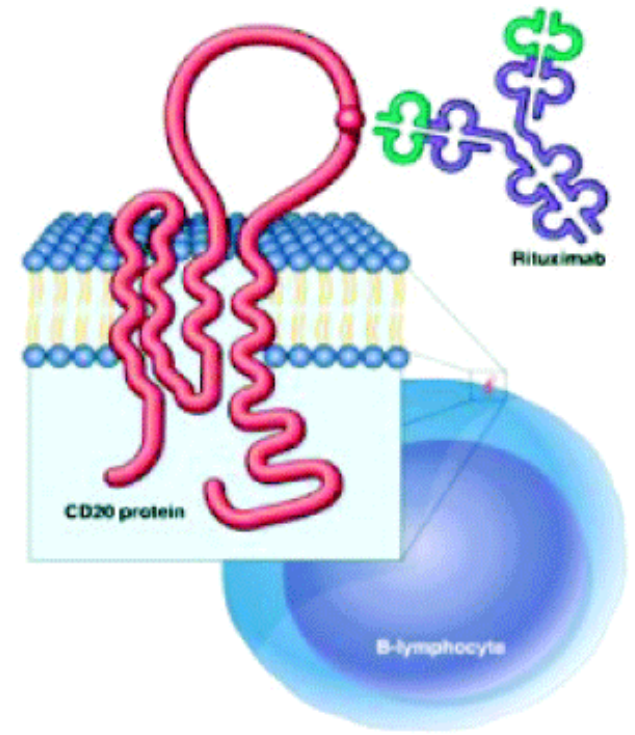


- Μονοκλωνικά αντισώματα κυτταρικής επιφανείας
- Μονοκλωνικά αντισώματα ενδοκυτταρίων στόχων
- Αναστολείς/τροποποιητές μεταγωγής μηνύματος κινασών
- Αναστολείς πρωτεασώματος
- Αναστολείς μηνυμάτων κυτταρικής επιβίωσης
- Ενεργοποιητές των οδών της απόπτωσης
- Τροποποιητές επιγενετικών μεταβολών
- Τροποποιητές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

Μόριο CD20 και πρόσδεση του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος



Medscape® www.medscape.com

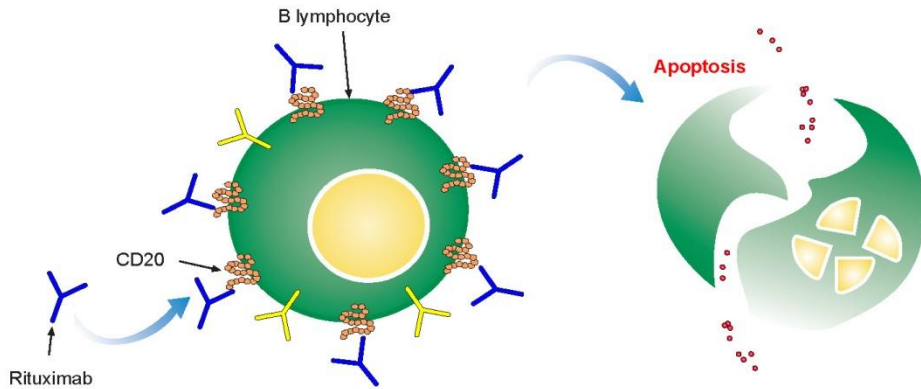


Source: Am J Transplant © 2006 Blackwell Publishing

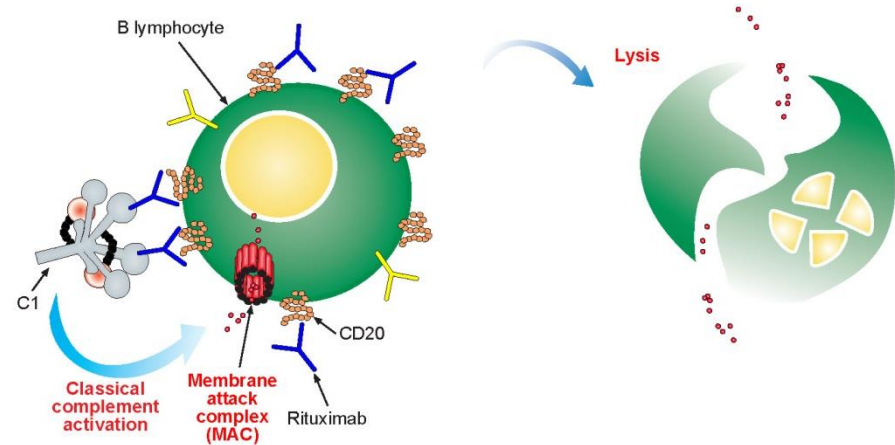
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΛΕΜΦΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ RITUXIMAB ΚΑΙ ΤΩΝ ΤΩΝ ΜΟ-abs ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΑ



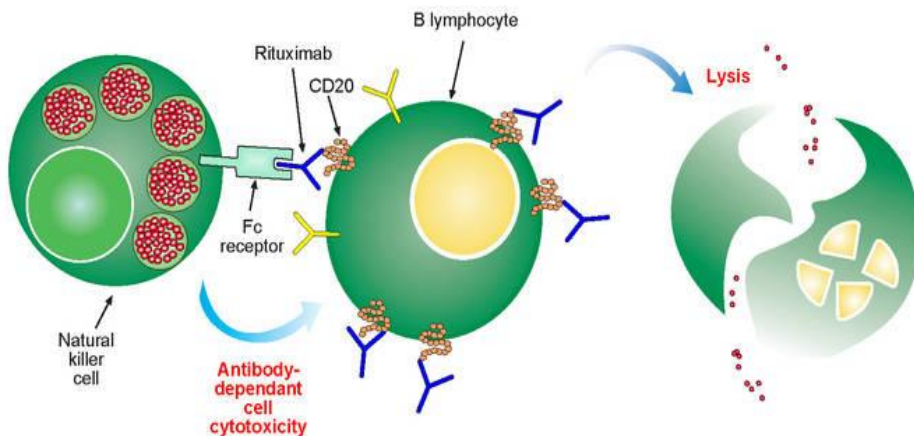
① CD20-induced apoptosis



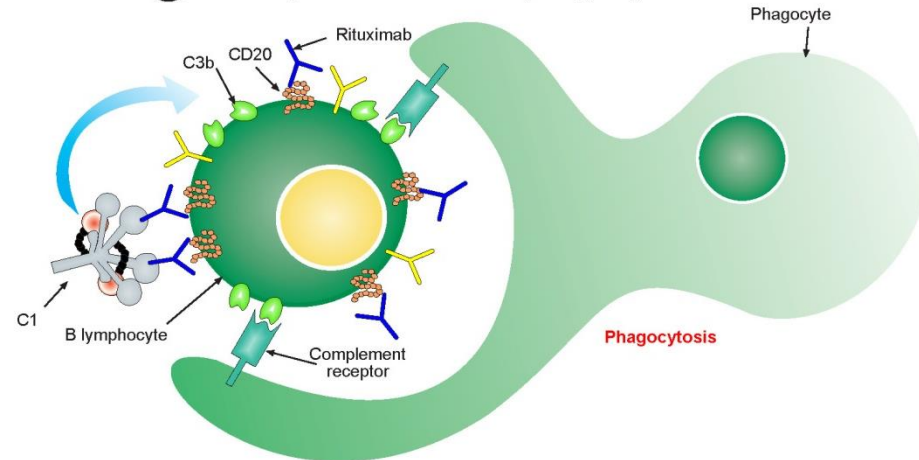
② Classical complement activation



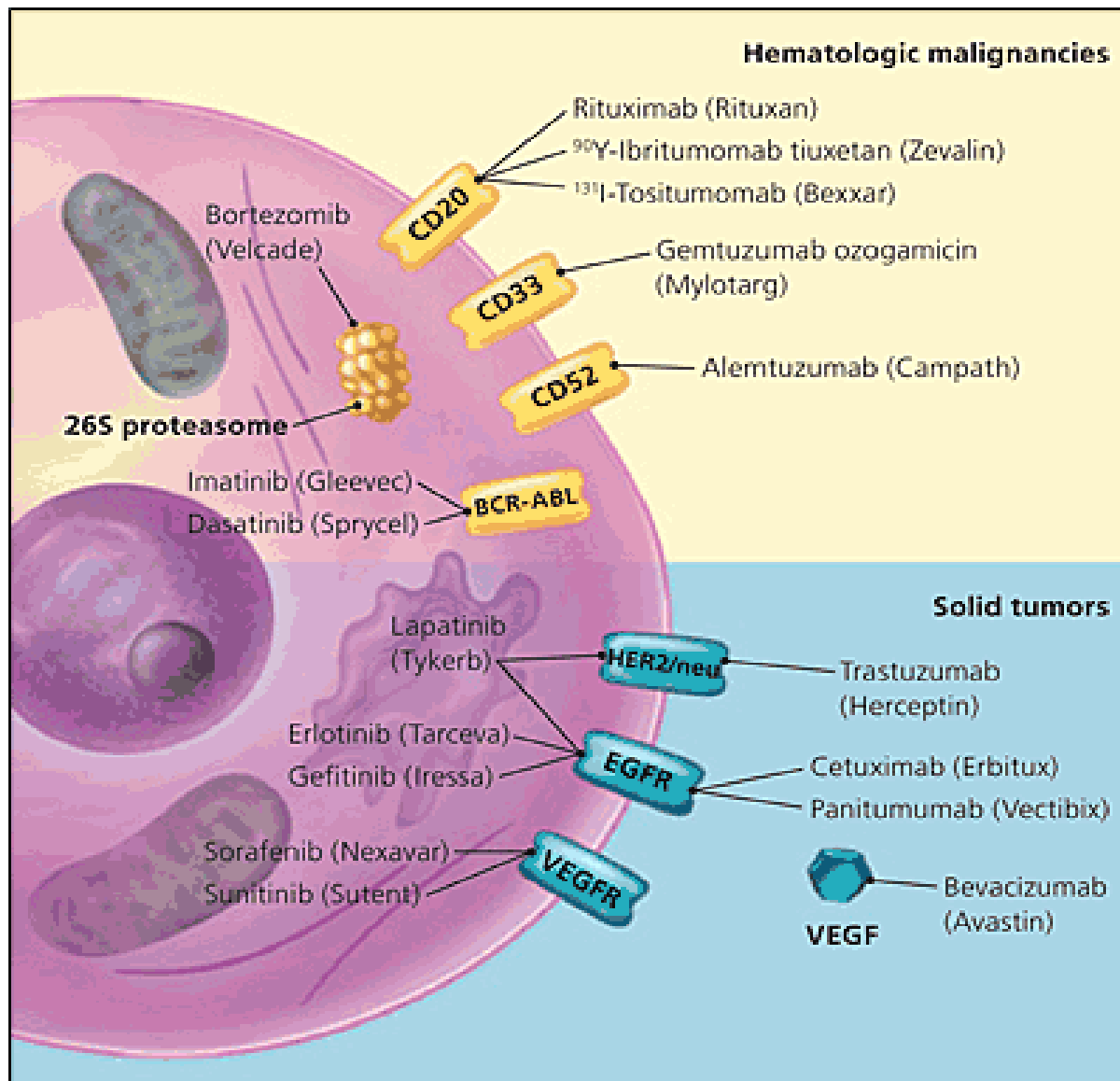
⑤ Antibody-dependent cell cytotoxicity by natural killer cells



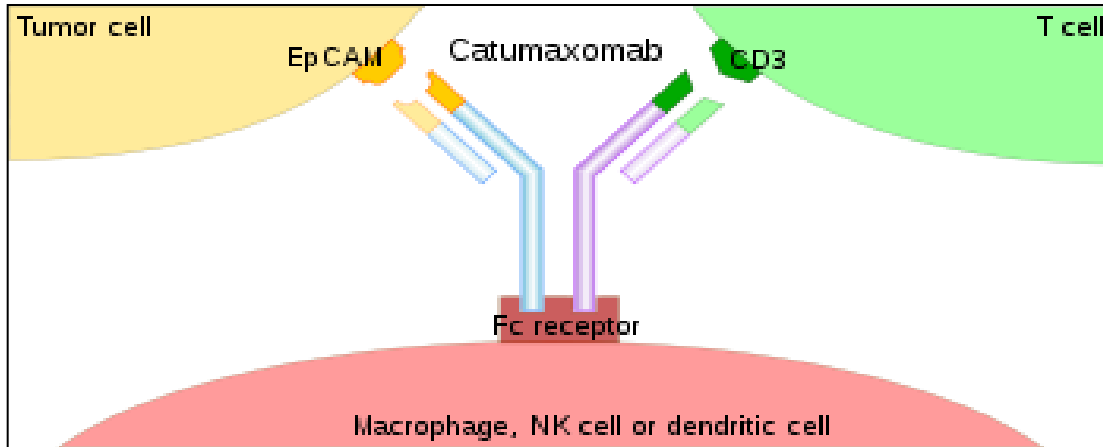
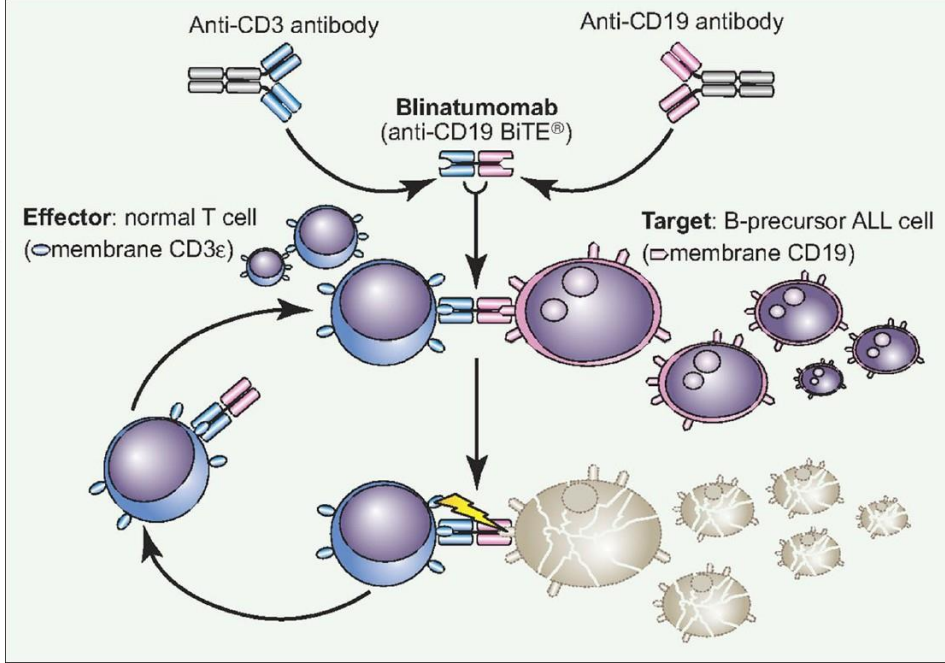
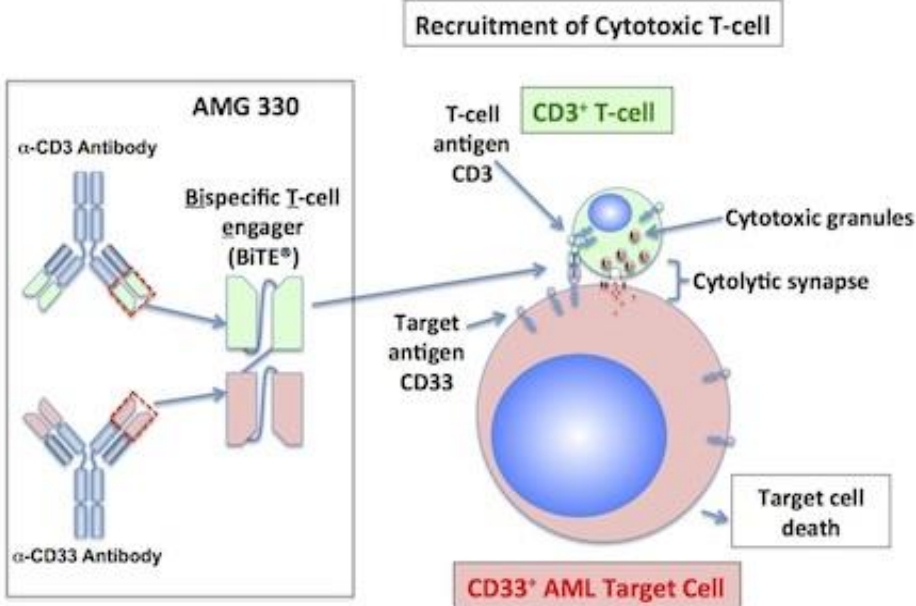
③ C3b opsonisation and phagocytosis



Άλλοι στόχοι κατευθυνόμενης θεραπείας



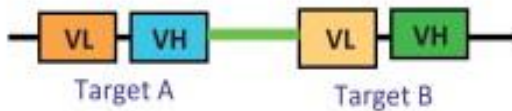
Η εξέλιξη στα μονοκλωνικά αντισώματα: BiTE και Trispecific Αντισώματα



Και η βιοτεχνολογία εξελίσσεται συνεχώς



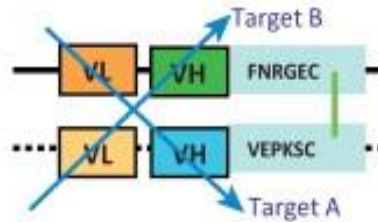
BiTE
(Bi-specific T-cell engager)



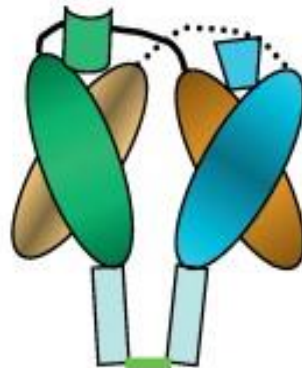
- 1 single polypeptide chain
- Flexible linker
- No chain dimerization



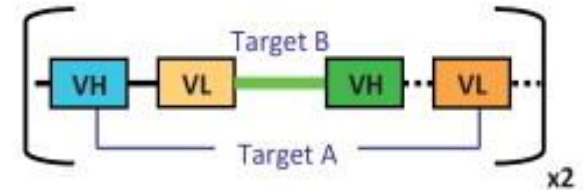
DART
(Dual affinity retargeting)



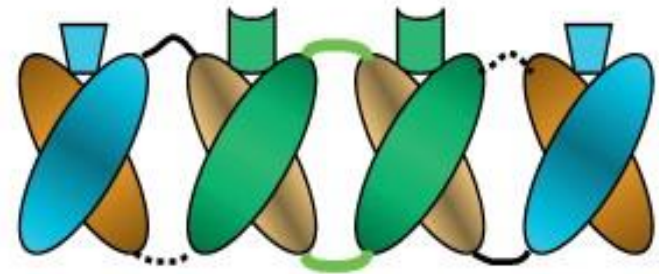
- 2 polypeptide chains
- No linker – interchain disulfide bridge
- Fusion to Ckappa and IgG1 upper hinge



TandAb
(Tetravalent tANDEm antibody)



- 1 single polypeptide chain
- Highly flexible linkers
- Chain dimerization



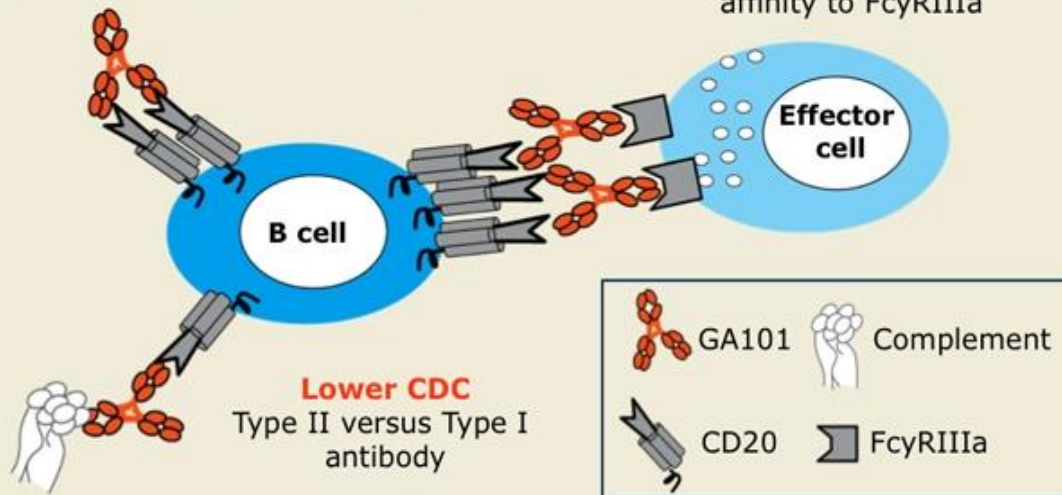
Σε χρήση μονοκλωνικά αντισώματα διπλής ειδικότητας



Obinutuzumab (GA101) Mechanisms of Action

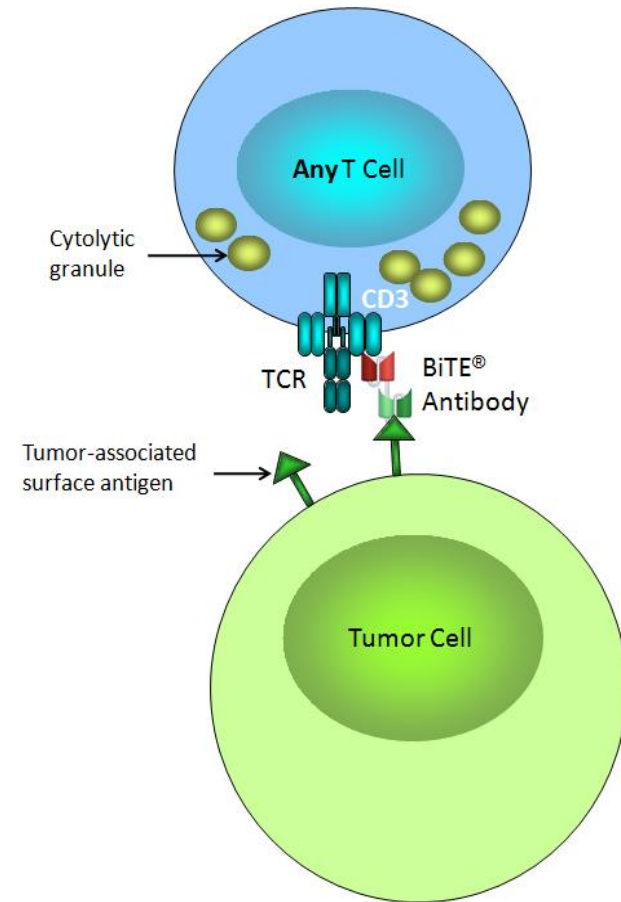
Increased Direct Cell Death
Type II versus Type I antibody

Enhanced ADCC
Glycoengineering for increased
affinity to FcγRIIIa



ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
CDC = complement-dependent cytotoxicity

With permission from Goede V et al. *Proc ASCO* 2013;Abstract 7004.



ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ



**** Οδηγίες κατά WHO 2009:**
International Nonproprietary Names (INN) Programme

Prefixes, Infixes and Suffixes for MoAb Nomenclature (Generic Names)

ΠΡΟΘΕΜΑ	ΕΝΘΕΜΑ ΣΤΟΧΟΥ	ΕΝΘΕΜΑ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ	ΚΑΤΑΛΗΞΗ		
<i>Varies, "should be euphonious"</i>	-o(s)-	bone	-u-	human	-mab
	-v(i)-	viral	-o-	mouse	
	-b(a)-	bacterial	-a-	rat	
	-l(i)-	immunomodulating	-e-	hamster	
	-c(i)-	cardiovascular	-i-	primate	
	-k(i)-	interleukin as target	-xi-	chimeric	
	-t(u)-	miscellaneous tumor	-zu-	humanized	
	-tox(a)-	toxin as target	-axo-	rat/mouse hybrid	
	-f(u)-	fungal			

Antineoplastic action

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ: Mabthera/ Ri – tu – xi – mab

Chimeric antibody

Reopro/ Ab – ci – xi - mab

Action on the circulatory system

Φαρμακευτική ονοματολογία



- ◆ κατάληξη **mab**: μονοκλωνικό αντίσωμα
- ◆ κατάληξη **nib**: αναστολέας τυροσινικής κινάσης
- ◆ κατάληξη **sib**: αναστολέας σερινοθρεονινικής κινάσης
- ◆ κατάληξη **mib**: αναστολέας πρωτεασώματος
- ◆ κατάληξη **gib**: αναστολέας της οδού Hedgehog
- ◆ κατάληξη **tib**: αναστολέας aurora κινάσης ή κινάσης της μίτωσης
- ◆ κατάληξη **stat**: αναστολέας άλλου ενζύμου πλην κινάσης
- ◆ κατάληξη **limus**: αναστολέας κινάσης mTOR
- ◆ κατάληξη **clax**: αναστολέας μορίων οικογένειας bcl-2
- ◆ κατάληξη **mide**: ανοσοτροποποιητικό, τροποποιητής μικροπεριβάλλοντος
- ◆ κατάληξη **psine**: αναστολέας που δρά στο επίπεδο του DNA