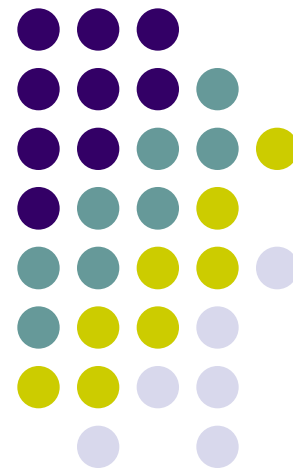
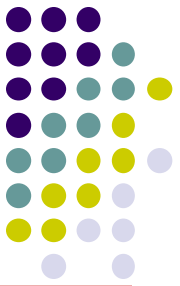


ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Αργύρης Συμεωνίδης
Καθηγητής Αιματολογίας
Πανεπιστημίου Πατρών



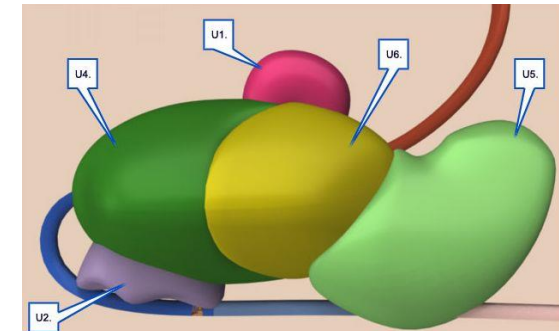
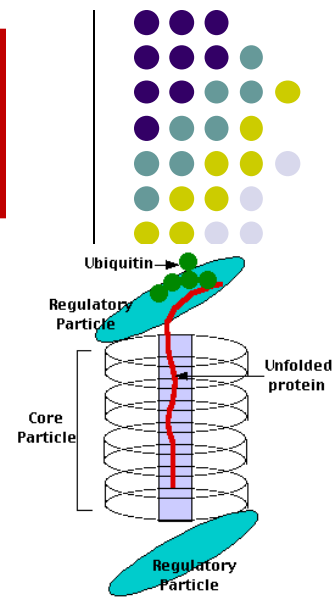
Κατευθυνόμενη ή Στοχεύουσα Θεραπεία



- **Διαφορετική αντίληψη θεραπευτικής στρατηγικής**
 - Ανασκευή του νεοπλασματικού κυτταρικού φαινοτύπου
 - Τροποποίηση έκφρασης γονιδίων
 - Επαγωγή κυτταρικής διαφοροποίησης
 - Επανενεργοποίηση των μηχανισμών απόπτωσης
- Στόχευση μιάς διαταραγμένης ενδοκυττάριας οδού και βελτίωση ή διόρθωσή της
- Ακόμα κι αν δεν θεραπεύει οριστικά την νεοπλασματική νόσο, επαναφέρει την νόσο σε αρχικό ή προγενέστερο στάδιο
- Αποφυγή κυτταροτοξικής θεραπείας => Καλύτερη ανοχή
- Ελαχιστοποίηση μυελικής και εξωμυελικής τοξικότητας

Δυνητικοί στόχοι κατευθυνόμενης θεραπείας στους ασθενείς με αιματολογικές νεοπλασίες

- Τροποποιητές μεταγραφικών παραγόντων/έκφρασης γονιδίων
 - ⇒ **NF-κB (αναστολείς πρωτεασώματος), NFAT, STAT, PU1 κλπ**
- Τροποποιητές μεταγραφής στο επίπεδο του DNA
 - ⇒ **Απομεθυλιωτικοί παράγοντες – Ανάλογα νουκλεοτιδίων**
 - ⇒ **Αναστολείς αποακετυλάσης ιστόνης**
- Αναστολείς μεμβρ. υποδοχέων και τροποποιητές μεταγωγής μηνύματος
- Τύπου II κινάσες και υποδοχείς (Πρωτεϊνική κινάση C)
 - ⇒ **Οδός PI3K/Act – Πρωτεϊνική κινάση B, mTOR αναστολείς**
 - ⇒ **Οδός p38/MAPK, Οδός JAK/STAT, Οδός RAS, Οδός PIM, Οδός BTK**
- Τύπου III κινάσες και υποδοχείς (KIT, FLT3, PDGF, FMS, VEGF)
- Τροποποιητές επεξεργασίας του RNA (**αναστολείς spliceosome**)
- Τροποποιητές απόπτωσης (**αναστολείς bcl-2**)
- Τροποποιητές ρυθμιστικών RNA
- Τροποποιητές του μικροπεριβάλλοντος του μυελού
- Αναστολείς της μιτωτικής επεξεργασίας
 - ⇒ **Αναστολείς Aurora κινασών, Polo-like κινασών**

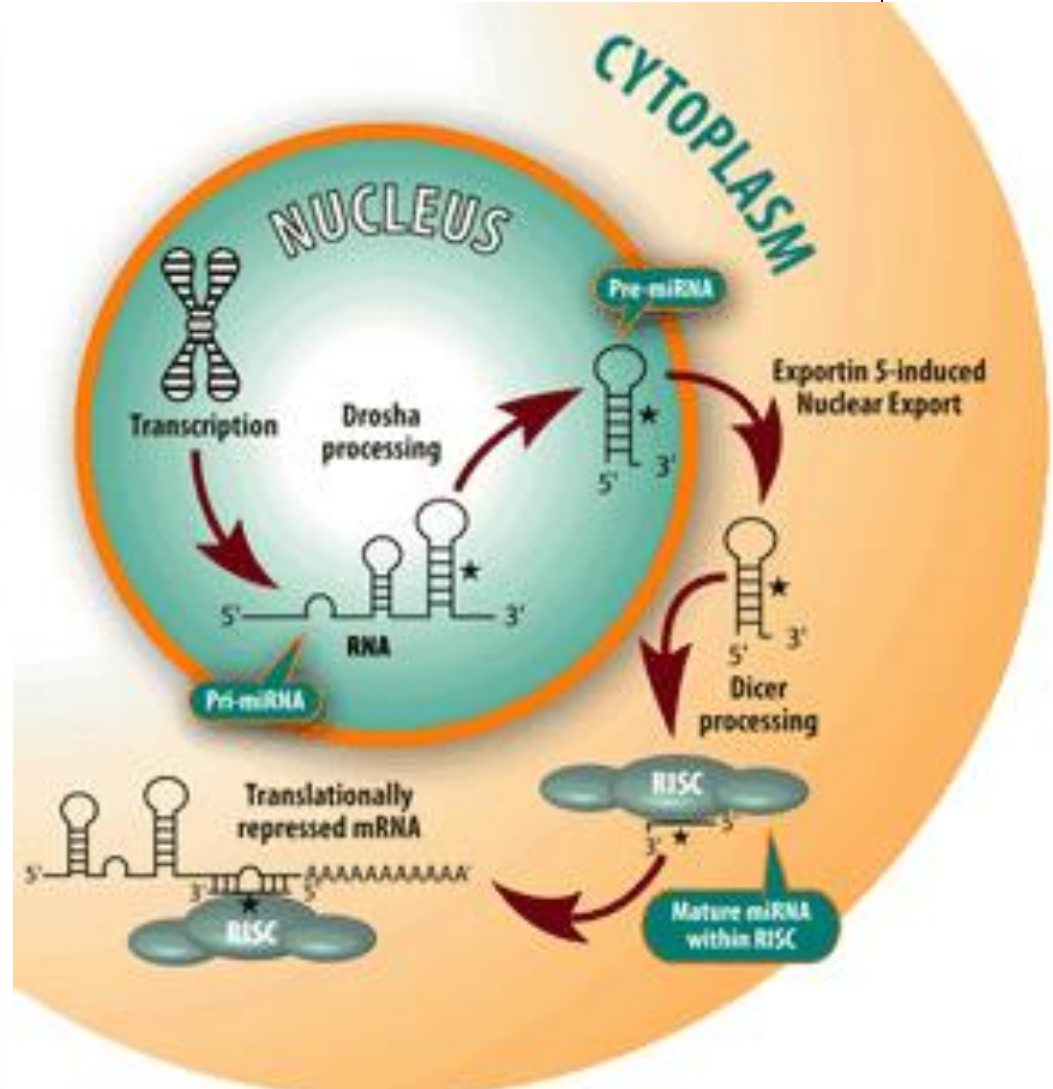
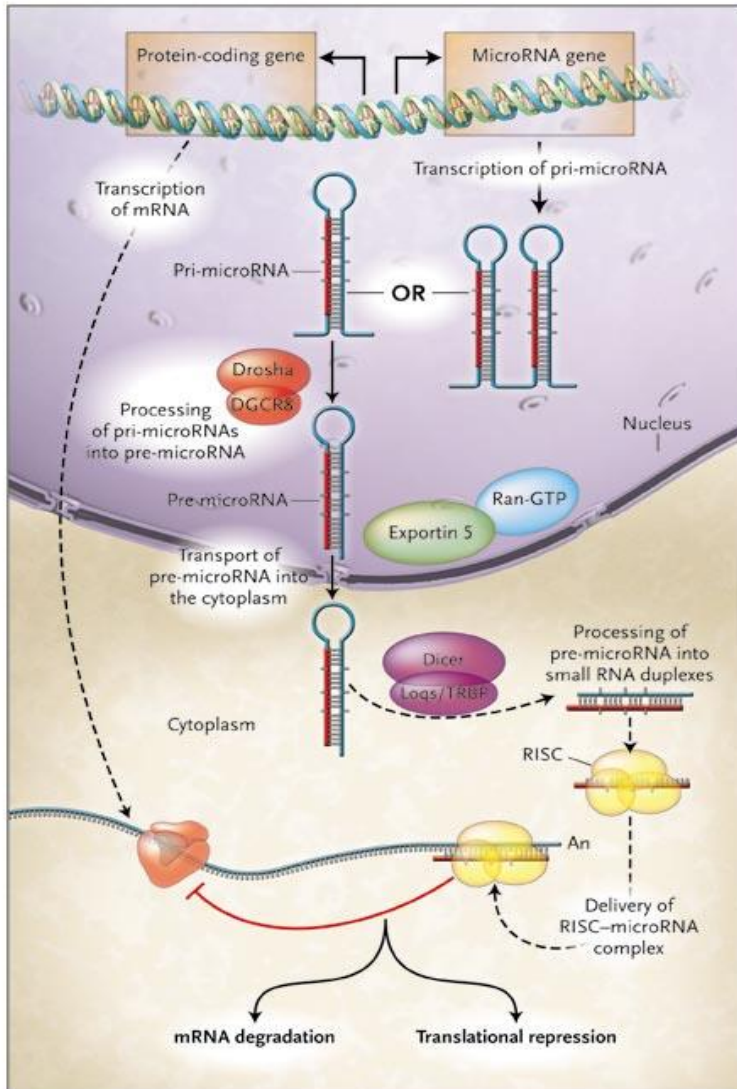
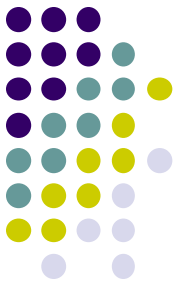


Φαρμακευτική ονοματολογία



- ◆ 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

Τα micro-RNAs ρυθμίζουν την πρωτεϊνοσύνθεση στο επίπεδο των ριβοσωματίων



Η «ΑΜΥΝΑ» ΤΟΥ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

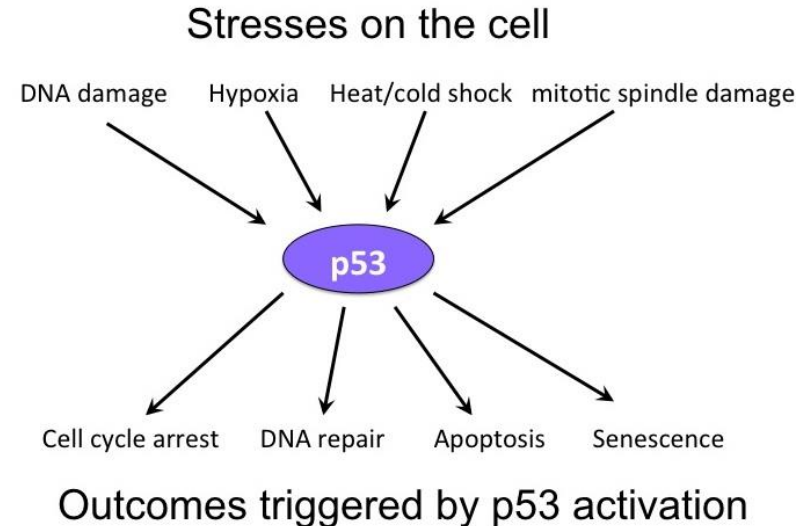
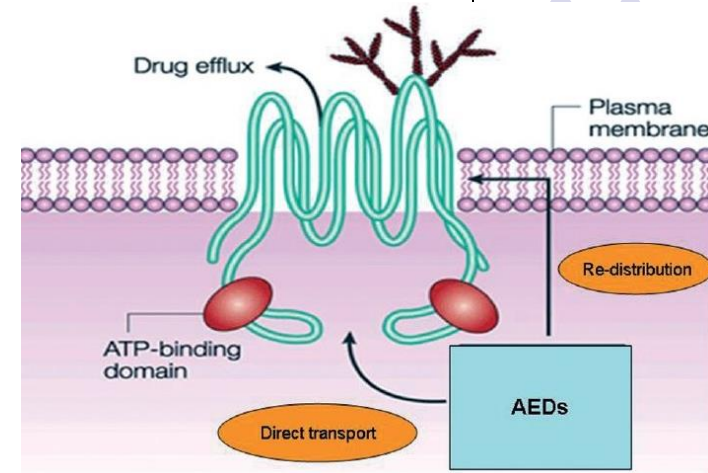


- Πρωτεΐνες πολυαντοχής στη χημειοθεραπεία
- Down-regulation μεμβρανικών υποδοχέων
- Επαγωγή οξειδωτικού stress
- Παραγωγή ουσιών καταστολής των μη νεοπλασματικών κυττάρων (expansion)
- Αχρήστευση ογκοκατασταλτικών γονιδίων

⇒ **Μεταλλάξεις**

⇒ **Επιγενετική αποσιώπηση**

- Ενεργοποίηση άλλων οδών προαγωγής της αύξησης
- Επιπρόσθετες μεταλλάξεις - Γενωμική αστάθεια
- Αχρήστευση ανοσολογικής επιτήρησης

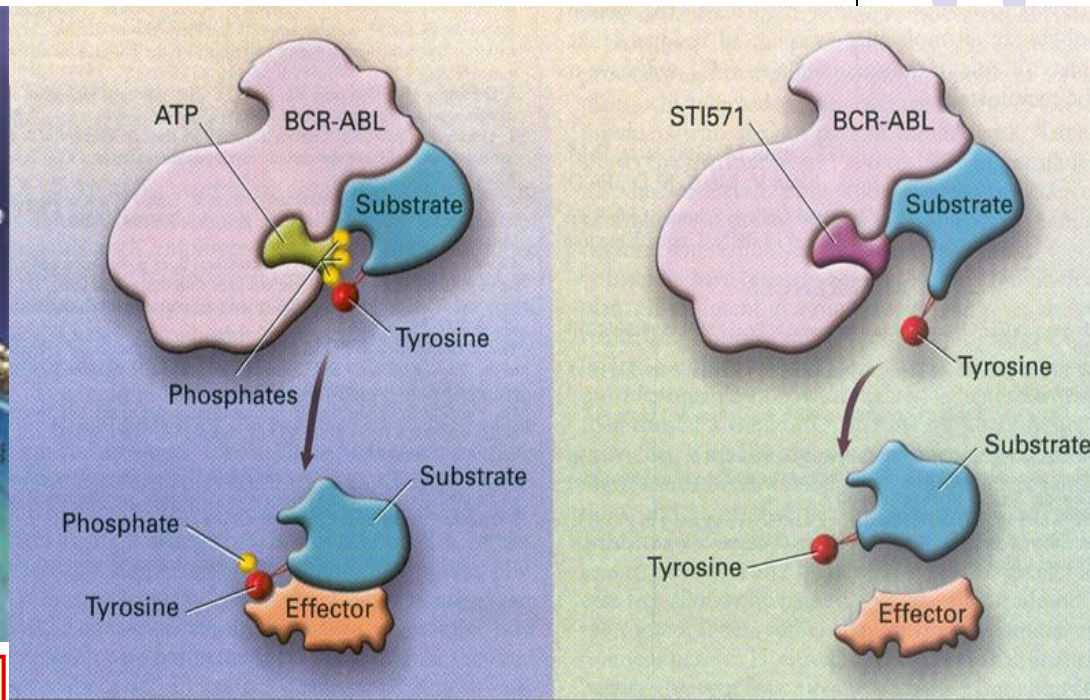
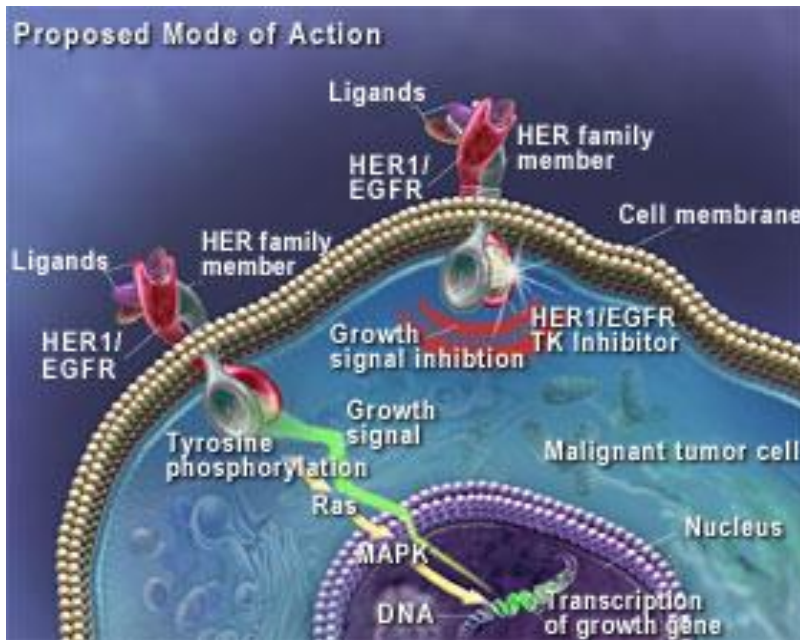


Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου I.



- 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?

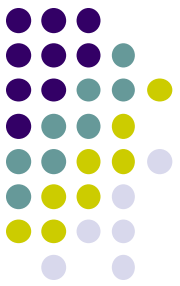
Παραδείγματα στοχευμένης θεραπείας



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.

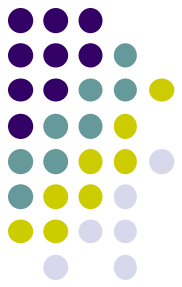
Με την αντιμετάθεση (9;22) δημιουργείται το υβριδικό γονίδιο bcr/abl η πρωτεΐνη του οποίου είναι μια τυροσινική κινάση που μεταδίδει μήνυμα πολλαπλασιασμού στο κύτταρο της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Το imatinib αναστέλλει **εκλεκτικά** την τυροσινική κινάση διακόπτοντας το μήνυμα πολλαπλασιασμού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

Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου II.



Επιλογή του χημειοθεραπευτικού συνδυασμού

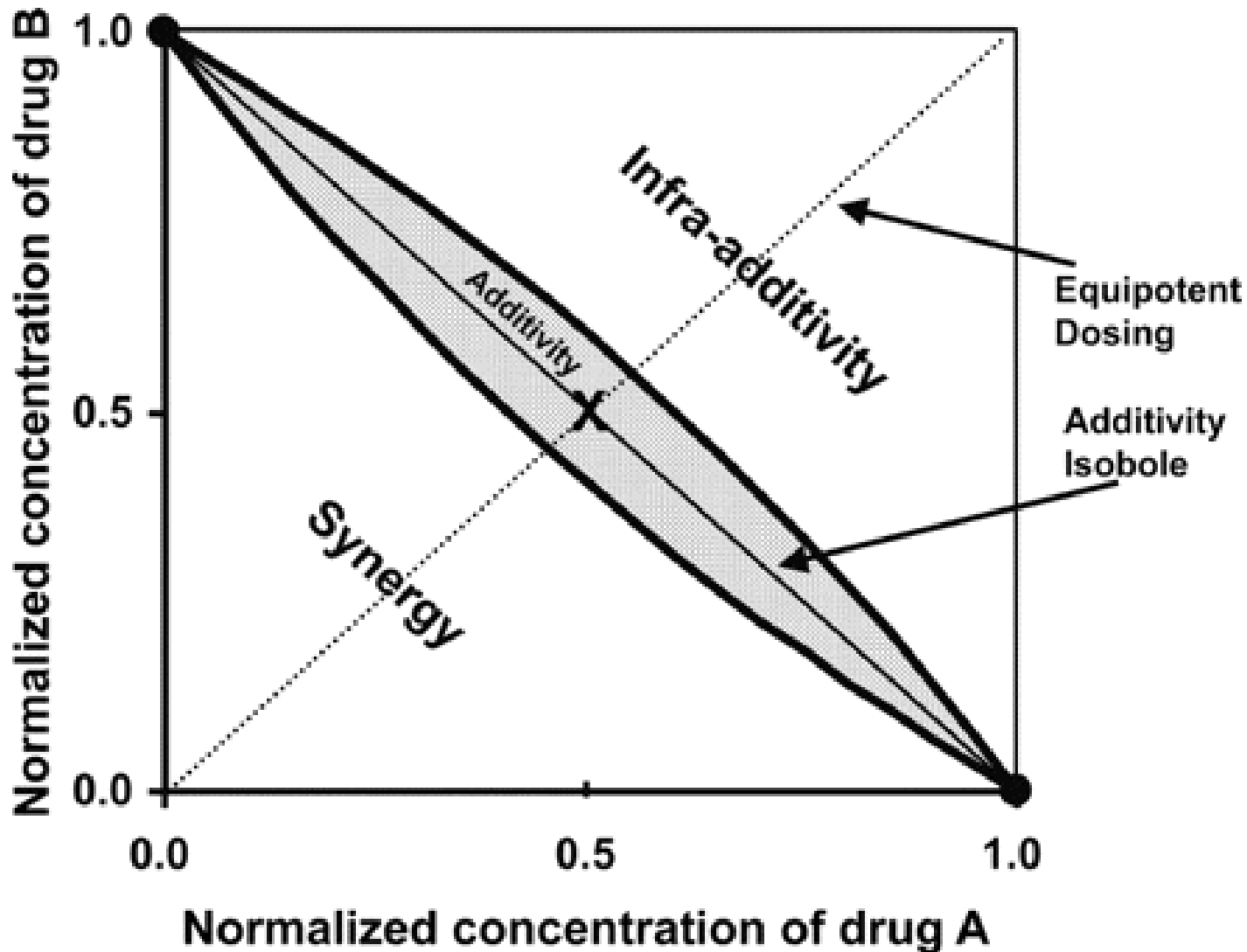
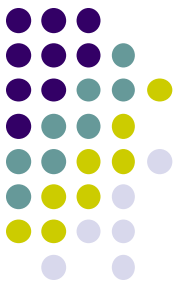
- Υπάρχει προηγούμενη εμπειρία αποτελεσματικότητας?
- Υπάρχει γνωστή συνέργεια των φαρμάκων του συνδυασμού ή η δράση ενός παρεμποδίζει - αναστέλλει την δράση άλλου?
 - ⇒ Κορτικοειδή δεν συγχորηούνται με μονοκλωνικά αντισώματα
 - ⇒ Η δράση των αντιμεταβολιτών αναιρείται από επαγωγείς απόπτωσης
 - ⇒ Η 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

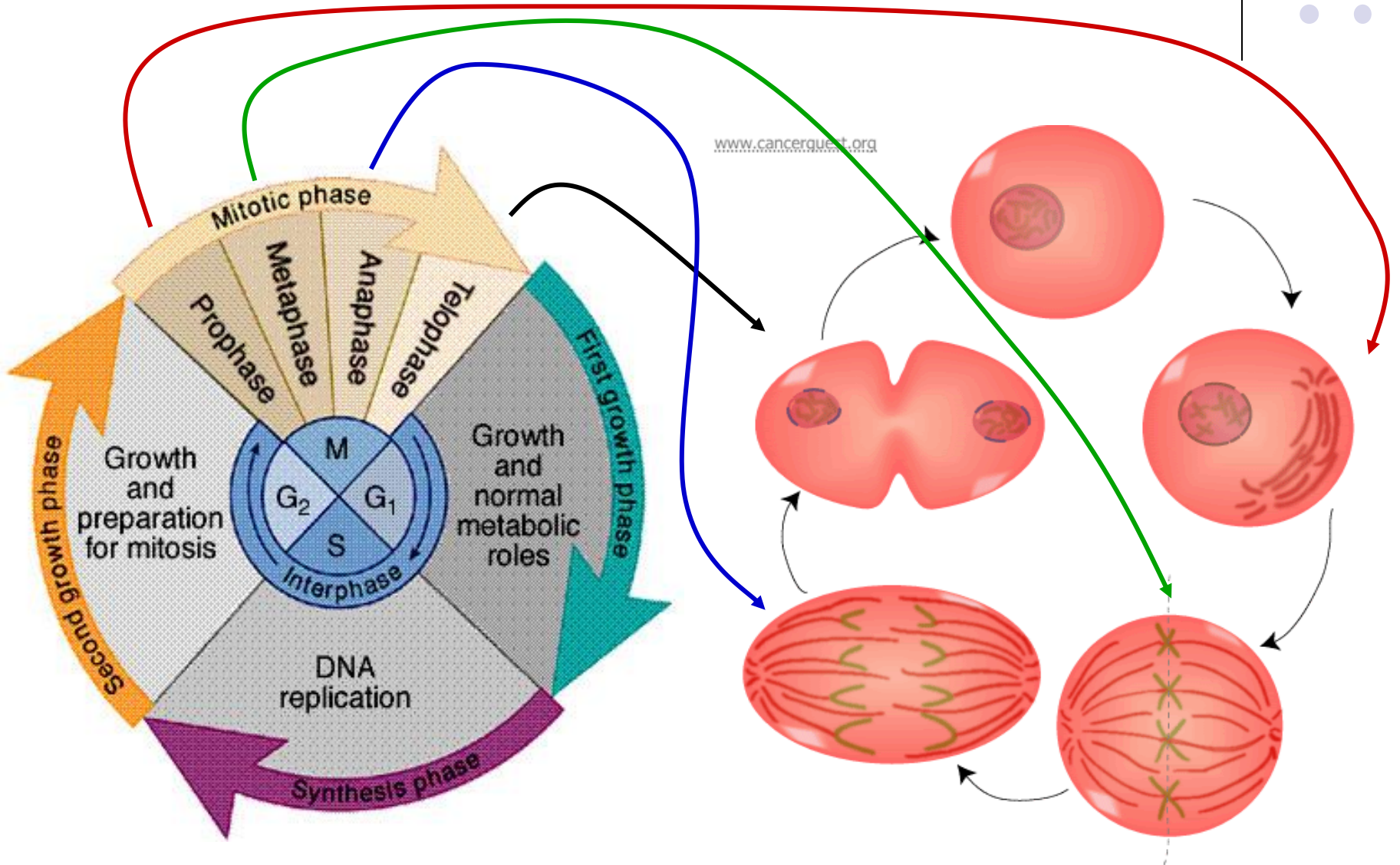


Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου III.



- 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

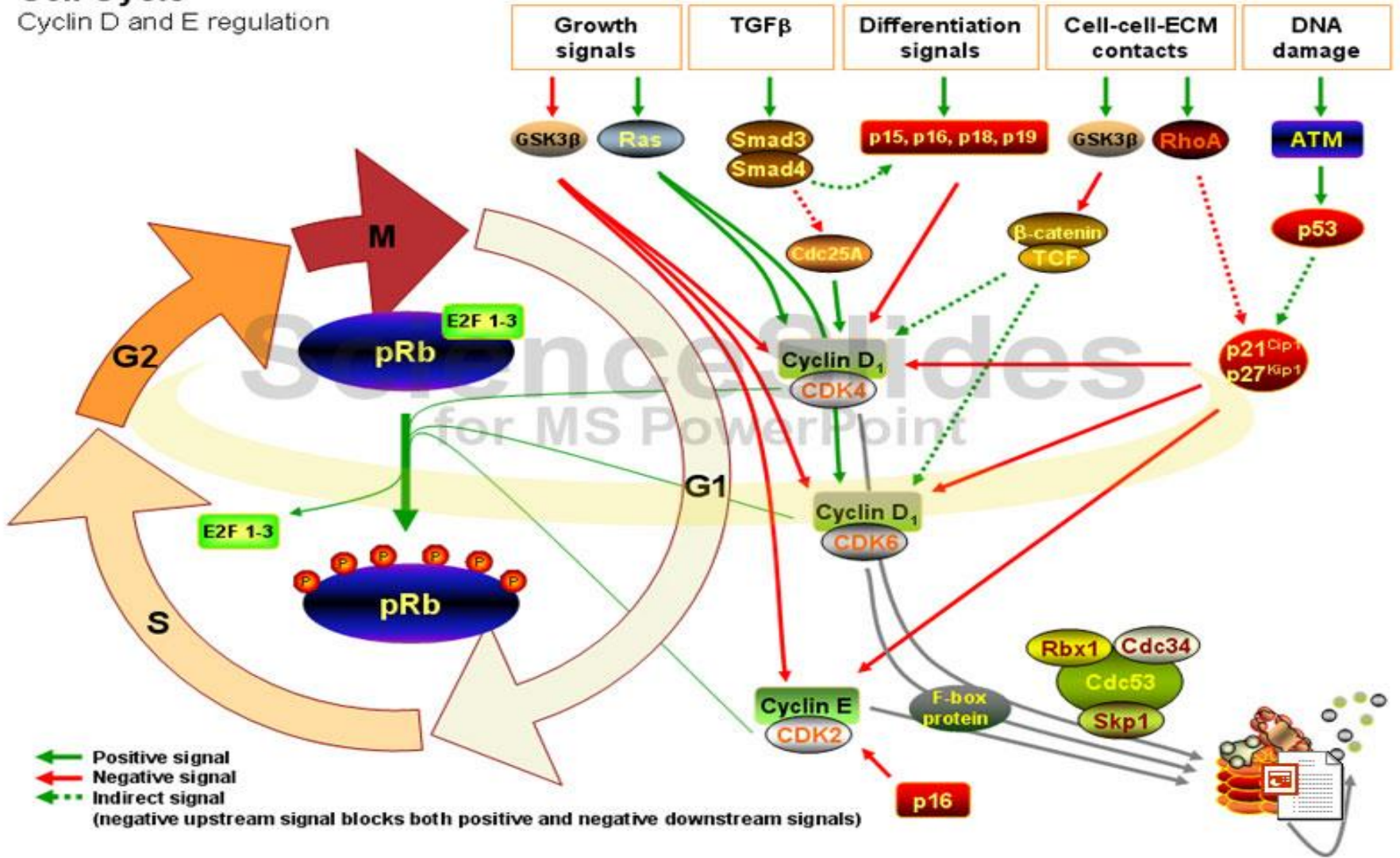
Κυτταρικός κύκλος



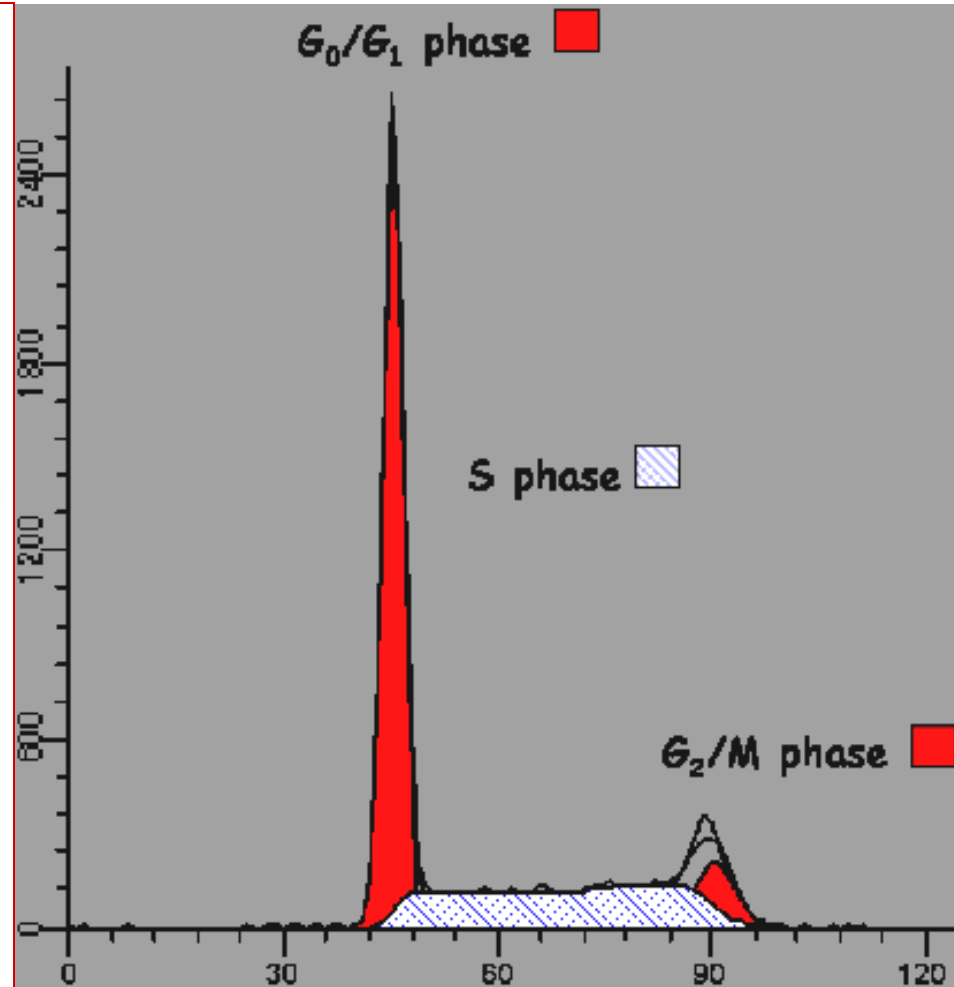
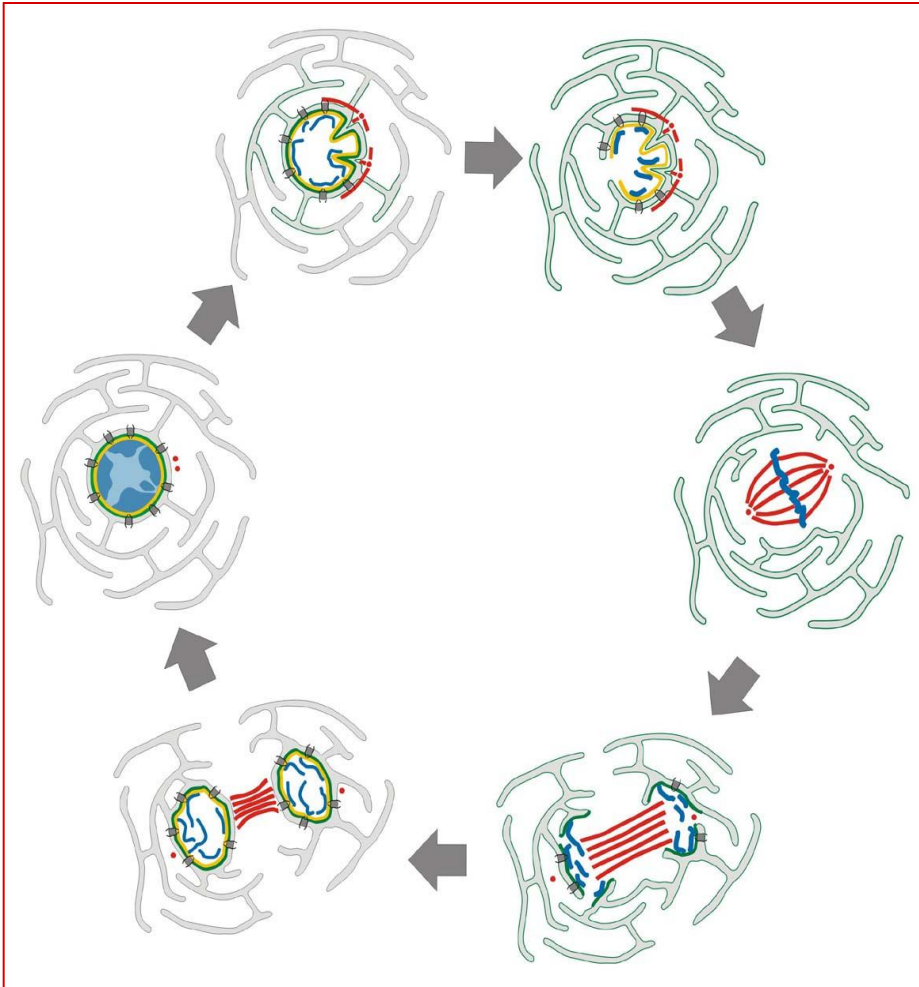
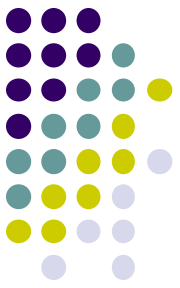


Παράγοντες που επηρεάζουν την μεταβολή των φάσεων του κυτταρικού κύκλου

Cell Cycle
Cyclin D and E regulation



Ανάδειξη του κλάσματος αύξησης ενός κυτταρικού πληθυσμού με κυτταρομετρία ροής

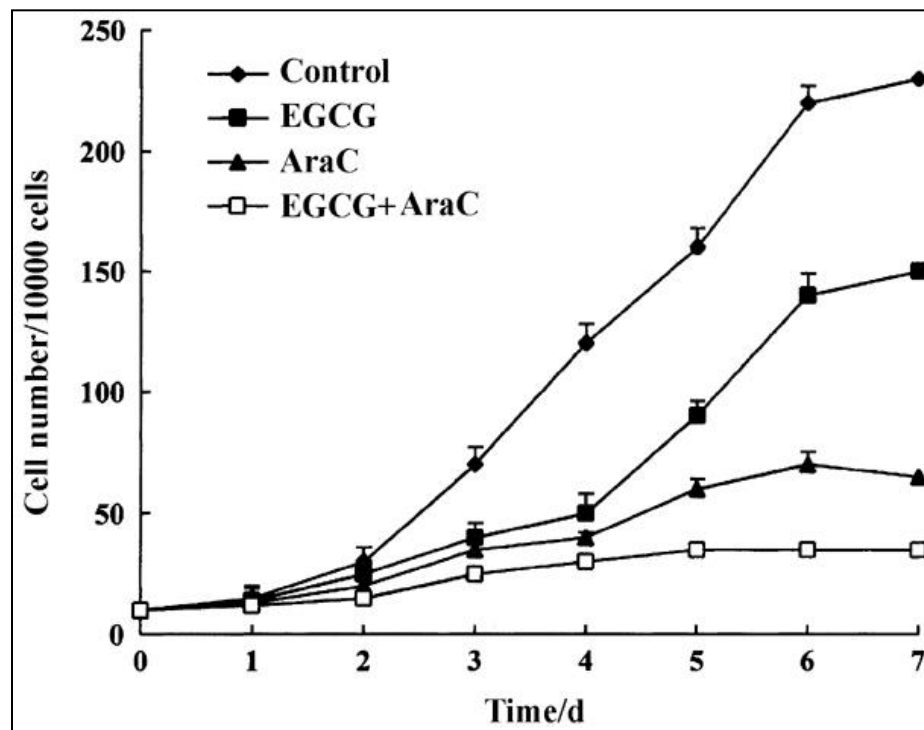
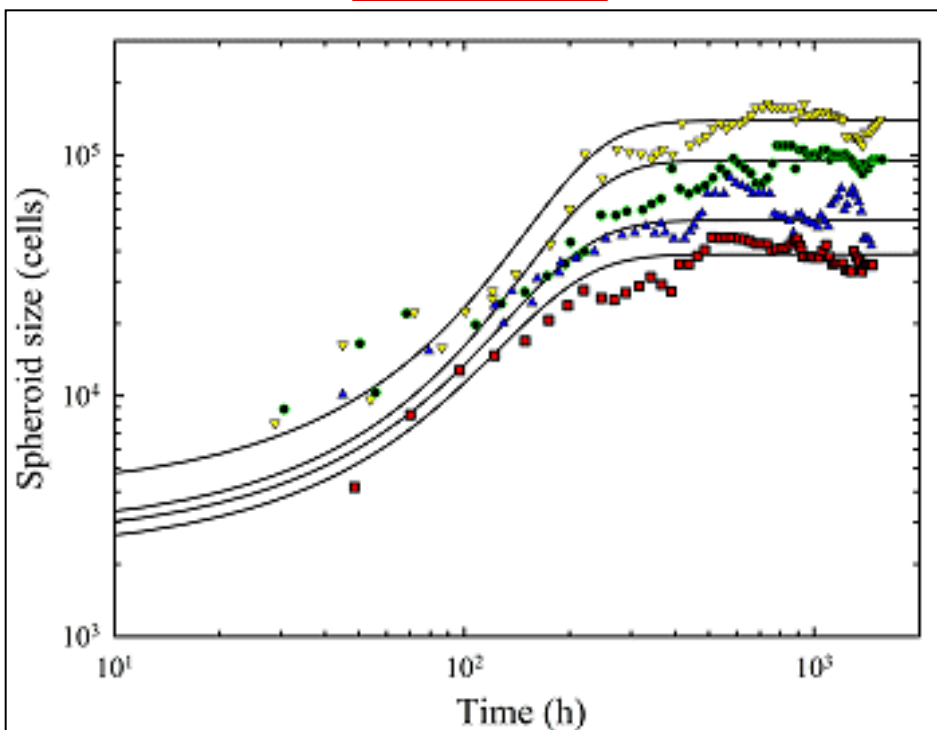


Κινητική ανάπτυξης νεοπλασματικών κυττάρων σε καλλιέργειες



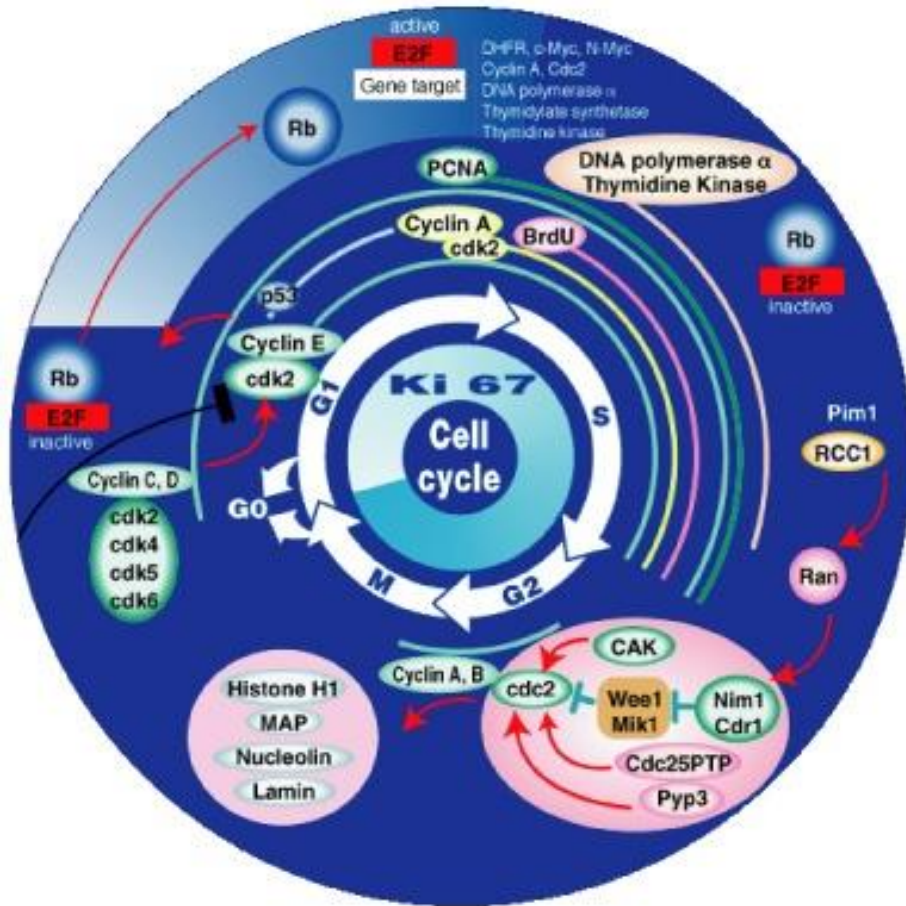
Σχήμα 1

Σχήμα 2



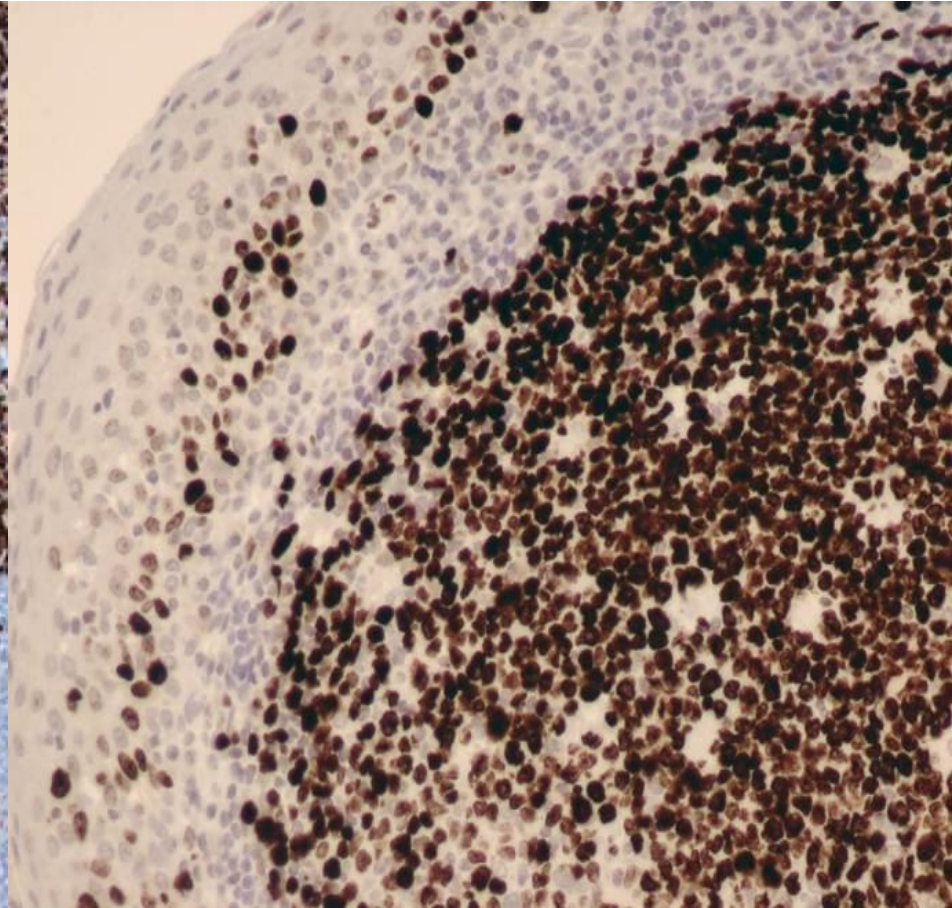
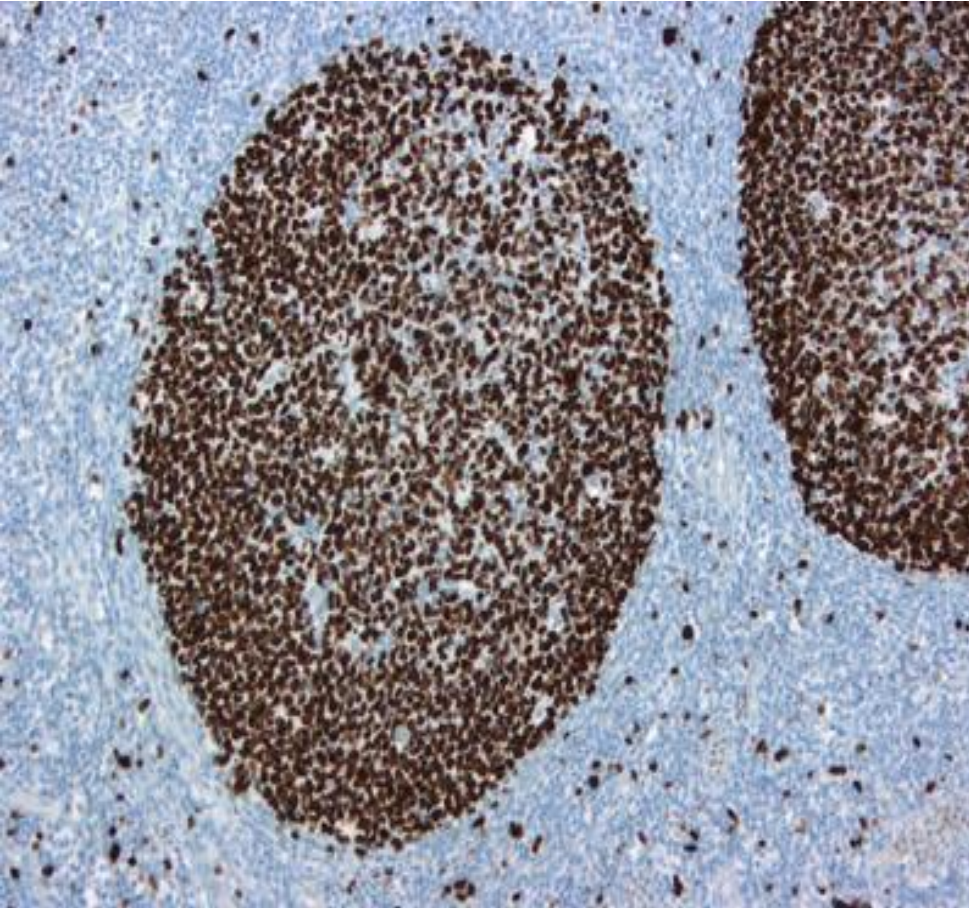
Σχήμα 1. Ισοδοσικές καμπύλες ανάπτυξης της λευχαιμικής σειράς K562 σε καλλιέργεια
Σχήμα 2. Ανάδειξη συνέργειας δύο χημειοθεραπευτικών παραγόντων επί λευχαιμικής κυτταρικής σειράς.

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

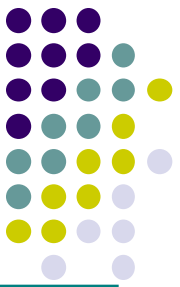


- Το ποσοστό των κυττάρων του όγκου που ευρίσκεται σε φάση κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- Υπολογίζεται με ανοσοχρώσεις in situ ή με κυτταρομετρία ροής
- Εχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι δείκτες. Συχνότερα οι εξής:
 - ⇒ DNA πολυμεράση
 - ⇒ Κυκλινοεξαρτώμενη κινάση-2
 - ⇒ PCNA
 - ⇒ BrdU
 - ⇒ Ki-67
 - ⇒ Θυμιδινική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

Ανοσοχρώση φυσιολογικού λεμφαδένα για το αντιγόνο Ki-67

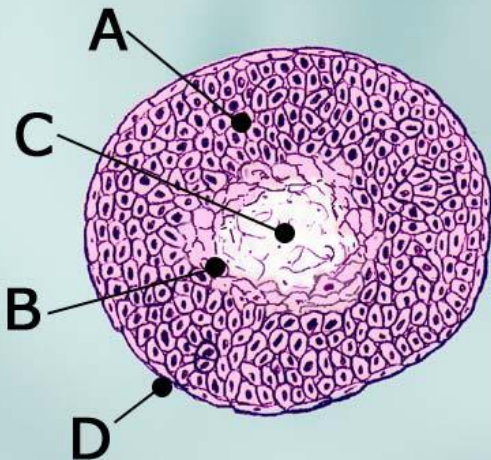
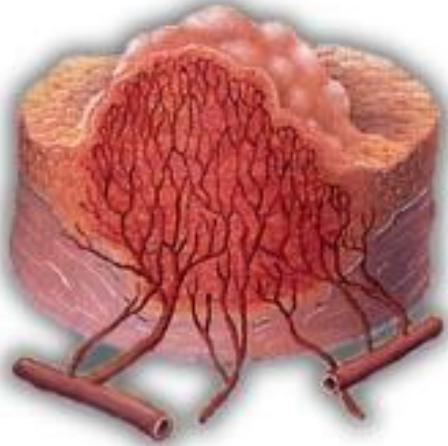
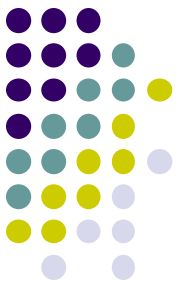


Προγνωστική αξία του κλάσματος αύξησης μιάς νεοπλασίας

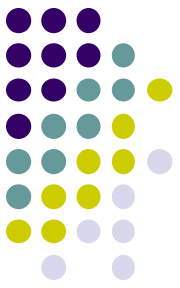


- **Υψηλότερο κλάσμα αύξησης (GF)** χαρακτηρίζει τις **επιθετικότερες νεοπλασίες** και τους ταχέως εξελισσόμενους όγκους
- Νεοπλασίες με χαμηλό GF σε ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί για ένα διάστημα να παρακολουθούνται μόνο χωρίς θεραπεία
- Το **GF δεν μένει σταθερό** στην πορεία ενός όγκου και **αυξήσεις** 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

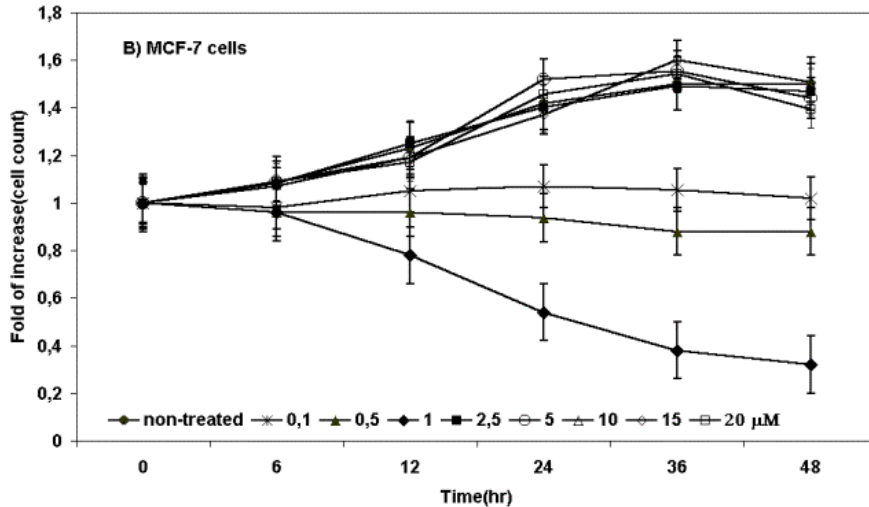
Η σημασία της αγγειοβρίθειας μιάς νεοπλασίας



- 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



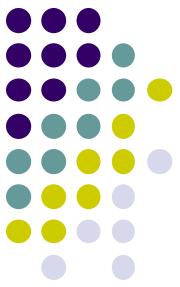
Βασικές αρχές για την συγκρότηση ενός χημειοθεραπευτικού συνδυασμού



Τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα πρέπει να δίνονται στις μέγιστες προβλεπόμενες δόσεις και οι κύνα 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

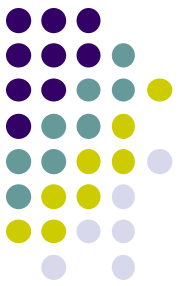
- Κλασσικό σχήμα CHOP

- ▶ Κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m²] Ανά 21 ημέρες
- ▶ Αδριαμυκίνη 50 mg/m²] Εάν ARDI^{CHOP-21} = 1
- ▶ Βινκριστίνη 1.4 mg/m²]
- ▶ Πρεδνιζόνη 60 mg/m²]

- Εντατικοποιημένο σχήμα CHOP = ίδιες δόσεις ανά 14 ημέρες

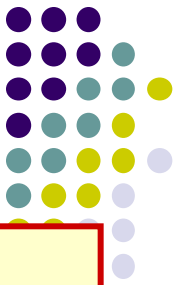
- ▶ => ARDI^{CHOP-14} = 1 x 21/14 = 1.33

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