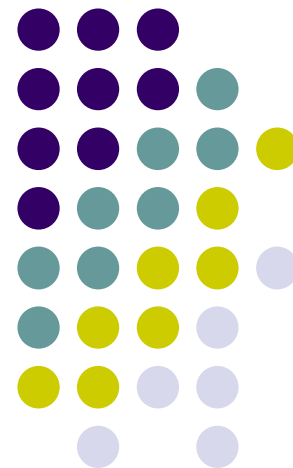


# ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Αργύρης Συμεωνίδης  
Καθηγητής Αιματολογίας  
Πανεπιστημίου Πατρών



# Προσέγγιση του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο



## 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

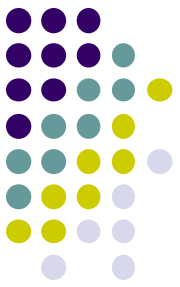
# Σχεδιασμός θεραπευτικής στρατηγικής



## 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

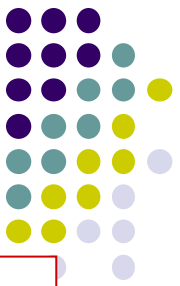
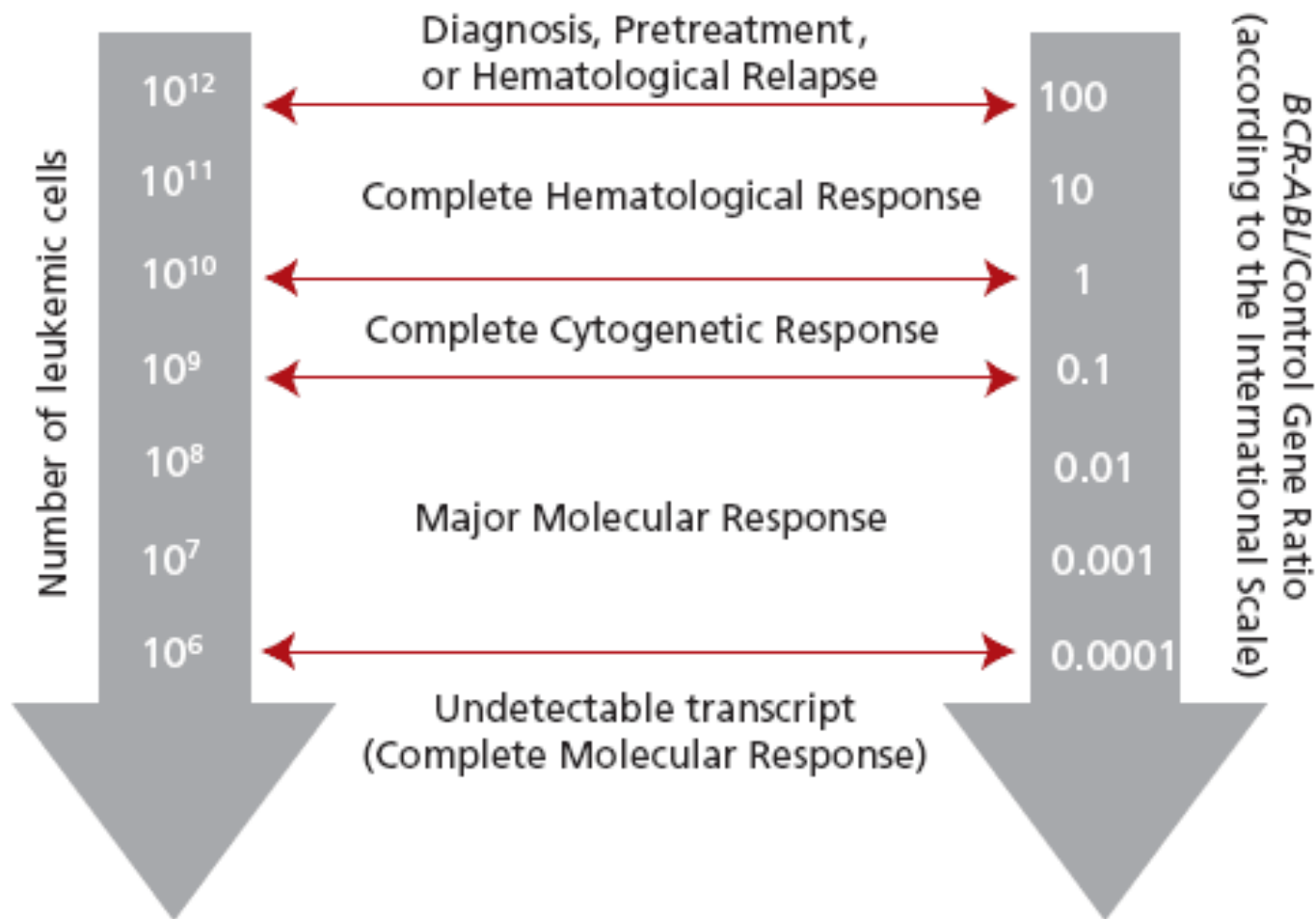


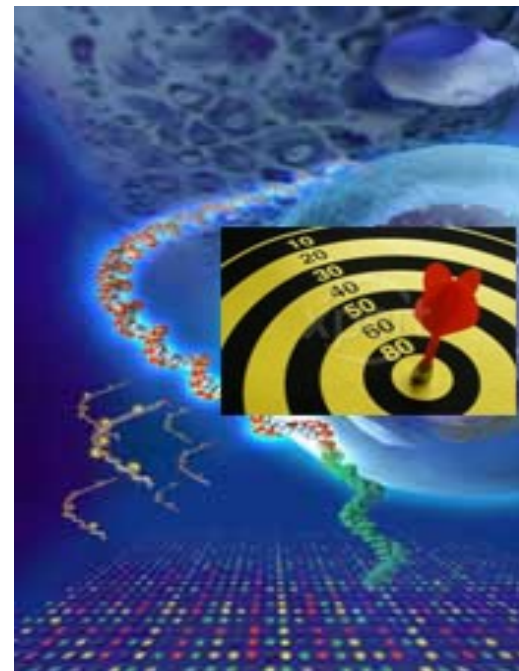
Figure 2. The *BCR-ABL* Transcript Percent Parallels the Number of Leukemic Cells<sup>9</sup>



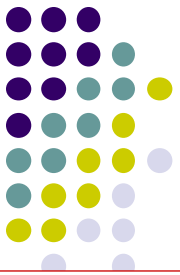
# Είδη αντινεοπλασματικής αγωγής



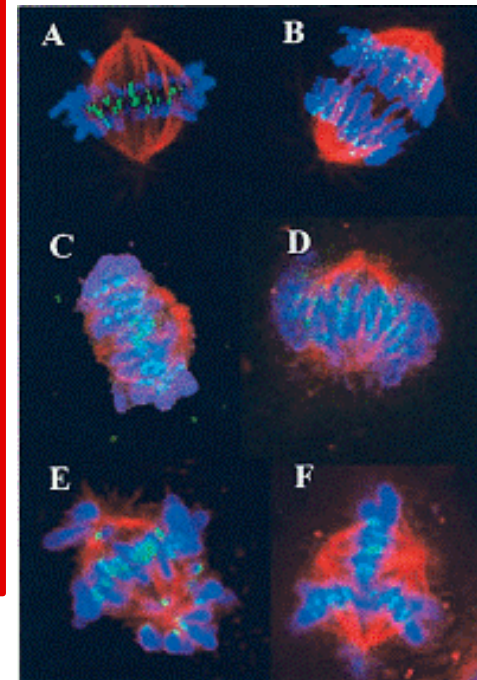
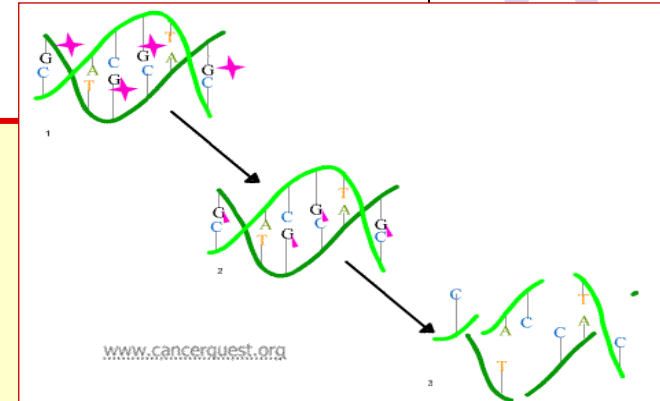
- Συμβατική χημειοθεραπεία
- Ακτινοθεραπεία
- Κατευθυνόμενη (στοχευμένη) θεραπεία
- Ανοσοτροποποιητική θεραπεία
- Συνδυασμοί των παραπάνω



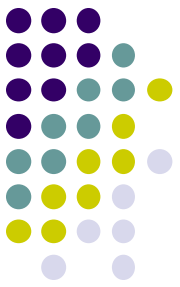
# Κατηγορίες συμβατικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων



- 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



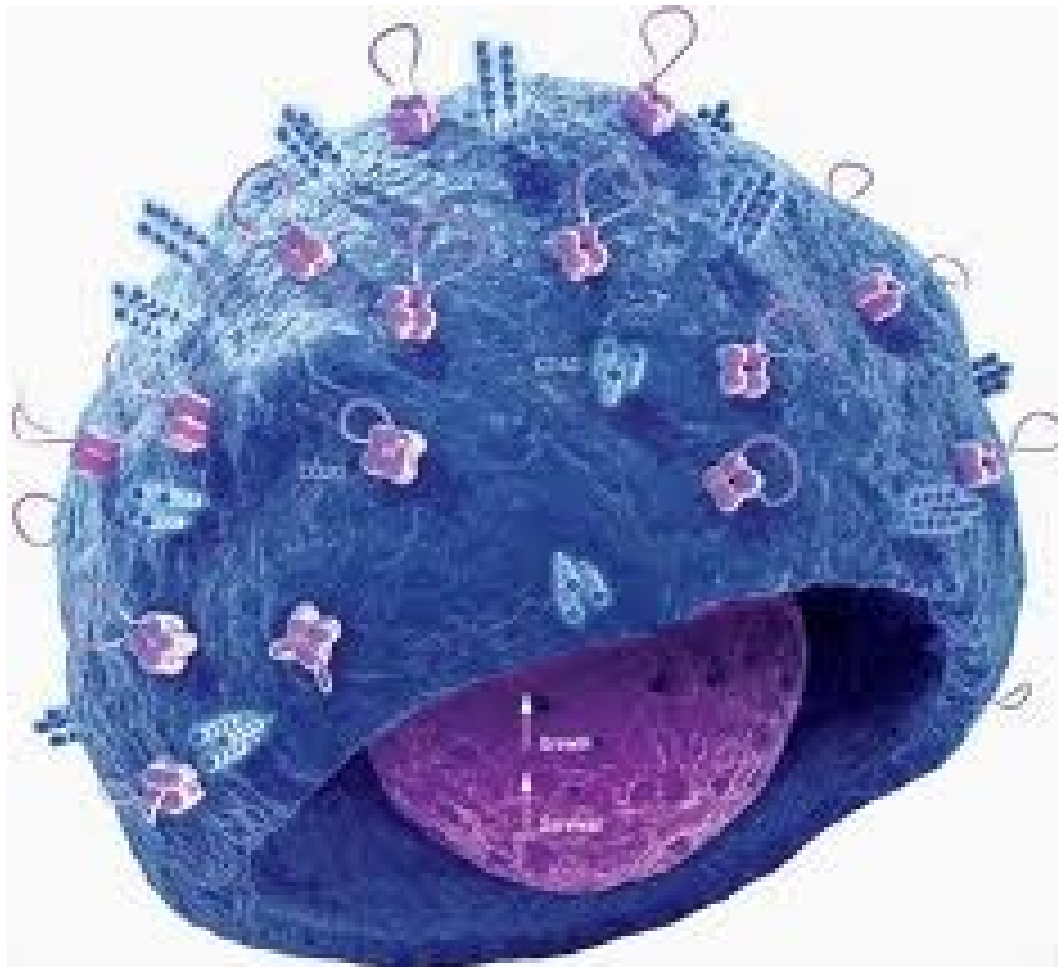
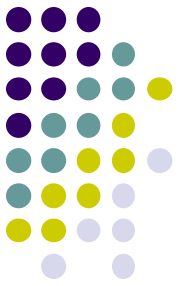
# Κατηγορίες φαρμάκων κατευθυνόμενης (στοχευμένης) αντινεοπλασματικής αγωγής



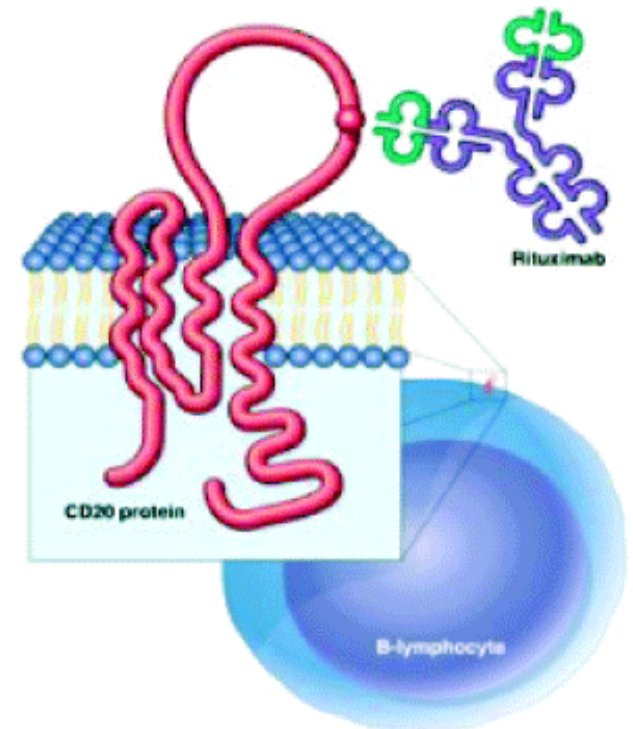
- Μονοκλωνικά αντισώματα κυτταρικής επιφανείας
- Μονοκλωνικά αντισώματα ενδοκυτταρίων στόχων
- Αναστολείς/τροποποιητές μεταγωγής μηνύματος κινασών
- Αναστολείς πρωτεασώματος
- Αναστολείς μηνυμάτων κυτταρικής επιβίωσης
- Ενεργοποιητές των οδών της απόπτωσης
- Τροποποιητές επιγενετικών μεταβολών
- Τροποποιητές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



# Μόριο CD20 και πρόσδεση του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος



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

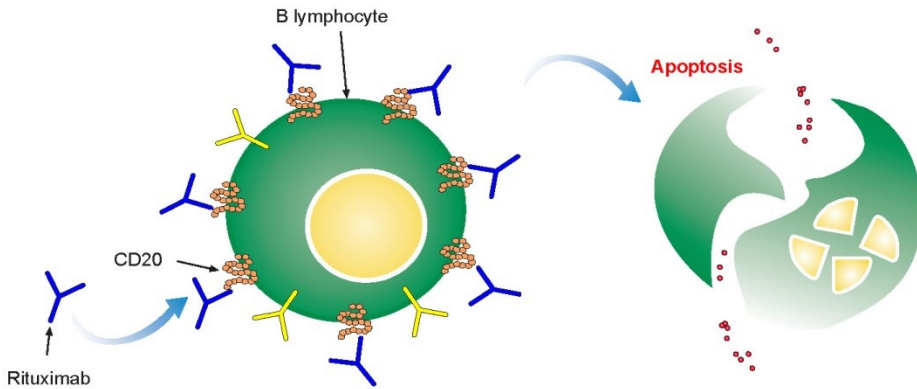


Source: Am J Transplant © 2006 Blackwell Publishing

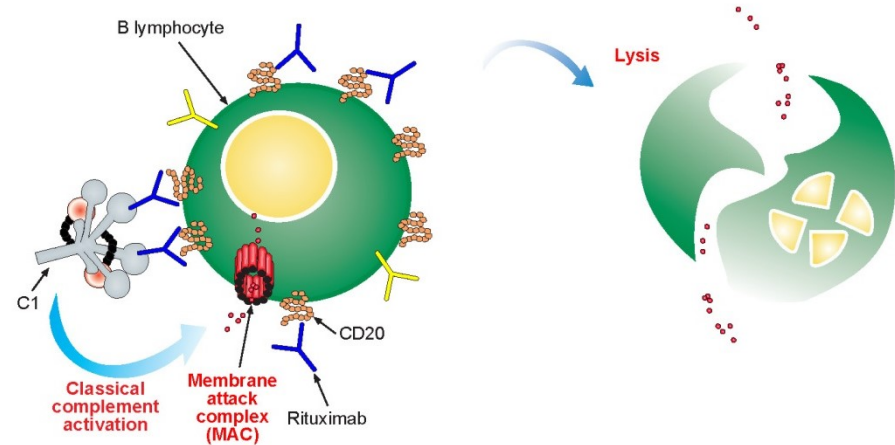
# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΛΕΜΦΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ RITUXIMAB ΚΑΙ ΤΩΝ ΤΩΝ ΜΟ-abs ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΑ



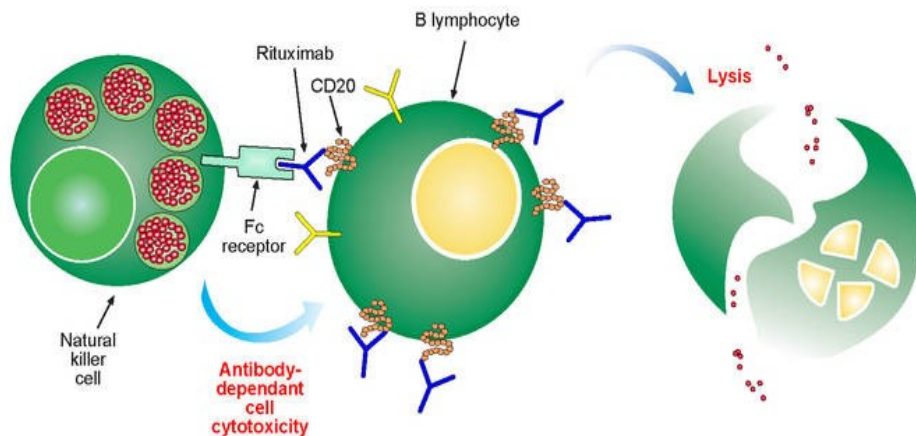
① CD20-induced apoptosis



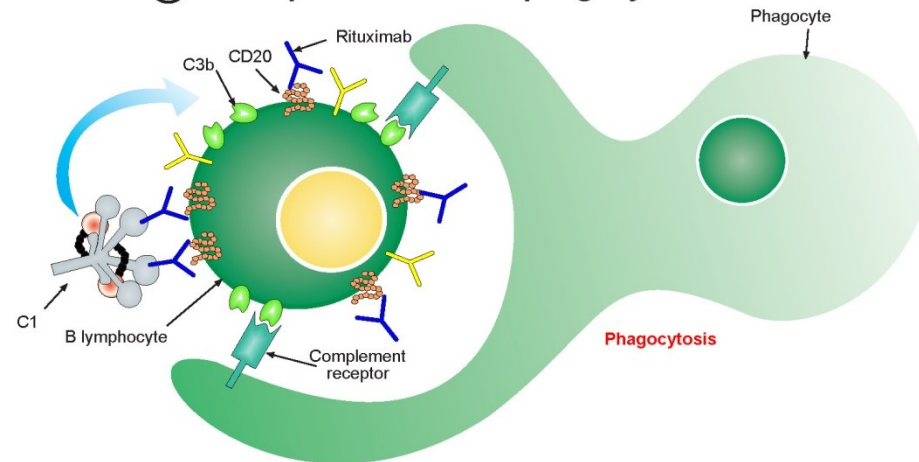
② Classical complement activation

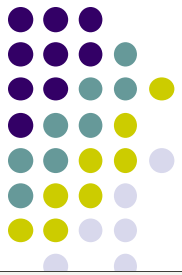


⑤ Antibody-dependent cell cytotoxicity by natural killer cells

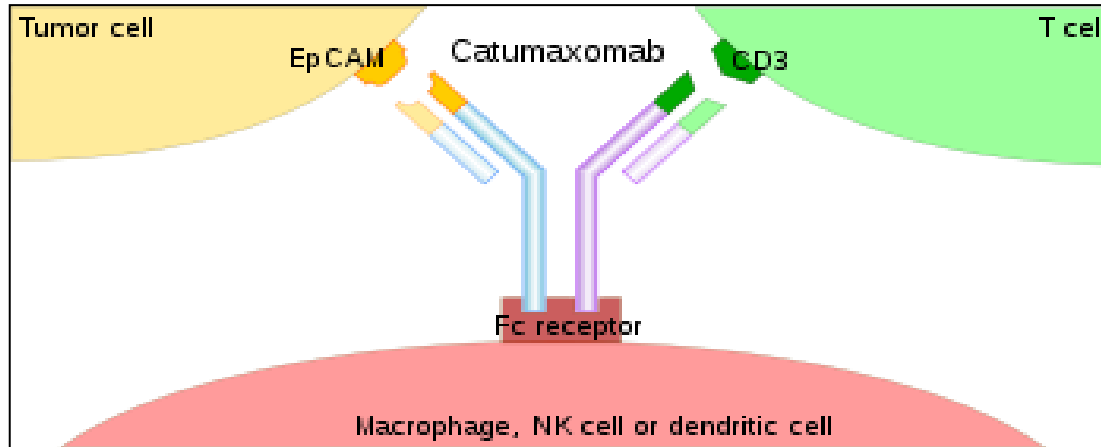
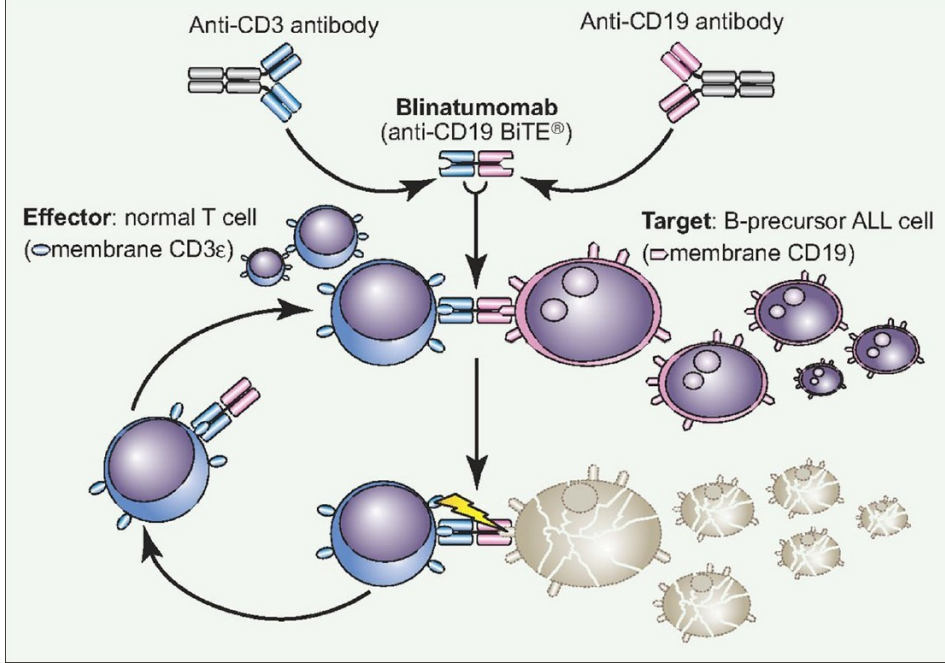
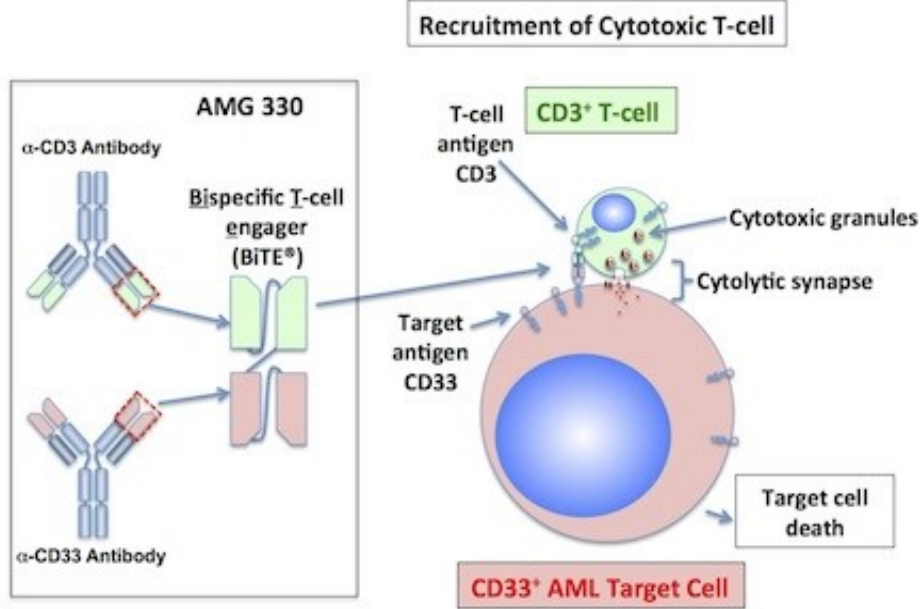


③ C3b opsonisation and phagocytosis

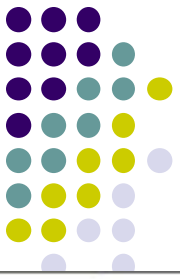




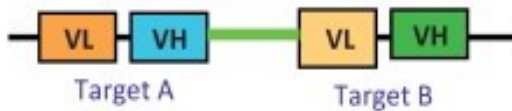
# Η εξέλιξη στα μονοκλωνικά αντισώματα: BiTE και Trispecific Αντισώματα



# Και η βιοτεχνολογία εξελίσσεται συνεχώς



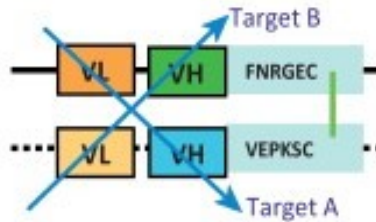
**BiTE**  
(Bi-specific T-cell engager)



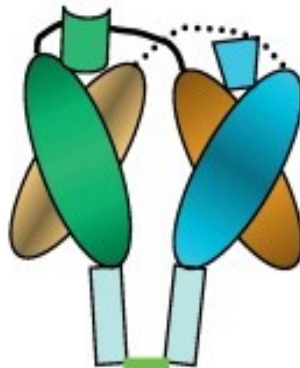
- 1 single polypeptide chain
- Flexible linker
- No chain dimerization



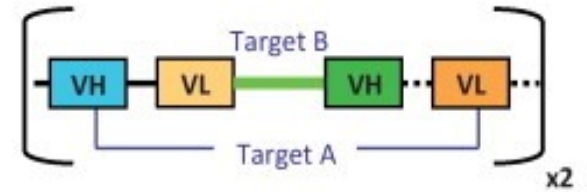
**DART**  
(Dual affinity retargeting)



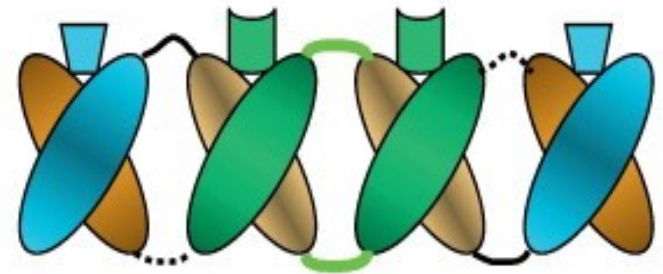
- 2 polypeptide chains
- No linker – interchain disulfide bridge
- Fusion to Ckappa and IgG1 upper hinge



**TandAb**  
(Tetravalent tANDem antibody)



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





# 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>	<b>-o(s)-</b>	bone	<b>-u-</b>	human	<b>-mab</b>
	<b>-v(i)-</b>	viral	<b>-o-</b>	mouse	
	<b>-b(a)-</b>	bacterial	<b>-a-</b>	rat	
	<b>-l(i)-</b>	immunomodulating	<b>-e-</b>	hamster	
	<b>-c(i)-</b>	cardiovascular	<b>-i-</b>	primate	
	<b>-k(i)-</b>	interleukin as target	<b>-xi-</b>	chimeric	
	<b>-t(u)-</b>	miscellaneous tumor	<b>-zu-</b>	humanized	
	<b>-tox(a)-</b>	toxin as target	<b>-axo-</b>	rat/mouse hybrid	
	<b>-f(u)-</b>	fungal			

**Beva-ci-zu-mab, Obinu-tu-zu-mab**

➤ Αντινεοπλασματική δράση

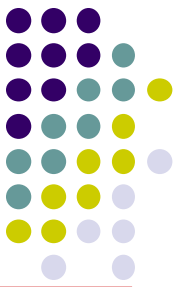
**ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ: Mabthera/ Ri – tu – xi – mab**

➤ Χιμαρικό αντίσωμα

**Reopro/ Ab – ci – xi - mab**

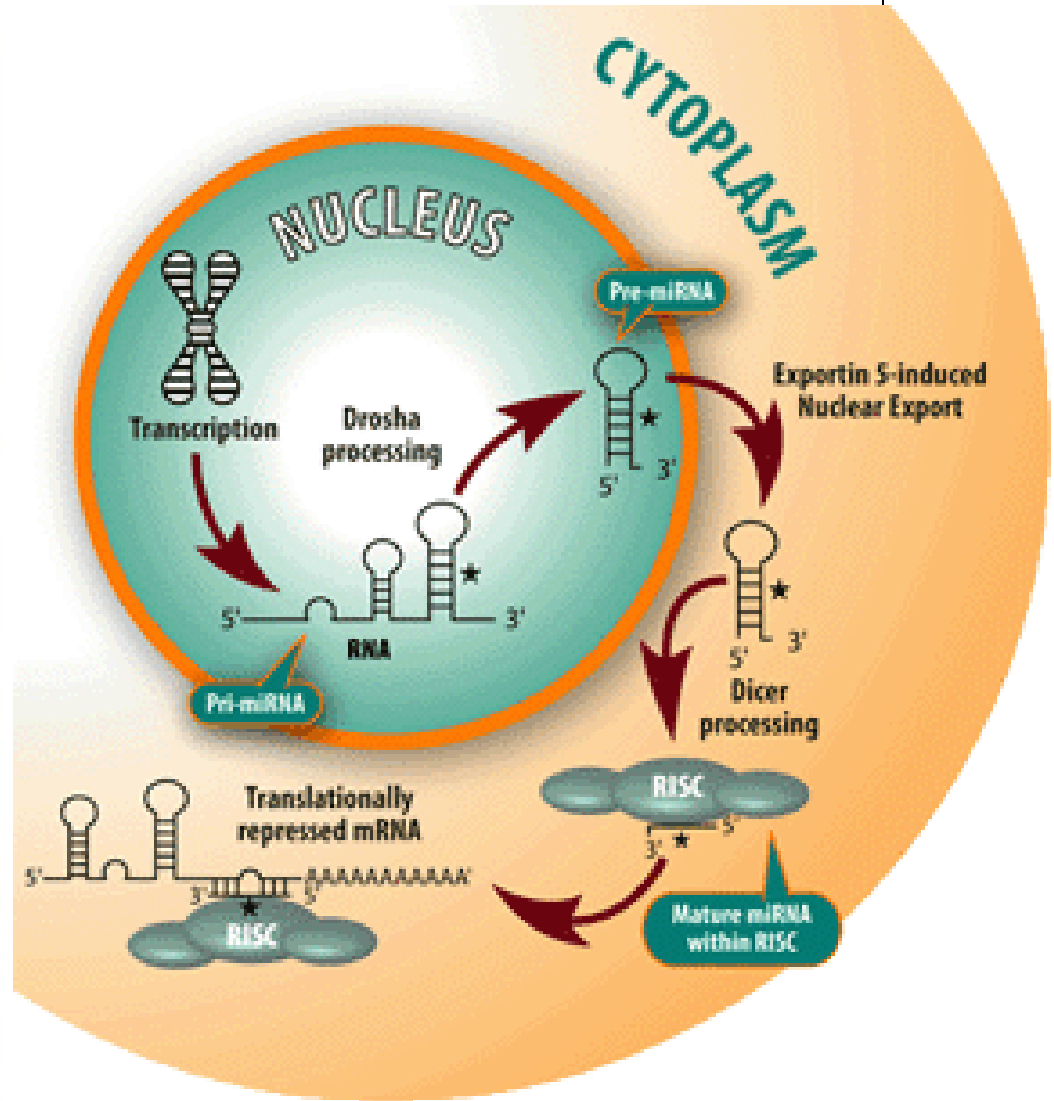
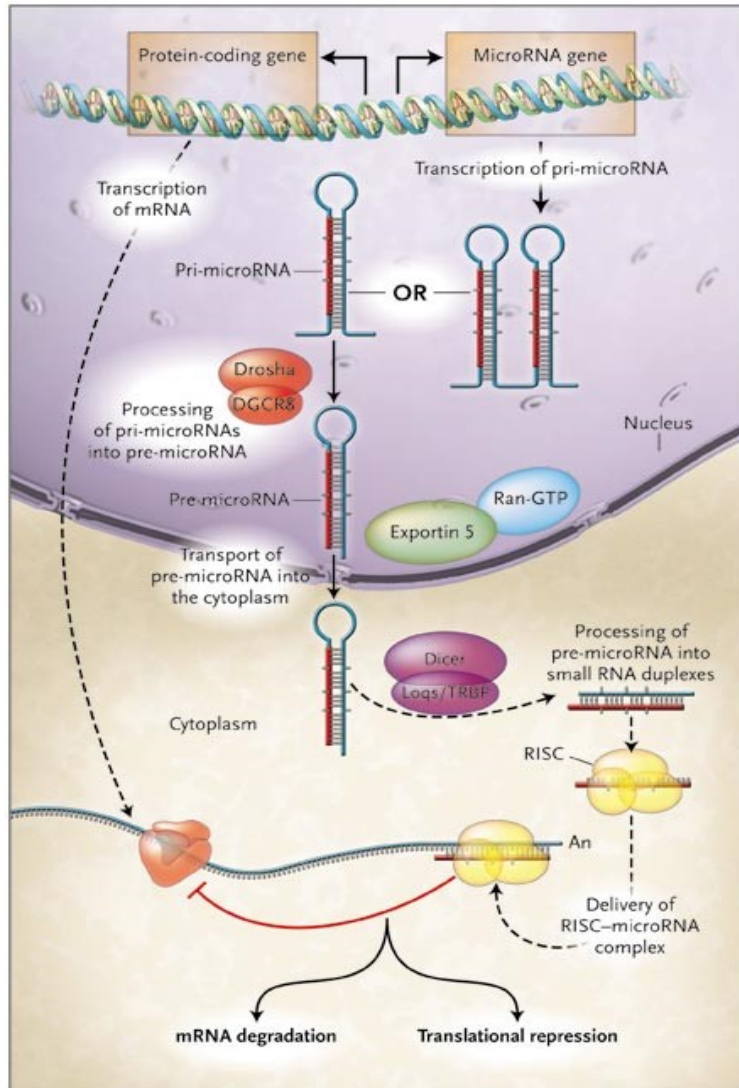
➤ Δράση στο Κυκλοφορικό

# Κατευθυνόμενη ή Στοχεύουσα Θεραπεία

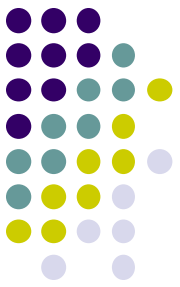


- **Διαφορετική αντίληψη θεραπευτικής στρατηγικής**
  - Ανασκευή του νεοπλασματικού κυτταρικού φαινοτύπου
  - Τροποποίηση έκφρασης γονιδίων
  - Επαγωγή κυτταρικής διαφοροποίησης
  - Επανενεργοποίηση των μηχανισμών απόπτωσης
- Στόχευση μιάς διαταραγμένης ενδοκυττάριας οδού και βελτίωση ή διόρθωσή της
- 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

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



# Φαρμακευτική ονοματολογία θεραπειών κατευθυνόμενης στόχευσης



- ◆ 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 **clib**: αναστολέας κυκλινοεξαρτώμενης κινάσης
- ◆ 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
- ◆ κατάληξη **sence**: αντι-sence ολιγονουκλεοτίδια
- ◆ κατάληξη **cel**: φάρμακο - κυτταρική / γονιδιακή θεραπεία



# Η «ΑΜΥΝΑ» ΤΟΥ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

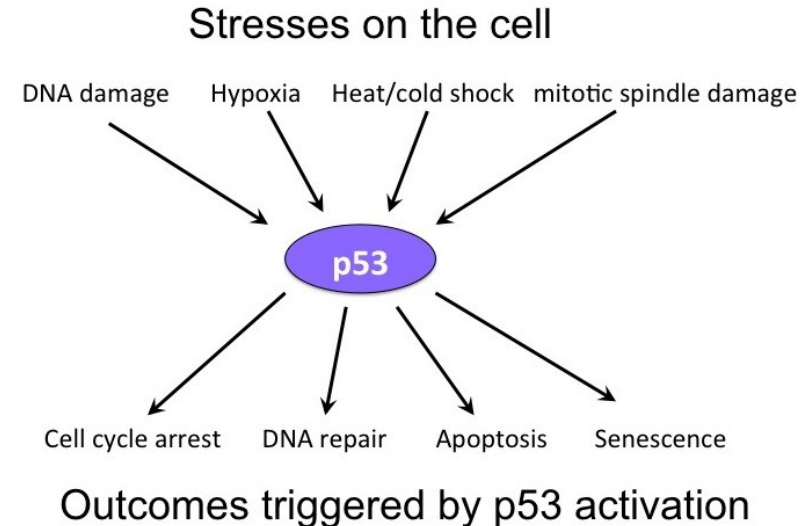
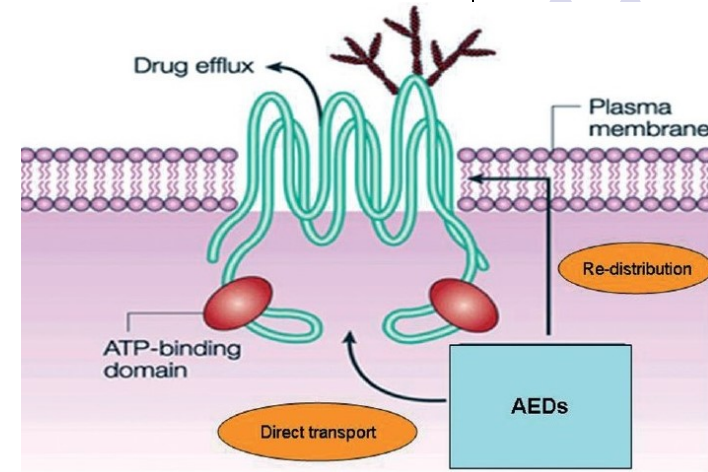


- Πρωτεΐνες πολυαντοχής στη χημειοθεραπεία
- Down-regulation μεμβρανικών υποδοχέων
- Επαγωγή οξειδωτικού stress
- Παραγωγή ουσιών καταστολής των μη νεοπλασματικών κυττάρων (expansion)
- Αχρήστευση ογκοκατασταλτικών γονιδίων

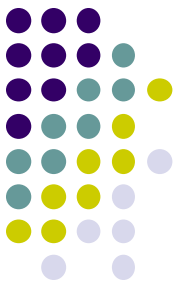
⇒ **Μεταλλάξεις**

⇒ **Επιγενετική αποσιώπηση**

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

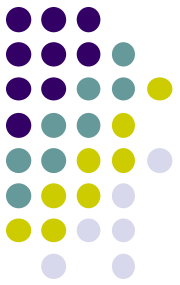


# Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου I.



- Υπάρχει ειδική – στοχευμένη θεραπεία για την νόσο? π.χ.
  - **Anti-CD20** στα **B-N.H.Λεμφώματα**
  - **Αναστολέας τυροσινικής κινάσης** στην **Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία**
  - **Μεμβρανικό αντιγόνο HER2** 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?

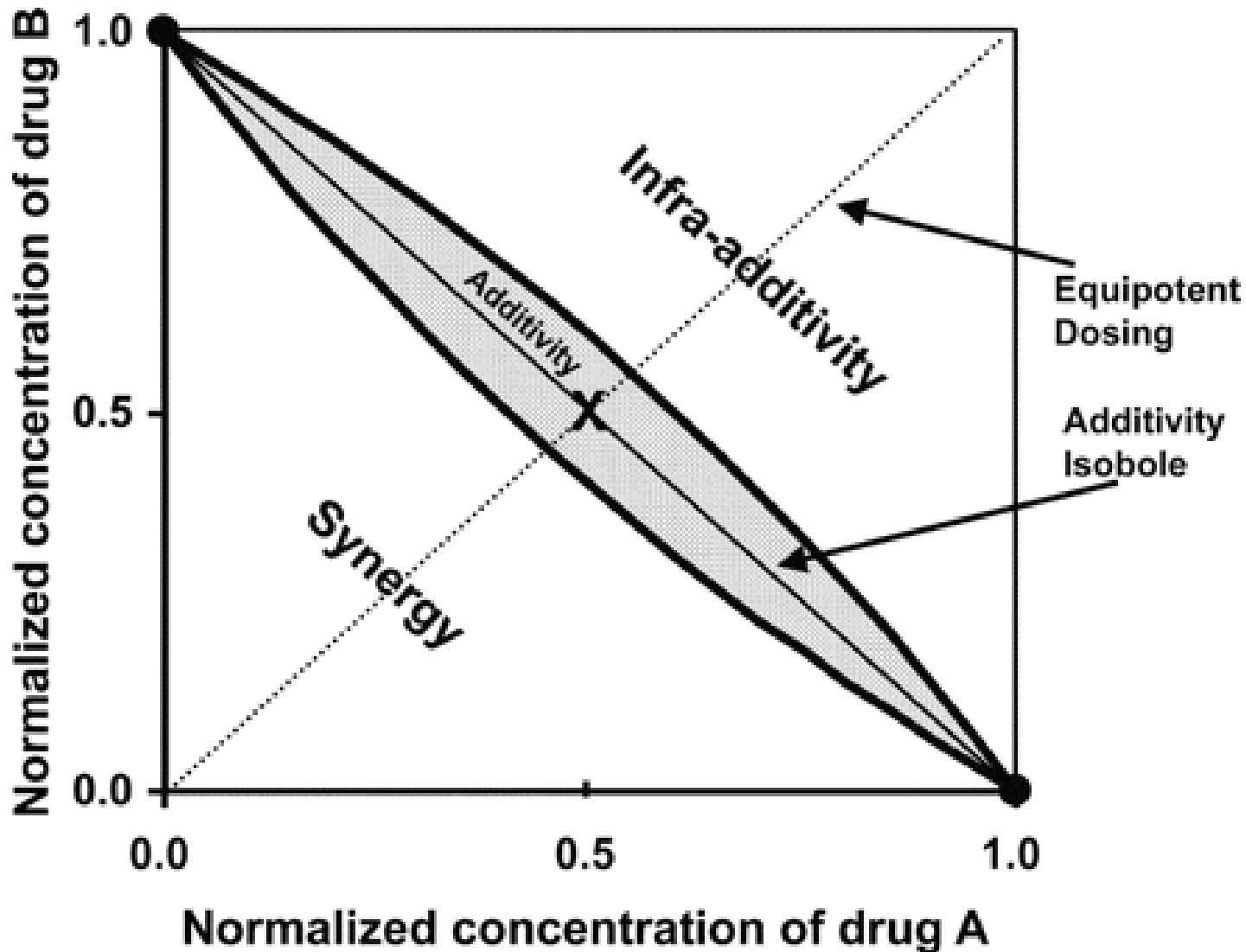
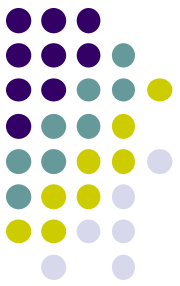
# Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου II.



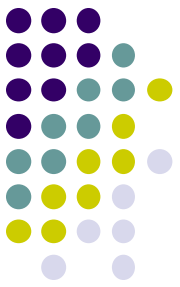
## Επιλογή του χημειοθεραπευτικού συνδυασμού

- 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.

# Σχηματική παράσταση της έννοιας της συνέργειας δύο φαρμάκων

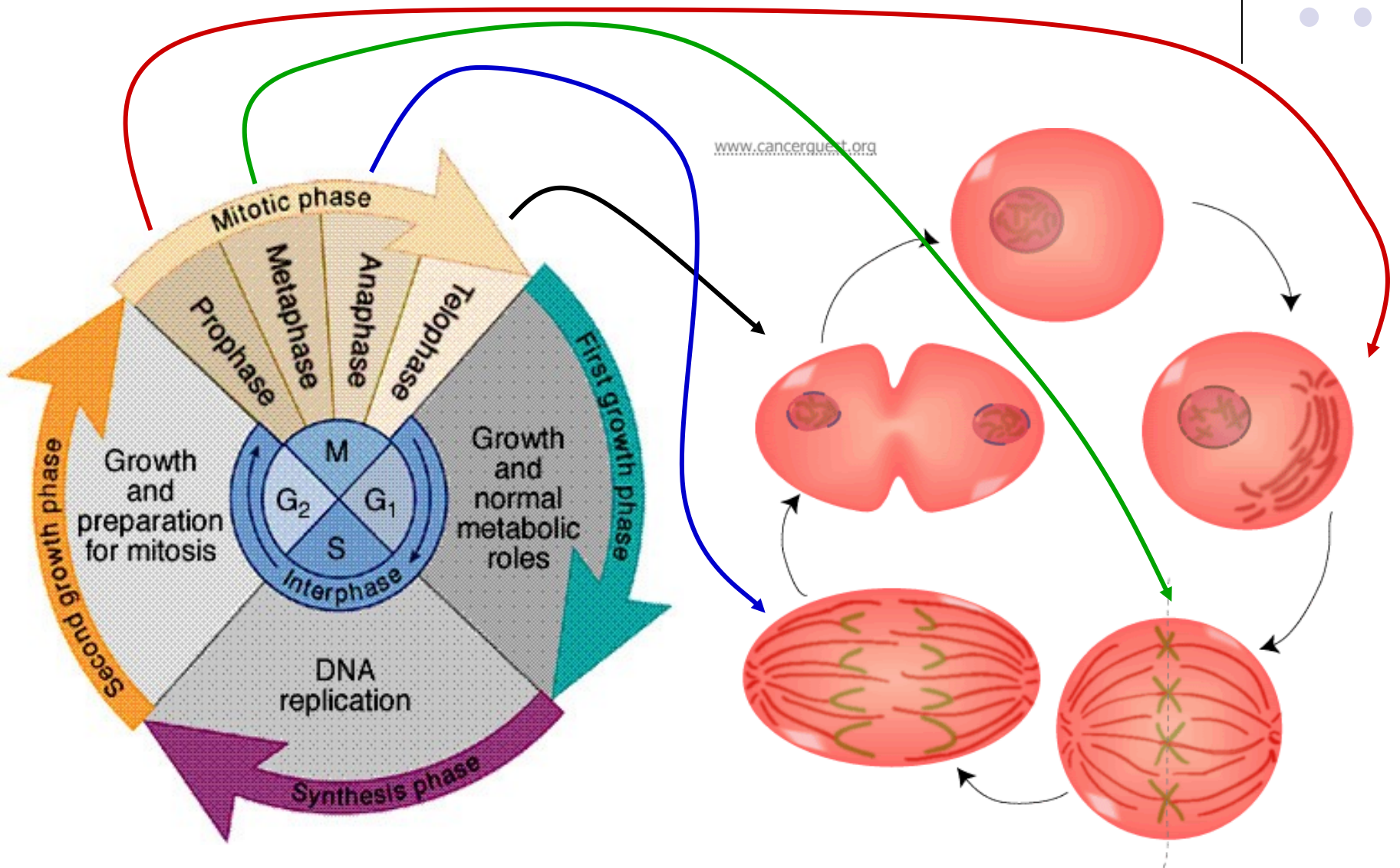


# Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου III.

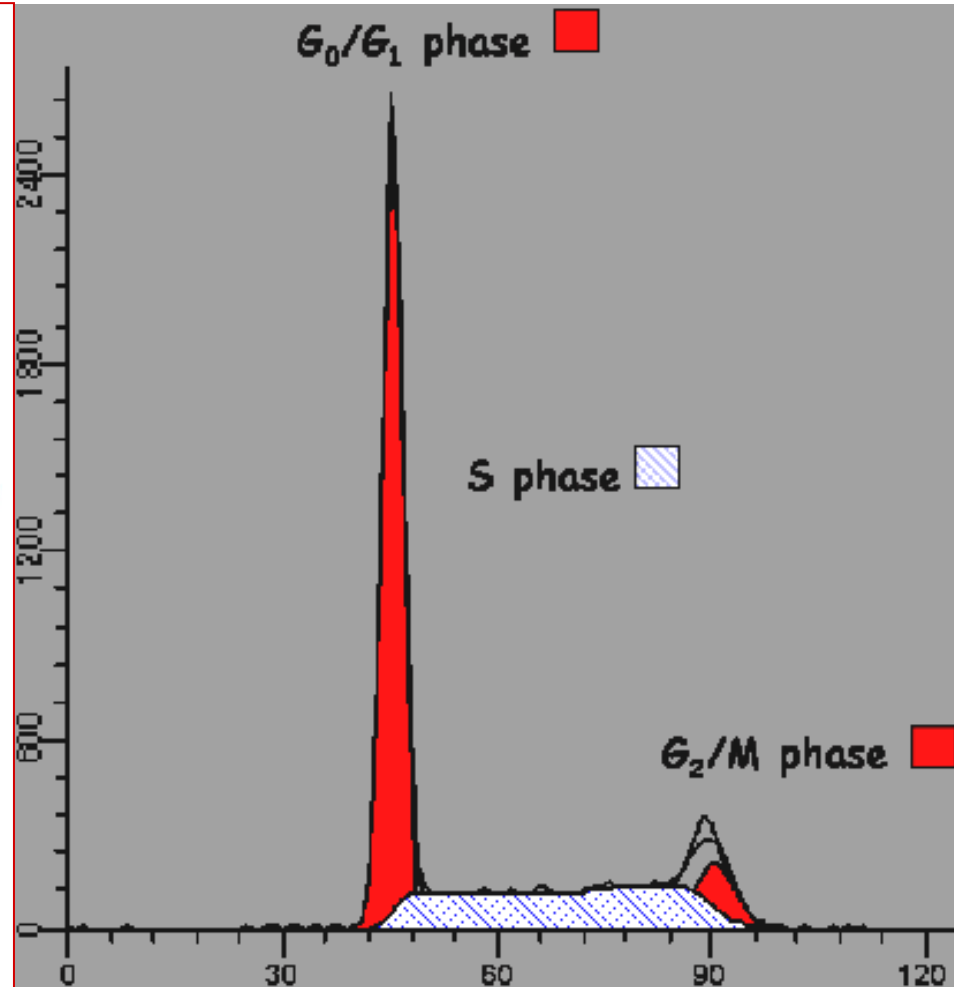
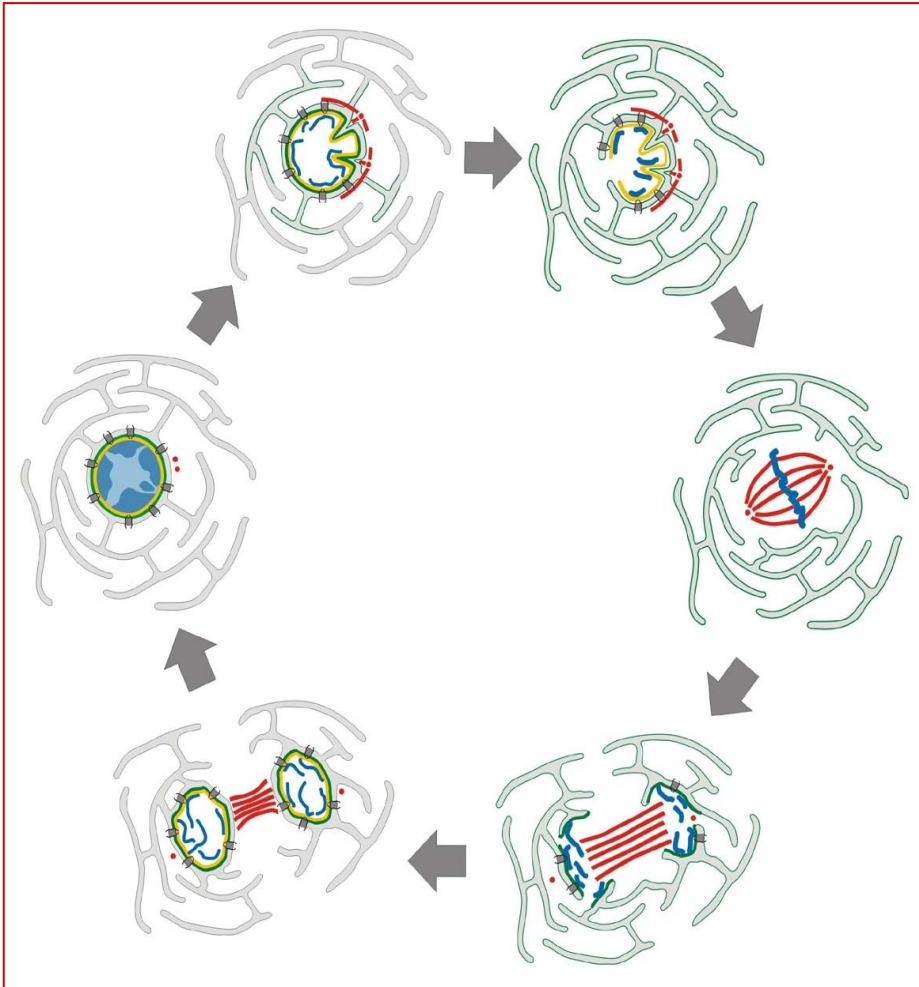
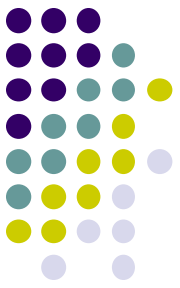


- Χρονική αλληλουχία χορήγησης πολλών φαρμάκων (σειρά χορήγησης, διάρκεια ασφαλούς έγχυσης)
  - ⇒ Ταχεία έγχυση πλατίνας αυξάνει την νεφροτοξικότητά της
  - ⇒ Πολύ βραδεία χορήγηση της μελφαλάνης προκαλεί μερική αδρανοποίηση του φαρμάκου
- Διάστημα επανάληψης του σχήματος (Timing)
  - ⇒ Το προβλεπόμενο 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

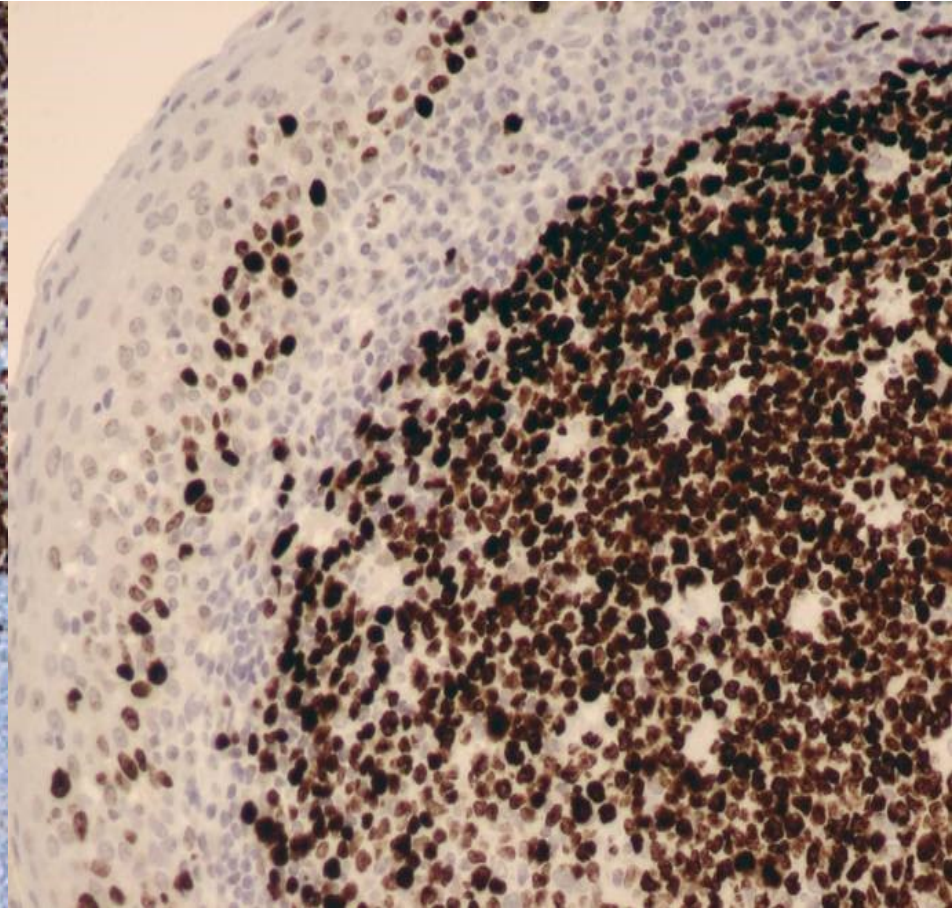
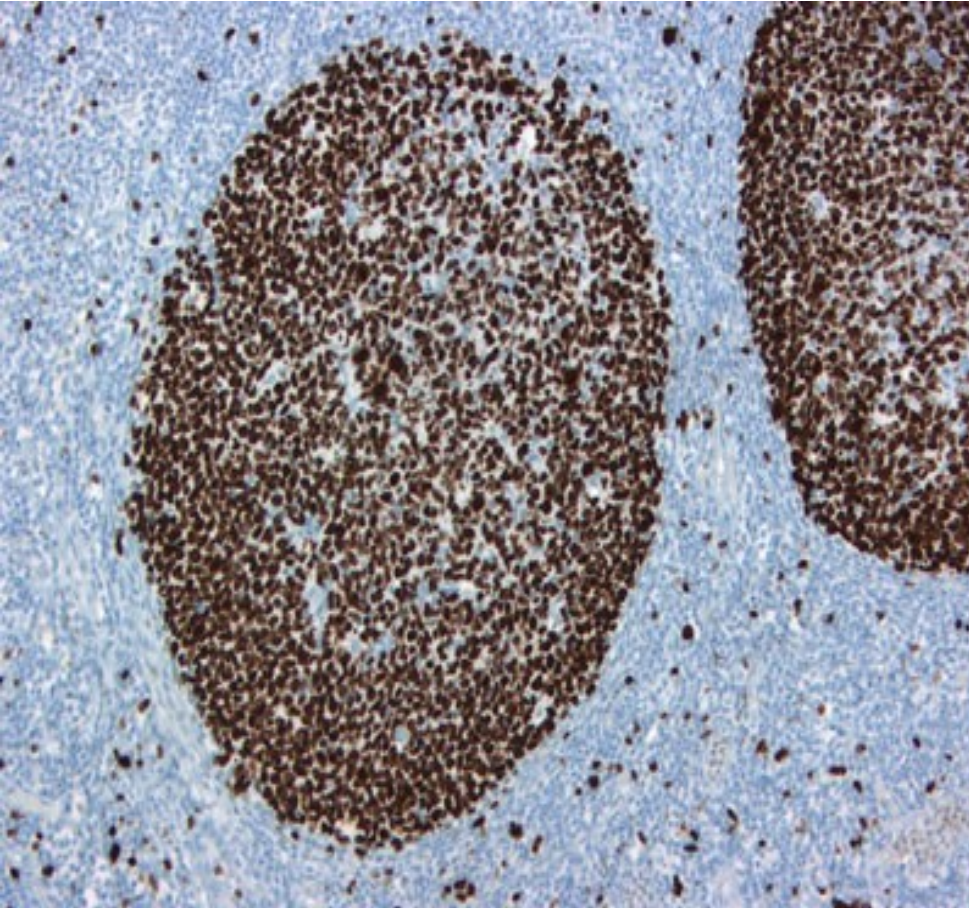
# Κυτταρικός κύκλος



# Ανάδειξη του κλάσματος αύξησης ενός κυτταρικού πληθυσμού με κυτταρομετρία ροής

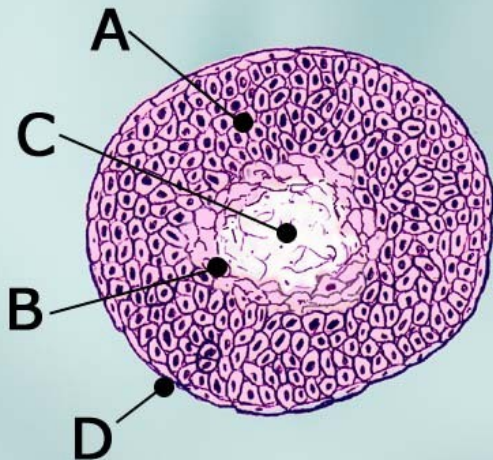
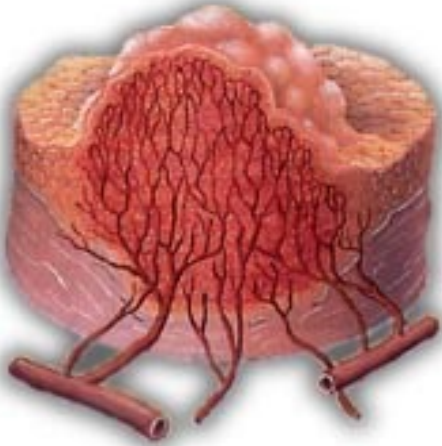
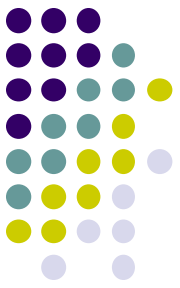


# Ανοσοχρώση φυσιολογικού λεμφαδένα για το αντιγόνο Ki-67

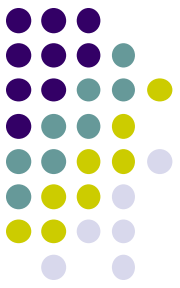




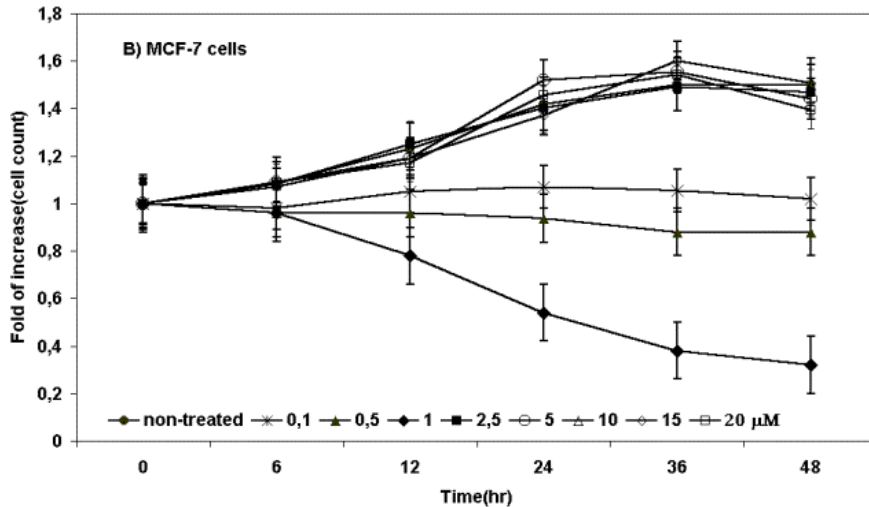
# Η σημασία της αγγειοβρίθειας μιάς νεοπλασίας



- 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



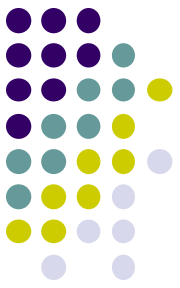
# Βασικές αρχές για την συγκρότηση ενός χημειοθεραπευτικού συνδυασμού



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

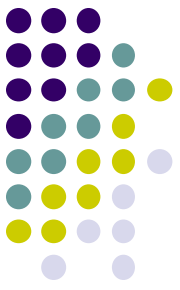
# Αξιολόγηση της ισχύος της χορηγηθείσης δόσης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων



## 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

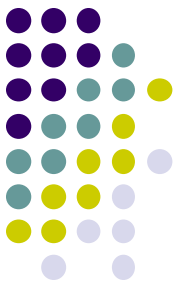
- Κλασσικό σχήμα CHOP

- ▶ 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

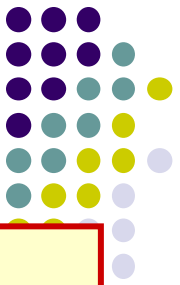
- ▶ => ARDI<sup>CHOP-14</sup> = 1 x 21/14 = 1.33

# Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην αντινεοπλασματική θεραπεία



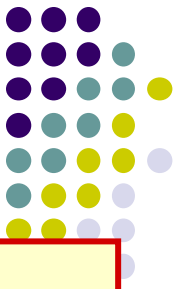
- **Αντικειμενική ανταπόκριση**
  - ⇒ Πλήρης ύφεση (CR)
  - ⇒ Πλήρης ύφεση μη τεκμηριωμένη μοριακά (nCR)
  - ⇒ Πολύ καλή μερική ύφεση (vgPR)
  - ⇒ Μερική ύφεση (PR)
  - ⇒ Μικρή ανταπόκριση (MR)
- **Σταθερή νόσος (SD)**
- **Εξελικτική νόσος (PD)**

# Υποστηρικτική αγωγή Ι.



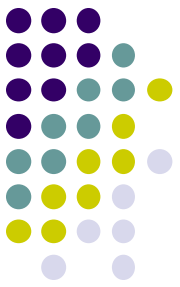
- Εξασφάλιση μεγάλης φλεβικής οδού ή ειδικής οδού προσπέλασης για την χορήγηση των φαρμάκων
  - Κεντρικοί υποκλείδιοι ή σφαγιτιδικοί καθετήρες
  - Ενθέματα Port-cath
  - Συσκευές Omapa
- Επαρκής αντιεμμετική αγωγή
  - Κορτικοειδή, μετοκλοπραμίδη
  - Η3-αναστολείς (σετρόνες)
- Προφύλαξη συνδρόμου λύσης
  - 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
  - ⇒ Λιποσωμιακά σκευάσματα ανθρακυκλινών
  - ⇒ Δεξαζοξάνη
- Προφύλαξη γονάδων => GNRH ανάλογα

# Σύνοψη της παρουσίασης - Μηνύματα



- Κάθε κλινικό Τμήμα θα πρέπει να έχει προτυποποιημένες μεθόδους διαγνωστικής προσέγγισης, κλινικής αξιολόγησης, σταδιοποίησης και θεραπείας για τα νεοπλασματικά νοσήματα που ασχολείται.
- Η θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθείται σε κάθε περίπτωση πρέπει εκτός από τις παραμέτρους της νόσου να λαμβάνει υπόψη και τις παραμέτρους του ασθενούς, συνεπώς πρέπει να εξατομικεύεται.
- Κάθε στρατηγική θα πρέπει να αξιολογείται, τα αποτελέσματά της να ανακοινώνονται και τα θεραπευτικά σχήματα να προσαρμόζονται στις εξελίξεις των νεοεισερχόμενων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η στοχευμένη θεραπεία αποτελεί εξελισσόμενη και ανερχόμενη στρατηγική και ενσωματώνεται/αντικαθιστά (σ)τις κλασσικές χημειοθεραπείες γι' αυτό όλοι οι παράγοντες της δημόσιας υγείας θα πρέπει να έχουν γνώση και αντίληψη της στρατηγικής αυτής.