



Αρχές κλασσικής χημειοθεραπείας

Έφη Ρηγάτου

Επιμελήτρια Α΄

Πανεπιστημιακή .Ογκολογική.Αιματολογική.Μονάδα

Κλασσική χημειοθεραπεία

Ο όρος κλασσική χημειοθεραπεία αναφέρεται στη χρήση κυτταροτοξικών - χημικών ουσιών

Ονομάζονται χημειοθεραπευτικά ή κυτταροστατικά φάρμακα

Προκαλούν καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και των κυττάρων που βρίσκονται σε έντονη μεταβολική φάση

Κατηγορίες κλασσικών χημειοθεραπευτικών

- Αλκυλιούντες παράγοντες
 - Αντιμεταβολίτες
 - Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά
 - Φυτικά αλκαλοειδή
 - Άλλα αντινεοπλασματικά
- *Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων*

Μηχανισμοί δράσης

- Προκαλούν βλάβη στην δομή του DNA.
- Δεσμεύουν την σύνθεση του RNA.
- Δρουν στην άτρακτο του κυττάρου.
- Αναστέλλουν ένζυμα απαραίτητα για τον κυτταρικό μεταβολισμό.

Αλκυλιωτικοί παράγοντες

Αιθυλενιμίνες και Μεθυλομελαμίνες (Θειοτέπα, Εξαμεθυλομελαμίνη)

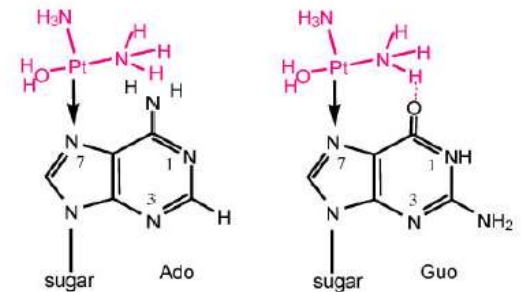
Αλκυλοσουλφονικά παράγωγα (Βουσουλφάνη, Τρεοσουλφάνη)

Νιτροζουρίες (Εστραμουστίνη, Καρμουστίνη, Λομουστίνη, Μουστίνη, Σεμουστίνη, Στρεπτοζοκίνη)

Νιτρομουστάρδες (Μεχλωραιθαμίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Ιφωσφαμίδη, Μεφφαλάνη, Χλωραμβουκίλη)

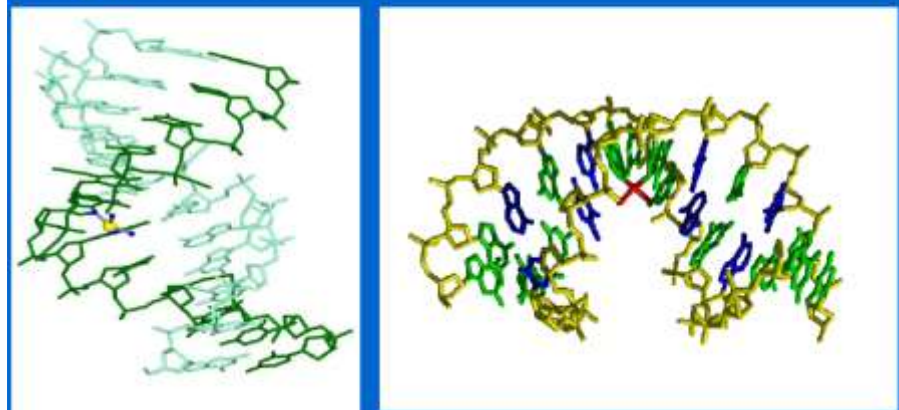
Τριαζόλια (Δακαρβαζίνη)

Σύνδεση με
αδενίνη ή
γουανίνη



Σιοπλατίνη

Δημιουργία σταυροδεσμών: Ομοιοπολική σύνδεση κοντινών μορίων γουανίνης ή αδενίνης, μέσα στην ίδια αλυσίδα του DNA ή ανάμεσα στις δύο αλυσίδες



ΔΗΜΙΟΥΡΓΟΥΝ ΣΤΑΥΡΟΔΕΣΜΟΥΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΔΙΖΟΥΝ ΤΟΝ ΑΝΑΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟ ΤΟΥ DNA, ΤΗ ΔΙΩΡΘΩΣΗ ΤΟΥ DNA ΚΑΙ ΤΗ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ ΤΟΥ RNA

ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ

Δομικά ανάλογα μορίων που εμπλέκονται με τη σύνθεση DNA, RNA

Μηχανισμός δράσης:

Ως ψευδοϋποστρώματα αναστέλλουν σημαντικές συνθετικές οδούς

- 6-Μερκαπτοπουρίνη Πουρινικό ανάλογο
ως 6-Θειογουανίνη ενσωματώνεται στο DNA και εμποδίζει τη μεταγραφή τον αναδιπλασιασμό και την επιδιόρθωση
- 5-Φθοριοουρακίλη
αναστέλλει την παραγωγή Φωσφορικής Δεοξυθυμιδίνης που είναι απαραίτητη για τη σύνθεση DNA
- Κυταραβίνη, Γεμισταβίνη Ανάλογο πυριμιδίνης
αναστολή της πολυμεράσης του DNA
- Μεθοτρεξάτη Δομικό ανάλογο του φολικού οξέως
αναστέλλει την αναγωγή του FH2 και εμποδίζει τη σύνθεση DNA και RNA

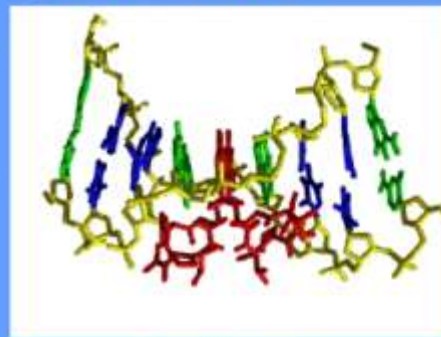
Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά

Δοξορουβικίνη, Επιρουβικίνη, Μιτοξανθρόνη
Ακτινομυκίνη, Βλεομυκίνη, Μιτομυκίνη

Ποικίλλοι μηχανισμοί
δράσης

Ακτινομυκίνη D: Παρεμβολή στο DNA

Structure of Actinomycin D bound to a DNA



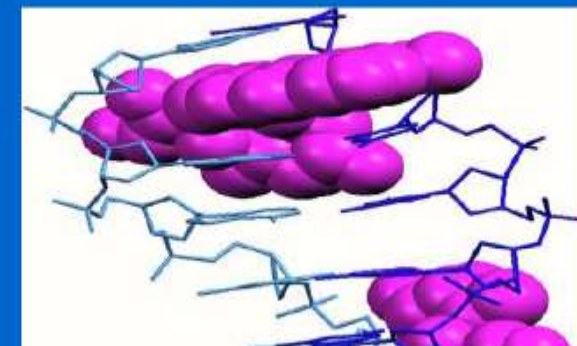
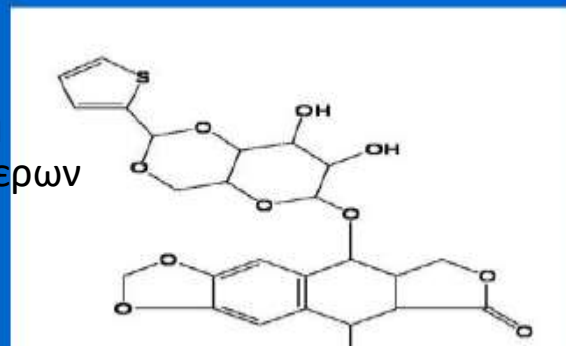
red: actinomycin D
green: G,C bases
blue: A,T bases
yellow: phosphate/sugar backbone

Actinomycin D (Dactinomycin)

Alexander D. MacSwell, Jr., University

Πρόσδεση στο DNA, Αναστολή
τοποισομεράσης II, θραύση
αλυσίδων DNA

Δοξορουβικίνη: Παρεμβολή στο DNA



Αναστολή τοποισομεράσης, θραύση
αλυσίδων DNA, σχηματισμός ελεύθερων
ριζών, αλληλεπίδραση με κυτταρική
μεμβράνη)

Φυτικά αλκαλοειδή

Αλκαλοειδή του φυτού *Camptotheca acuminata*

(Ιρινοτεκάνη, Τοποτεκάνη)

αναστολή των τοποϊσομερασών

Συστατικά του φυτού *Rodophyllum peltatum*

(Επιποδοφυλλοτοξίνες: Ετοποσιδή, Τενιποσιδή)

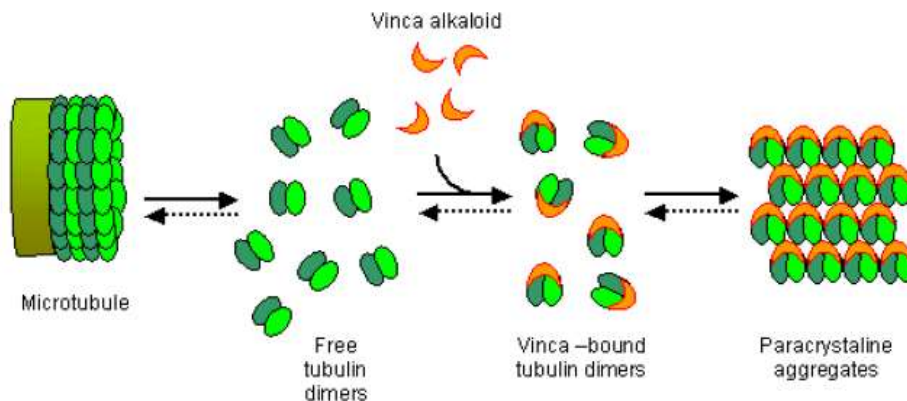
αναστολή των τοποϊσομερασών

Αλκαλοειδή του φυτού *Vinca rosea*:

Βινβλαστίνη, Βινκριστίνη,

Παρεμπόδιση του πολυμερισμού της τουμπουλίνης και της ενσωμάτωσής της στους μικροσωληνίσκους

Αναστέλλουν τη μίτωση



Άλλα χημειοθεραπευτικά

- Πρεδνιζόνη: λεμφόλυση μέσω πρόσδεσης σε υποδοχέα των στεροειδών
- L-Asparaginase ένζυμο που εξαντλεί την ασπαραγίνη από τα κύτταρα

Κυτταροστατικά φάρμακα: σημεία δράσης

6-μερκαπτοπουρίνη μεθοτρεξάτη

(εμποδίζουν τη σύνθεση ριβονουκλεοτιδίων)

σύνθεση πουρινών

σύνθεση πυριμιδινών

υδροξυ-ουρία

(αναστολή αναγωγής ριβονουκλεοτιδίων)

ριβονουκλεοτίδια

φθοριουρακίλη

(εμποδίζει παραγωγή φωσφορικής δεοξυθυμιδίνης)

δεοξυριβονουκλεοτίδια

κυταραβίνη

(αναστολή πολυμεράσης DNA)

αλκυλιωτικοί παράγ., σισπλατίνη

(δημιουργία σταυροδεσμών στο DNA)

DNA

βλεομυκίνη

(αλλοίωση του DNA)

δοξορουμπικίνη, ακτινομυκίνη D

(εμποδίζει παραγωγή RNA)

RNA

στεροειδικές ορμόνες

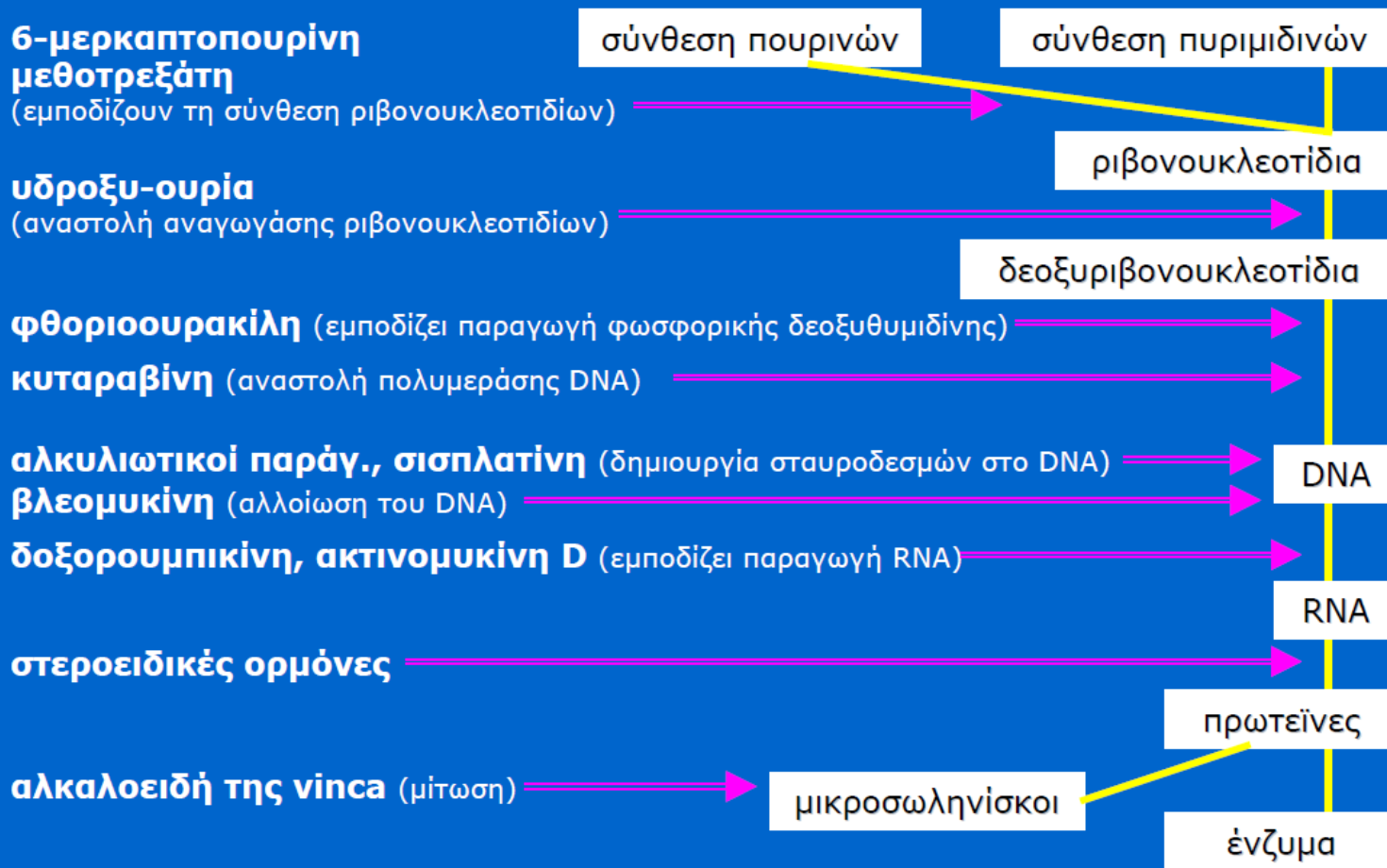
πρωτεΐνες

αλκαλοειδή της vinca

(μίτωση)

μικροσωληνίσκοι

ένζυμα

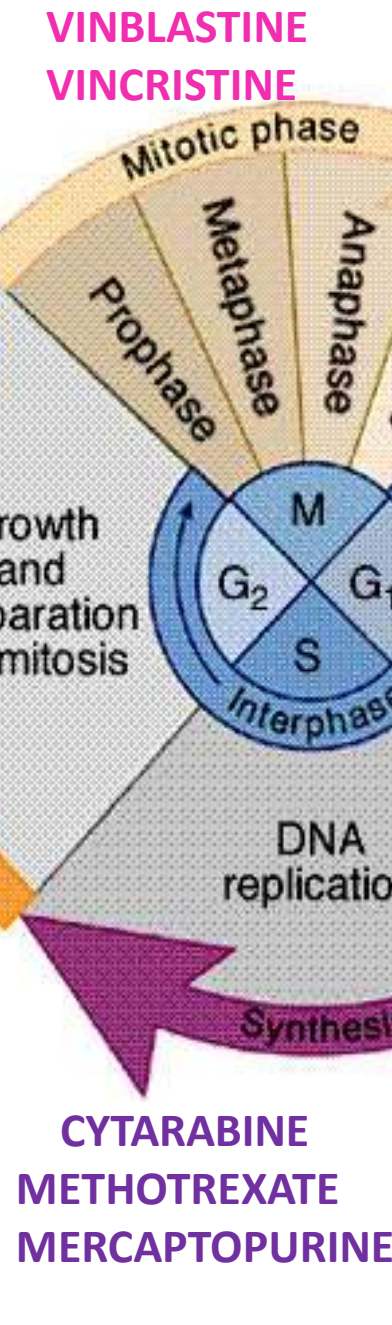


Φάρμακα ειδικά του κυτταρικού κύκλου

Αποτελεσματικά για κακοήθεις όγκους ταχείας ανάπτυξης, π.χ. αιματολογικοί καρκίνοι

BLEOMYCIN
ETOPOSIDE

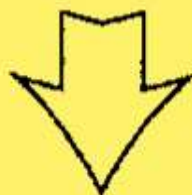
DOXORUBICIN
DAUNORUBICIN





Φάρμακα μη ειδικά για τον κυτταρικό κύκλο

Αλκυλιούντες παράγοντες
Αντιβιοτικά
Σισπλατίνη
Νιτροζουρίες

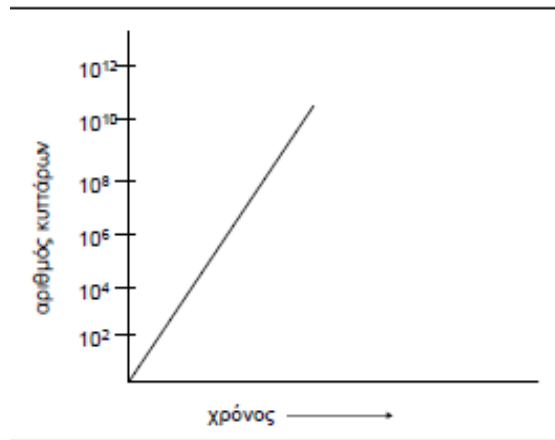


Αποτελεσματικά τόσο για
κακοήθεις όγκους με
βραδεία ανάπτυξη, όπως οι
συμπαγείς όγκοι, όσο και για
κακοήθεις όγκους με υψηλό
ρυθμό αύξησης.

Χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων

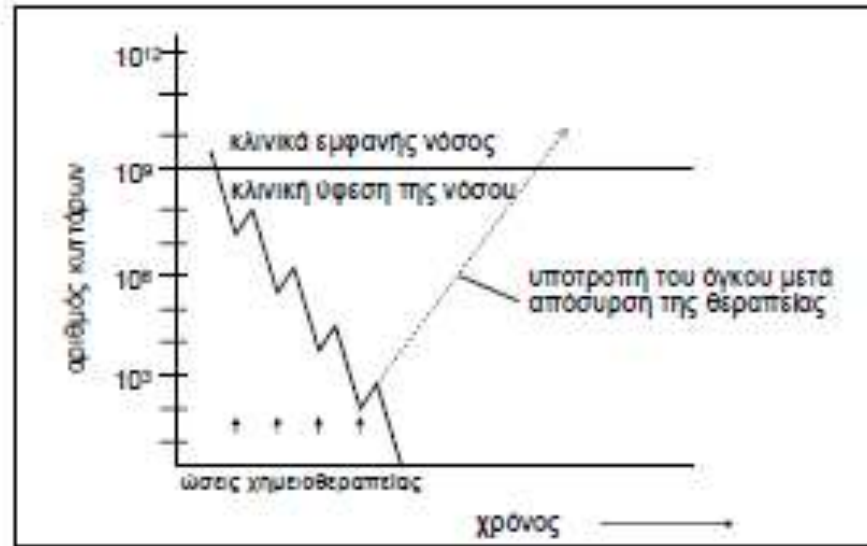
- Απουσία βιολογικών διαδικασιών γήρανσης και απόπτωσης
- Απώλεια ελέγχου του πολλαπλασιασμού τους με αποτέλεσμα ανεξέλεγκτη υπερπαραγωγή τους.

Βασική αρχή της χημειοθεραπείας “fractional cell kill hypothesis”



Εικόνα 2. Μοντέλο των Skipper-Schabel-Wilcox: εκθετική ανάπτυξη του όγκου

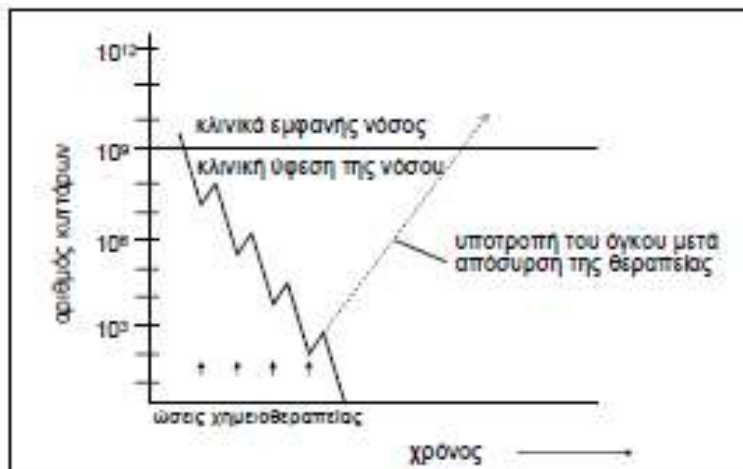
Ο χρόνος διπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων είναι σταθερός
Καμπύλη ανάπτυξης ευθεία μορφή



Κάθε ώση κυτταροστατικού σκοτώνει έναν **ορισμένο σταθερό αριθμό** κυττάρων (κινητική πρώτης τάξης).

Ο αριθμός των κυττάρων που φονεύεται είναι μεγαλύτερος από αυτόν που πολ/ζεται.
Χρειάζονται πολλαπλές και επαναλαμβανόμενες δόσεις χημειοθεραπευτικού για εκρίζωση νόσου

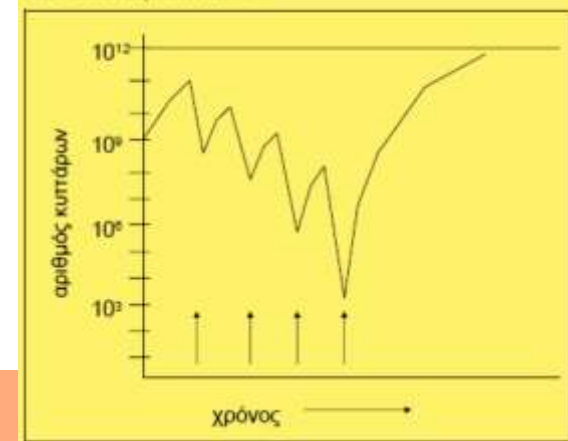
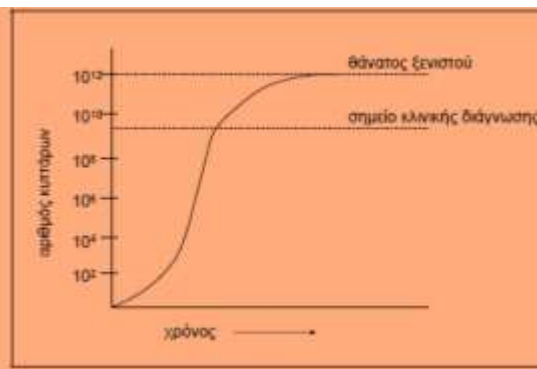
Παράδειγμα



Κατά την αρχή της θεραπείας ο όγκος περιλαμβάνει 10^{10} κύτταρα.

Αν κάθε κύκλος θεραπείας καταστρέφει το 99,9% των κυττάρων, τότε το κλάσμα των κυττάρων που επιβιώνει μετά από κάθε κύκλο θεραπείας είναι το 1 τοις χιλίοις του συνολικού πληθυσμού και επομένως επιτυγχάνεται μείωση κατά τρεις δυνάμεις του 10, δηλαδή από 10^{10} σε 10^7 κύτταρα.

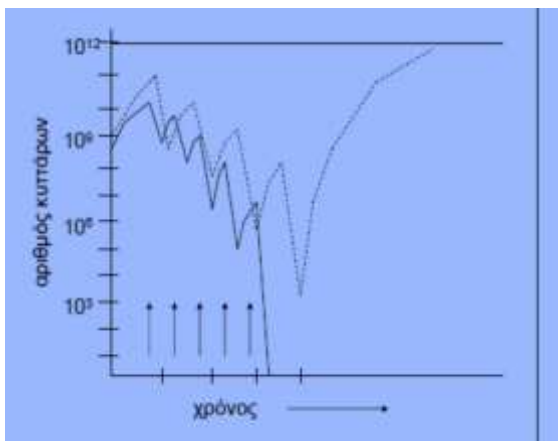
Αν επίσης ληφθεί υπόψη ότι λόγω συνεχιζόμενου πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων μεταξύ δυο συνεχόμενων κύκλων, ο νεοπλασματικός πληθυσμός αναπαράγεται και αυξάνει κατά έναν λογάριθμο, τότε για να εξαλειφθεί μέχρι και το τελευταίο καρκινικό κύτταρο θα απαιτηθούν συνολικά 5 κύκλοι.



Σχήμα 5. Ο λογαριθμικός θάνατος (log kill) στο μοντέλο του Gompertz. Σε κάθε χημειοθεραπευτική ώση «πεθαίνει» ίδιο ποσοστό κυττάρων και όχι ίδιος αριθμός κυττάρων.

Μοντέλο του Gompertz. Η ανάπτυξη των ανθρωπίνων νεοπλασματικών όγκων σπανίως παίρνει την μορφή του μοντέλου που καθόρισαν οι Skirper et al. Ο ίδιος διατύπωσε τον **μη εκθετικό τύπο** ανάπτυξης. Κατά το πρώιμο στάδιο υπάρχει εκθετική ανάπτυξη. Καθώς ο όγκος μεγαλώνει σε σημείο να δίνει συμπτώματα, το μεγαλύτερο μέρος της ανάπτυξης έχει ολοκληρωθεί και η ανάπτυξη δεν είναι εκθετική, αλλά έχει πάρει **σχήμα πλατά.**

Μαθηματικά μοντέλα καταγραφής καμπυλών ανάπτυξης του όγκου



Μοντέλο Norton-Simon. Προσπάθησαν να λύσουν την αποτυχία της εφαρμοσμένης χημειοθεραπείας. Εξέφρασαν την υπόθεση ότι η θεραπεία προκαλεί ένα **ποσοστό ύφεσης το οποίο είναι αναλογικό προς τον αναμενόμενο για ένα συγκεκριμένο όγκο ρυθμό ανάπτυξης.** Ο καλύτερος τρόπος θεραπείας είναι να εκριζωθούν πρώτα τα επικρατούντα κύτταρα τα οποία αναπτύσσονται ταχέως και είναι πιο χημειοευαίσθητα και μετά τα πλέον αργά πολλαπλασιαζόμενα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την χρονική συμπίκνωση των ώσεων και με την διαδοχική χορήγηση των φαρμάκων.

Υπολογισμός δόσης χημειοθεραπευτικών

- Όλα τα χημειοθεραπευτικά υπολογίζονται με βάση την επιφάνεια σώματος (φόρμουλα Dubois)
- Εκτός από παιδιά με βάρος <10-12 kg όπου οι δόσεις υπολογίζονται με βάση το σωματικό βάρος

Φαρμακοδυναμικές παράμετροι

Η θεραπευτική δόση των αντικαρκινικών φαρμάκων προσδιορίζεται από τις:

- **Μέγιστη ανεκτή δόση** (Maximum tolerate dose, MTD), δηλαδή τη μέγιστη δόση που προκαλεί ανεκτό (όχι δυνητικά θανατηφόρο) αποτέλεσμα.
- **Δοσοπεριοριστική τοξικότητα** (Dose –limiting toxicity, DLT), δηλαδή τη μέγιστη σοβαρή τοξικότητα που απαγορεύει την περαιτέρω αύξηση της δόσης χορήγησης.

Ποια η λογική της χορήγησης συνδυασμού χημειοθεραπευτικών:

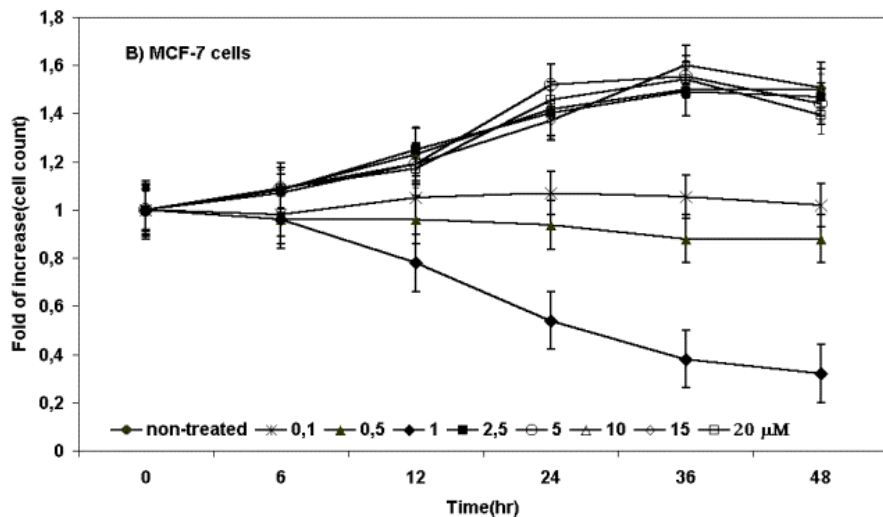
- Αποτελεσματικότερη από την αγωγή με ένα μόνο φάρμακο
- Οι συνδυασμοί:

επιτρέπουν τη μέγιστη δυνατή καταστροφή κυττάρων μέσα σε ανεκτά όρια τοξικότητας,

είναι αποτελεσματικοί εναντίον ενός ευρύτερου φάσματος κυτταρικών κλώνων μέσα στον ετερογενή πληθυσμό του όγκου, και

μπορεί να επιβραδύνουν ή και να αποτρέψουν την εμφάνιση ανθεκτικών κυτταρικών κλώνων.

Βασικές αρχές για την συγκρότηση ενός χημειοθεραπευτικού συνδυασμού



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

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

Κλασσικό σχήμα CHOP **Ανά 21 ημέρες**

Κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m²

Αδριαμυκίνη 50 mg/m²

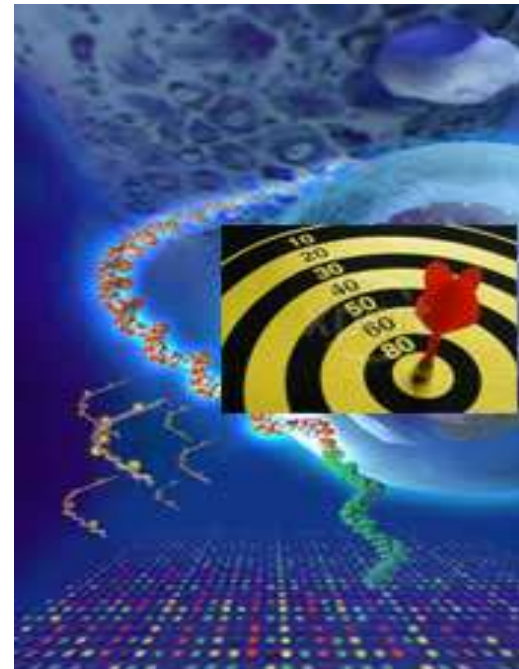
Βινκριστίνη 1.4 mg/m²

Πρεδνιζόνη 60 mg/m²

- Εντατικοποιημένο σχήμα CHOP
- Ίδιες δόσεις **ανά 14 ημέρες**

Είδη θεραπείας ασθενών με νεοπλασία

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



Είδη χημειοθεραπείας

- Προθεραπεία
(θεραπεία ελάττωσης του φορτίου της νόσου)
- Θεραπεία εφόδου
- Θεραπεία εδραίωσης – Θεραπεία μετά την ύφεση
- Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης – Θεραπεία υπολειμματικής νόσου
- Επικουρική ή προφυλακτική ή συμπληρωματική χημειοθεραπεία (Adjuvant chemotherapy)
- Προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή νεοεπικουρική (neoadjuvant)
- Θεραπεία υποτροπής
- Θεραπεία διάσωσης

Είδη χημειοθεραπείας

- ▣ Συστηματική χημειοθεραπεία.
- ▣ Ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία.
- ▣ Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία.
- ▣ Ενδοπλευρική ή ενδοουπεζωκοτική χημειοθεραπεία.
- ▣ Ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία.
- ▣ Ενδοκοιλιακή και ενδοραχιαία χημειοθεραπεία (Οπ
- ▣ Έγχυση σε απομονωμένο μέλος.
- ▣ Ενδοκυστική χορήγηση κυτταροστατικών.
- ▣ Ενδογκική έγχυση κυτταροστατικών.

Προσέγγιση του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο

Θέματα που αφορούν το είδος της νόσου

- Αξιολόγηση της ακριβούς **ιστολογικής διάγνωσης** και των επί μέρους χαρακτήρων
- Αξιολόγηση της **εντόπισης** της νόσου
- Αξιολόγηση της **έκτασης** της νόσου (σταδιοποίηση)

Προσέγγιση του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο.

Θέματα που αφορούν το είδος της νόσου

- **Αξιολόγηση βιολογικών χαρακτήρων της νόσου**

Ανοσοφαινοτυπικοί χαρακτήρες – π.χ.

έκφραση CD20 (λεμφοϋπερπλασίες B-κυττάρων),

έκφραση CD30 (κύτταρο Reed-Sternberg)

έκφραση HER2 (κύτταρο καρκίνου μαστού)

Κυτταρογενετικά ευρήματα π.χ.

ανίχνευση t(8;21) σε OML = OML-M2 καλής πρόγνωσης

ανίχνευση t(9;22) σε OLL = κακή πρόγνωση → θεραπευτικό πλάνο για άμεση εφαρμογή Allo-SCT στην πρώτη ύφεση

Ρυθμός κυτταρικού πολ/μου του νεοπλασμ. πληθυσμού π.χ.

GF <5% σε οζώδες NHL → τακτική “watch and wait”

GF 100% σε διάχυτο NHL από μικρά κύτ. = Λέμφωμα Burkitt

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

Σχέση νεοπλασματικών κυττάρων με παρακείμενους ιστούς

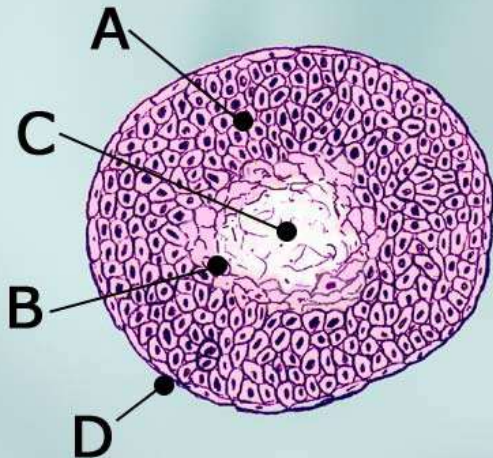
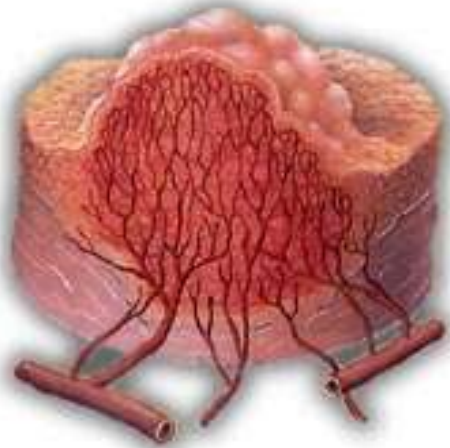
Μεταβολική δραστηριότητα του όγκου

Βαθμός αγγειοβρίθειας του όγκου

Προγνωστική αξία του κλάσματος αύξησης μιάς νεοπλασίας (GF)

- **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
- Όγκοι 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

Προσέγγιση του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο.

Θέματα που σχετίζονται με τον ασθενή

- 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

Στόχοι 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

Χορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας

- ΧΡΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ:
 - συνδυασμός φαρμάκων/θεραπειών και χρονοδιάγραμμα χορήγησης του ανάλογα με το είδος και χαρακτηριστικά της νεοπλασίας
- Συγκροτούνται από διεθνείς επιστημονικές εταιρείες (SIOPE, COG, NET...)
- Εγκρίνονται από Οργανισμό Φαρμάκων

VERITAS

A randomised trial of two treatment strategies for metastatic neuroblastoma responding poorly to induction chemotherapy:

Temozolomide and Irinotecan chemotherapy followed by either

- a) high administered activity ¹³¹I-mIBG and Topotecan, or
- b) high dose Thiotepa

followed by Busulfan and Melphalan high dose chemotherapy, then by a maintenance therapy that includes immunotherapy.

A SIOPEN Study

Status:	Draft: version 0.9 30 Sept. 2014
EudraCT Number:	XXX
Sponsor's Number:	XXX
ISRCTN Number:	XXX
Sponsor:	Gustave Roussy 114, rue Edouard-Vaillant 94805 Villejuif Cedex - France
Principal Investigators:	Dr Dominique Valteau-Couanet Dr Mark Gaze
Protocol authors	Dr Dominique Valteau-Couanet <i>and, by alphabetic ordre,</i> Dr Anne-Sophie Defachelles Dr Céline Feger Dr Mark Gaze



RMS 2005

AIEOP-BFM ALL 2017

International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia

A randomized phase III study conducted by the AIEOP-BFM study group

Protocol version 1.5

Date: 01.07.2018

EudraCT Number AIEOP-BFM ALL 2017: 2016-001935-12

Sponsor: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Start of patient recruitment	15.07.2018
End of trial	14.07.2028

(COG 0031)

KFSHD/KKMC

PHO DEPARTMENT

GUIDELINE MANAGEMENT

OF NEWLY DIAGNOSED

VERY HIGH RISK ALL

LAST UPDATE 03/12/2011

(BASED ON COG AALL0031)

ALL IC-BFM 2009

August 2009

ALL IC-BFM 2009

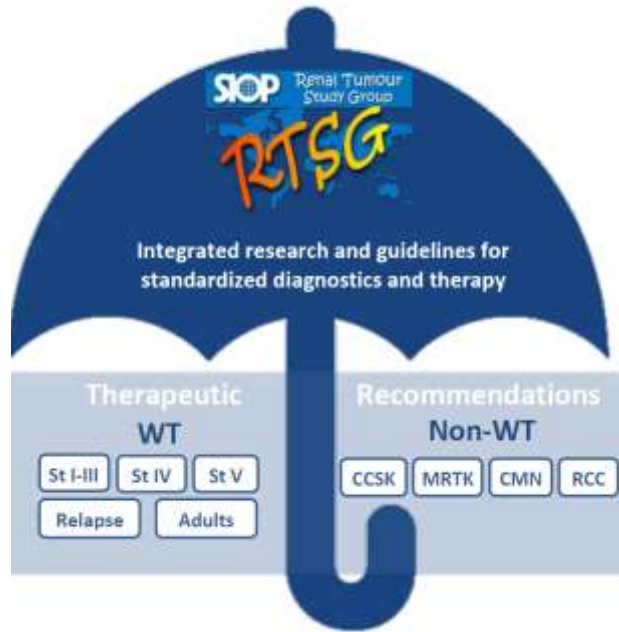
A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia

Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009

Start	01.04.2010
End	31.03.2015

ALL IC-BFM 2009 – TRIAL STEERING COMMITTEE

UMBRELLA PROTOCOL SIOP-RTSG 2016



EudraCT number: 2016-004180-39

VERSION 7.0 October 2016

A multinational registry for rhabdoid tumors of any anatomical site

EUROPEAN RHABDOID REGISTRY EU-RHAB



Contact:
 eurhab@klinikum-augsburg.de
 Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg, Germany
 Glinstr. 2, 89156 Augsburg, Phone: 0049 821 400 9340, Fax: 0049 821 400 17 9340



International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours

Euro Ewing 2012

Version 5.0

2nd June 2017

Coordinating Sponsor:	University of Birmingham
Sponsor protocol number:	RG_11-152
CAS code:	SA3008
EudraCT number:	2012-002107-17
ISRCTN reference number:	ISRCTN 92192408



UNIVERSITY OF BIRMINGHAM @CRCTU

This project has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for research, technological development and demonstration under grant agreement no. 602856

Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου

- 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

Σχεδιασμός του θεραπευτικού πρωτοκόλλου

Φαρμακευτικά καταφύγια: Τα λευχαιμικά και τα άλλα νεοπλασματικά κύτταρα βρίσκουν συχνά άσυλο σε ορισμένους ιστούς, όπως για παράδειγμα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), στο οποίο ορισμένες χημειοθεραπευτικές ουσίες δεν μπορούν να εισέλθουν λόγω περιορισμών στη μεταφορά τους.

Γι αυτό το λόγο γίνεται ενδορραχιαία χορήγηση χημειοθεραπευτικών

Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην αντινεοπλασματική θεραπεία

Απεικονιστικές ή μοριακές μεθόδους

Αντικειμενική ανταπόκριση

Πλήρης ύφεση (CR)

Πλήρης ύφεση μή τεκμηριωμένη μοριακά (nCR)

Πολύ καλή μερική ύφεση (vgPR)

Μερική ύφεση (PR)

Μικρή ανταπόκριση (MR)

Σταθερή νόσος (SD)

Εξελικτική νόσος (PD)

Αξιολογήση της ανταπόκρισης

<i>Complete Response (CR)</i>	Complete disappearance of all visible disease
<i>Very Good Partial Response (VGPR)</i>	≥ 90 % reduction of tumour volume or persistence of unclear residuals upon imaging
<i>Partial Response (PR$>2/3$)</i>	≥ 66 % reduction of tumour volume
<i>Minor Partial Response (PR$<2/3$)</i>	< 66 % but ≥ 33 % reduction of tumour volume
<i>Stable Disease (SD)</i>	< 33 % reduction of tumour volume
<i>Progressive Disease (PD)</i>	≥ 33 % increase of tumour volume or appearance of new lesions (CWS-definition) <i>(According to the irrelevant EpSSG-definition: Any increase of more than 40 % in the sum of volumes of all measurable lesions, or appearance of new lesions)</i>

Προβλήματα που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία

Ανθεκτικότητα:

Ορισμένα νεοπλασματικά κύτταρα, όπως λ.χ. αυτά του μελανώματος, έχουν έμφυτη ανθεκτικότητα προς τα περισσότερα αντικαρκινικά φάρμακα.

Ένας νεοπλασματικός κλώνος μπορεί να μεταλλαχθεί κάτω από την πίεση των χημειοθεραπευτικών και να αντιπαρέλθει το συγκεκριμένο μηχανισμό δράσης του φαρμάκου και επομένως να επιβιώσει

Πολυφαρμακευτική ανθεκτικότητα: Οφείλεται στη σταδιακή επιλογή ενός γονιδίου με ενισχυμένη έκφραση, το οποίο κωδικοποιεί μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη (γλυκοπρωτεΐνης-P.) Η ανθεκτικότητα οφείλεται στην άντληση και αποκομιδή του φαρμάκου εκτός του κυττάρου, που γίνεται με τη βοήθεια της και με κατανάλωση ATP.

Δευτεροπαθείς κακοήθειες : Επειδή τα περισσότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα είναι μεταλλαξογόνα, είναι πιθανό να αναπτυχθούν νεοπλάσματα. οξεία μη 10 ή και περισσότερα χρόνια μετά την ίαση από τον αρχικό καρκίνο

Προβλήματα που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία τοξικότητα

Η κλασσική χημειοθεραπεία δεν είναι ειδική μόνο για τα καρκινικά κύτταρα αλλά προσβάλλει και τα φυσιολογικά κύτταρα που πολλαπλασιάζονται γρήγορα.

ιδιαίτερα ευαίσθητα
μυελός των οστών
θύλακες των τριχών
βλεννογόνος του πεπτικού
συστήματος από το
στόμα έως το ορθό

- Μυελοκαταστολή
- Βλεννογονίτιδα
- Ναυτία και έμετος
- Αλωπεκία
- Νεφροτοξικότητα
- Συνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης
- Ηπατοτοξικότητα
- Καρδιοτοξικότητα
- Νευροτοξικότητα
- Υπερευαισθησία
- Νέκρωση δέρματος από εξαγγείωση

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 Omaya*
- Επαρκής αντιεμετική αγωγή
 - Κορτικοειδή*
 - H3-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*
 - Προφύλαξη από *Pneumocystis Carinii**
 - Προφύλαξη αναζωπύρωσης VZV και HBV λοίμωξης*
 - Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη*
- Μεταγγίσεις παραγώγων αίματος
 - Ακτινοβολημένα παράγωγα σε αλλομεταμοσχευμένους ασθενείς $CD4+$ λεμφοκύτταρα $< 200/\mu l$ ή σε όσους έχουν*
- Γαστροπροστασία (*αναστολείς αντλίας πρωτονίων*)
- Κυτταροπροστατευτικοί παράγοντες
 - Αντιοξειδωτικά, βιταμίνη E, φυλικό οξύ*
- Καρδιοπροστασία
 - Λιποσωμιακά σκευάσματα ανθρακυκλινών*
 - Δεξαζοξάνη*
- Προφύλαξη γονάδων
 - GNRH ανάλογα*

Συμπερασματικά

Η κλασική χημειοθεραπεία....

Περιλαμβάνει Χημικές ενώσεις που καταστρέφουν νεοπλασματικά και μη, ταχέως αναπτυσσόμενα κύτταρα

Για την εφαρμογή της λαμβάνονται παράμετροι που έχουν να κάνουν με το είδος και τα χαρακτηριστικά της νόσου αλλά και τον ασθενή

Ο συνδυασμός φαρμάκων είναι αποτελεσματικότερος από τη μονοθεραπεία

Χορηγείται σε «κύκλους»: επαναλαμβανόμενες δόσεις σε συγκεκριμένη χρονική απόσταση που καθορίζεται από τα βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, την ανταπόκριση και τις παρενέργειες

Μπορεί να χορηγηθεί ποικιλοτρόπως και ο στόχος δεν είναι πάντα η ίαση

Δεδομένου ότι κατατρέφει και υγιή κύτταρα και είναι εξαιρετικά μεταλλαξιγόνο, γίνεται στενή παρακολούθηση και υποστήριξη για επιπλοκές άμεσες και απώτερες