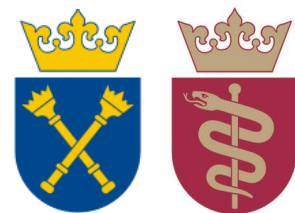


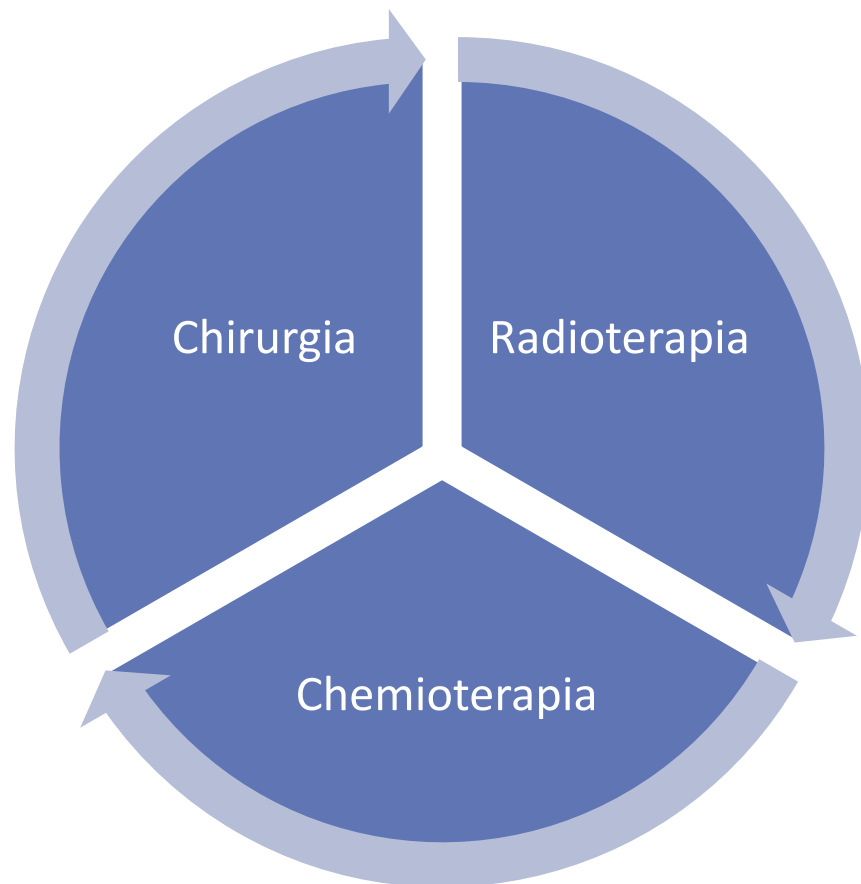


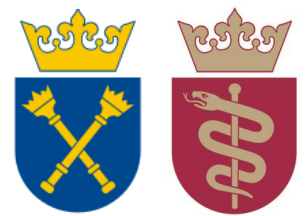
Podstawy leczenia systemowego

Lek. Kamil Konopka



Podstawy leczenia systemowego





Chirurgia vs radioterapia

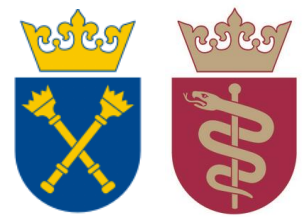
Chirurgia

- Metoda z wyboru w większości guzów litych
- Szybka odpowiedź
- Wysokie ryzyko powikłań wczesnych
- Niskie ryzyko powikłań późnych
- Dostępny materiał do badań histopatologicznych
- Wyższa krzywa uczenia się

Radioterapia

- Szybki postęp – większa dokładność dostarczania dawki
- W wielu przypadkach skuteczność równoważna z chirurgią
- Niskie ryzyko powikłań wczesnych
- Wysokie ryzyko powikłań późnych



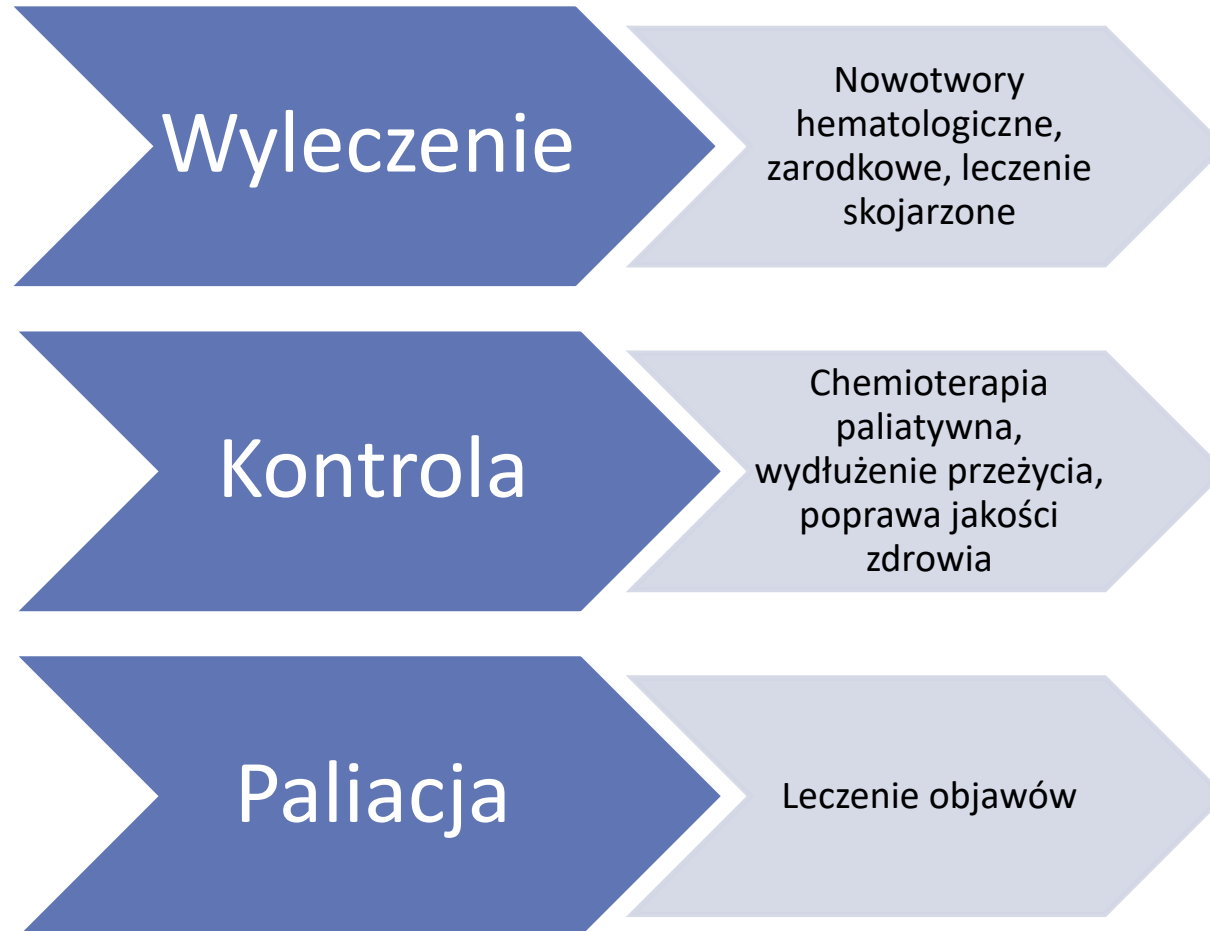
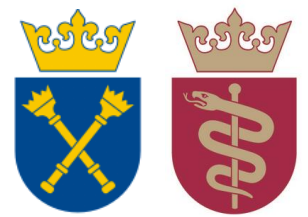


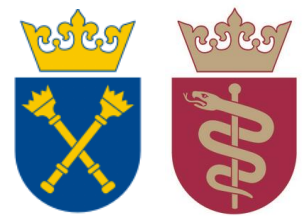
CHEMIOTERAPIA

- Niemiecki chemik **Paul Ehrlich** : stworzenie pojęcia “chemioterapia”
- Pierwotnie chemioterapia odnosiła się do terapii opartej o stosowanie leków lub substancji chemicznych
- od połowy lat ‘50 ubiegłego wieku, pojęcie chemioterapia dotyczy wyłącznie leków stosowanych w leczeniu nowotworów



Cele chemioterapii





Rodzaje chemioterapii

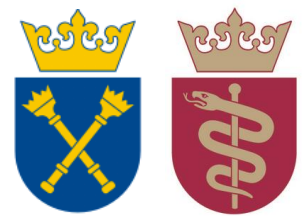
Samodzielna chemioterapia

- Podstawowa strategia terapeutyczna
- Jednolekowa lub skojarzona
- Nowotwory hematologiczne
- np. ABVD, BEACOPP w chłoniaku Hodgkina

Chemioterapia adjuwantowa

- Skojarzenie z chirurgią lub radioterapią.
- W zaawansowanych nowotworach





Rodzaje chemioterapii

Chemioterapia neoadjuwantowa

- Podana przed zabiegiem operacyjnym
- Redukcja wymiarów i zaawansowania zmian nowotworowych
- np. rak piersi.

Jednoczasowa chemioterapia

- jednocześnie z radioterapią
- radiouczulacz
- np. nowotwory głowy i szyi, rak płuca, rak odbytnicy

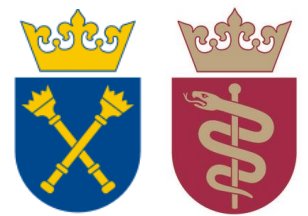




Chemiowrażliwość nowotworów

Wysoka	Pośrednia	Niska
Chłoniaki	Rak piersi	Rak głowy i szyi
Białaczki	Rak jelita grubego	Rak żołądka
Drobnokomórkowy rak płuca	Niedrobnokomórkowy rak płuca	Rak trzustki
Rak jądra		Rak przełyku





Chemiowrażliwość nowotworów

Chemiowrażliwe

- SCLC

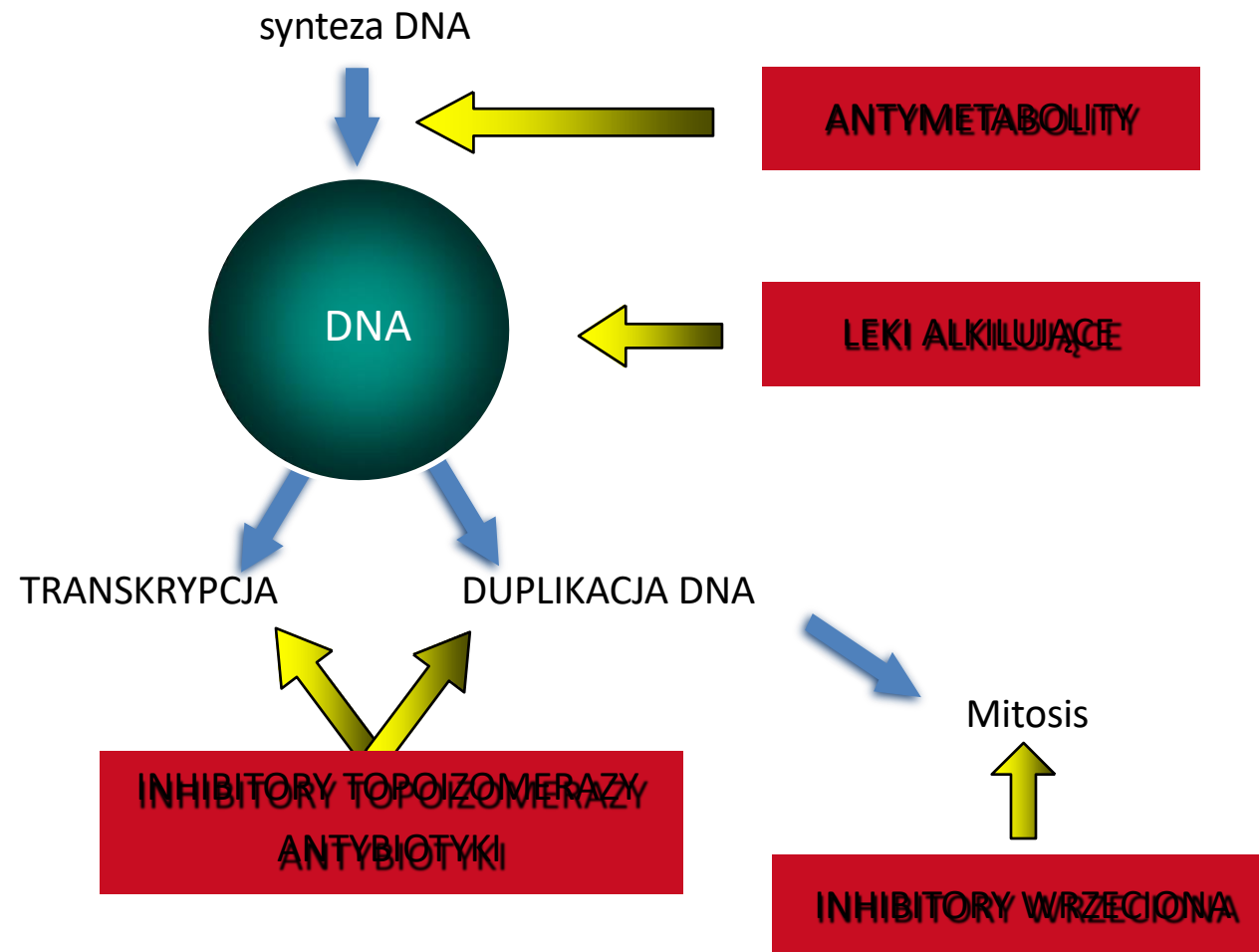
Chemiowyleczalne

- Rak jądra



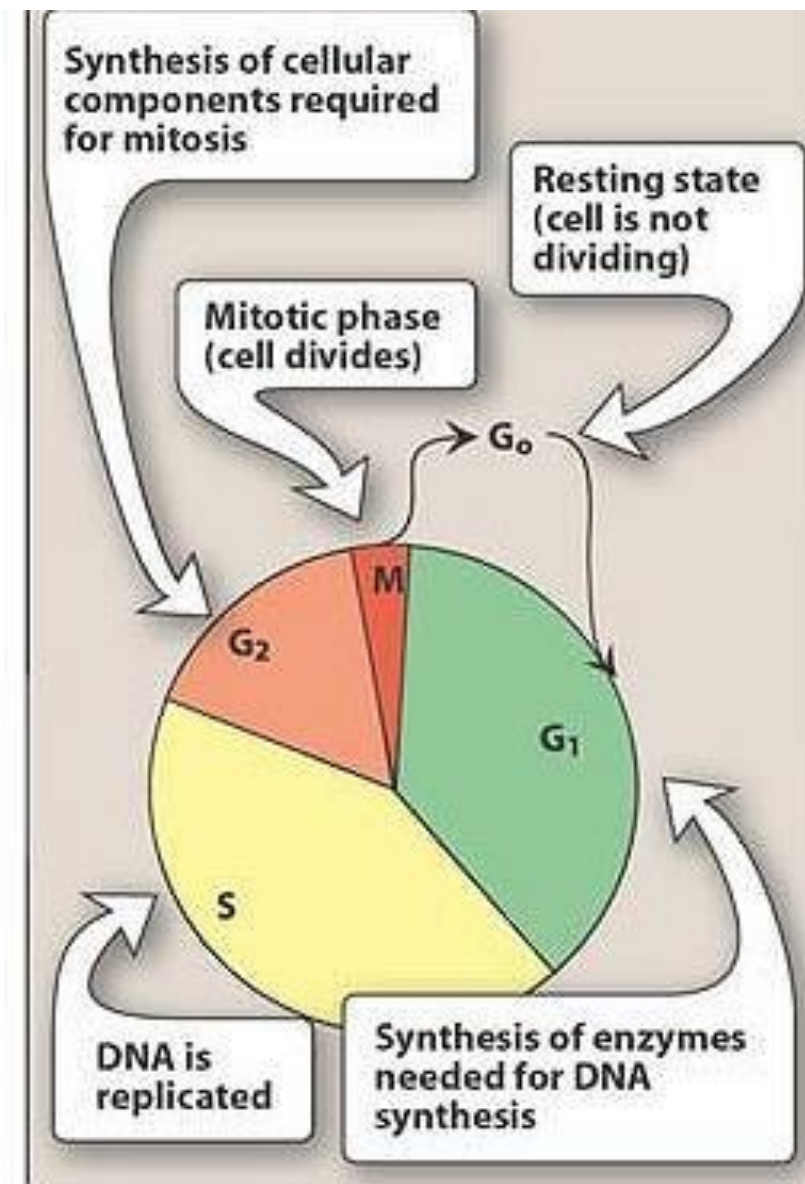


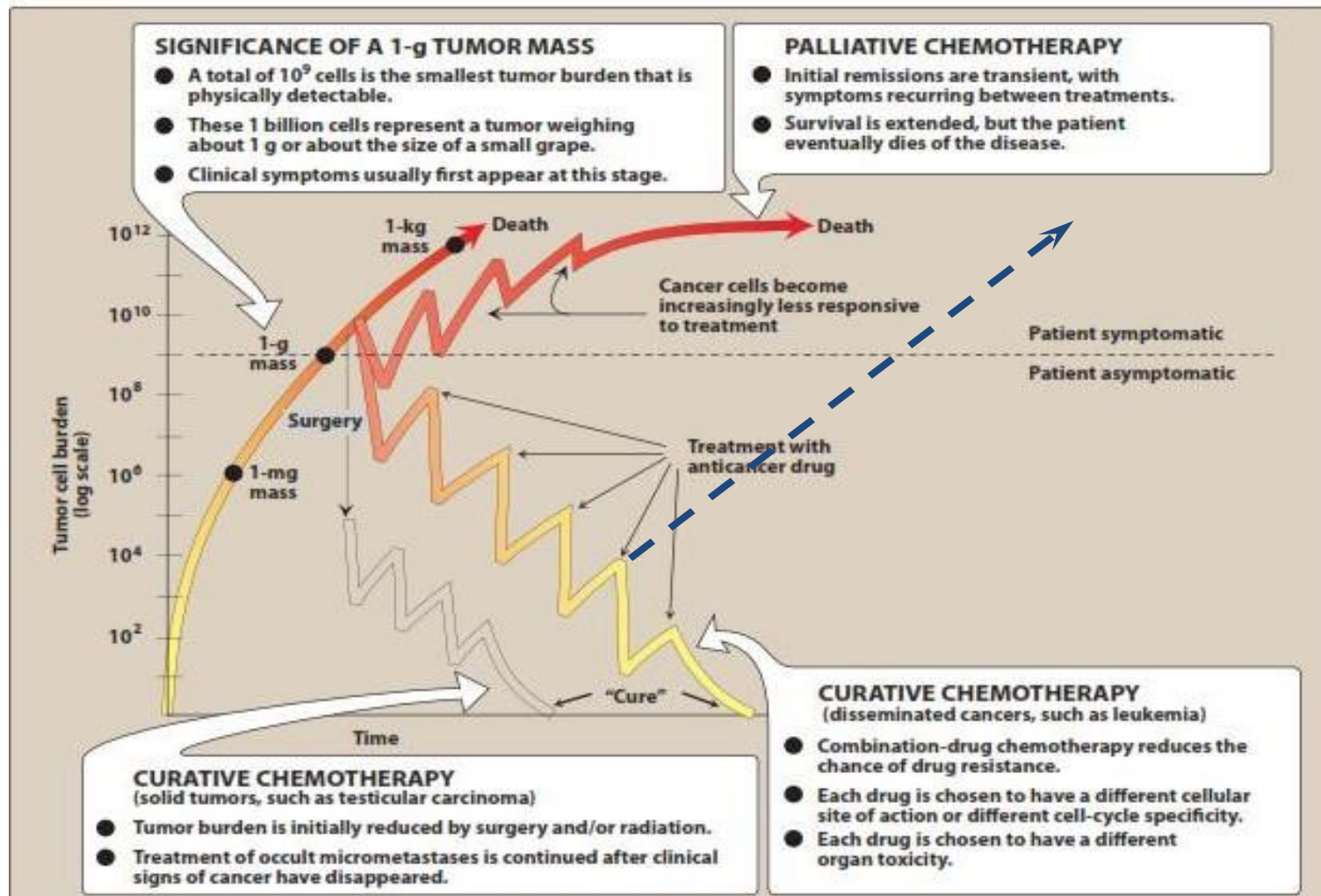
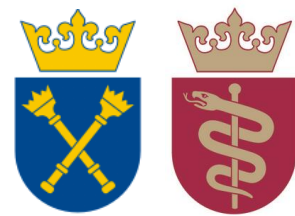
PODSTAWY CHEMIOTERAPII



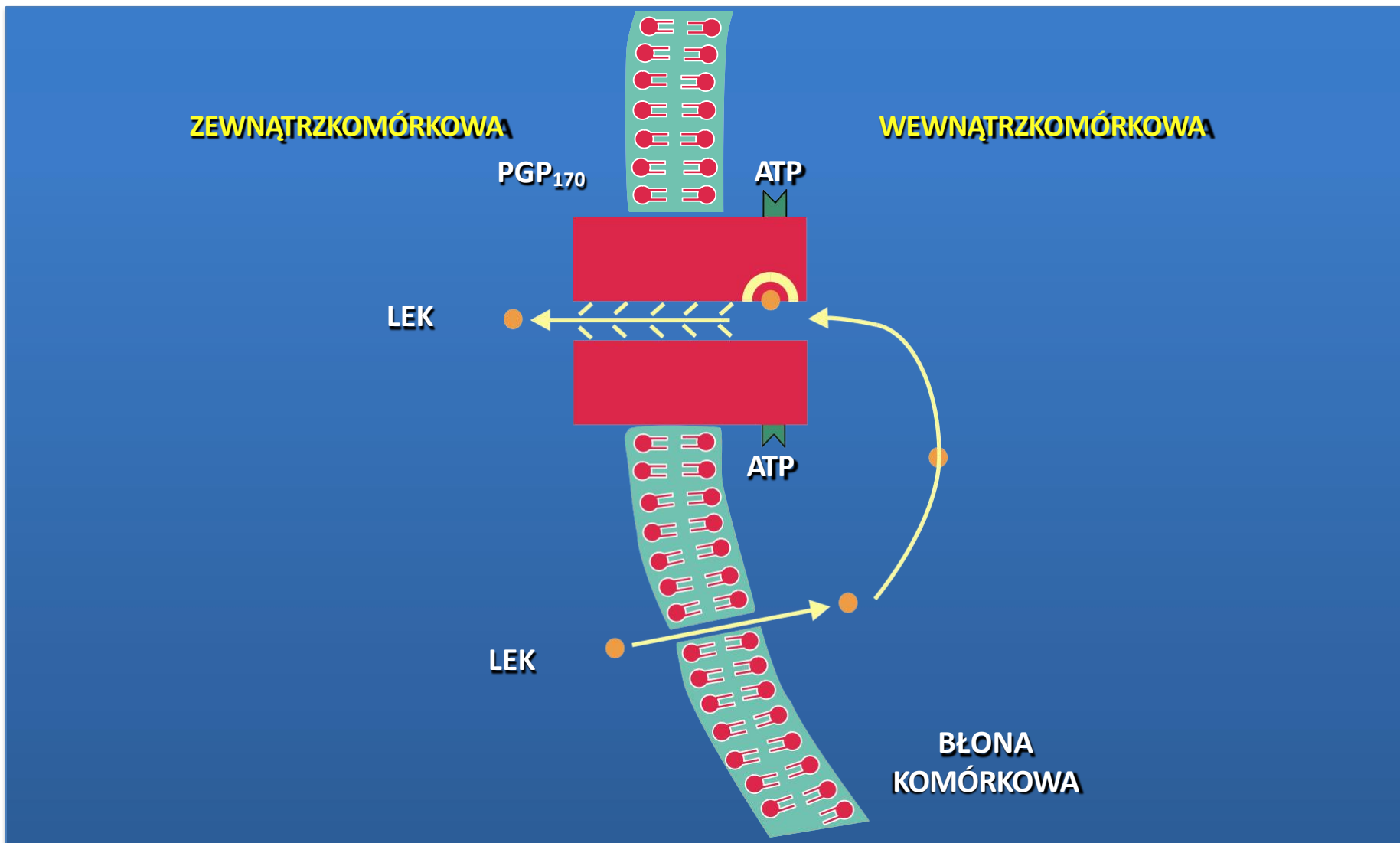
Cykl komórkowy i leki

Faza	Proces	Leki
G1	Synteza enzymów	L- Asparginaza
S	Synteza DNA	Metotreksat 5-Fluorouracyl Mitomycyna C Doksorubicyna
G2	Synteza mikrotubul	Bleomycyna Etopozyd, Topotekan Daunorubicyna
M	Mitoza	Winkrystyna Paklitaksel, Docetaksel

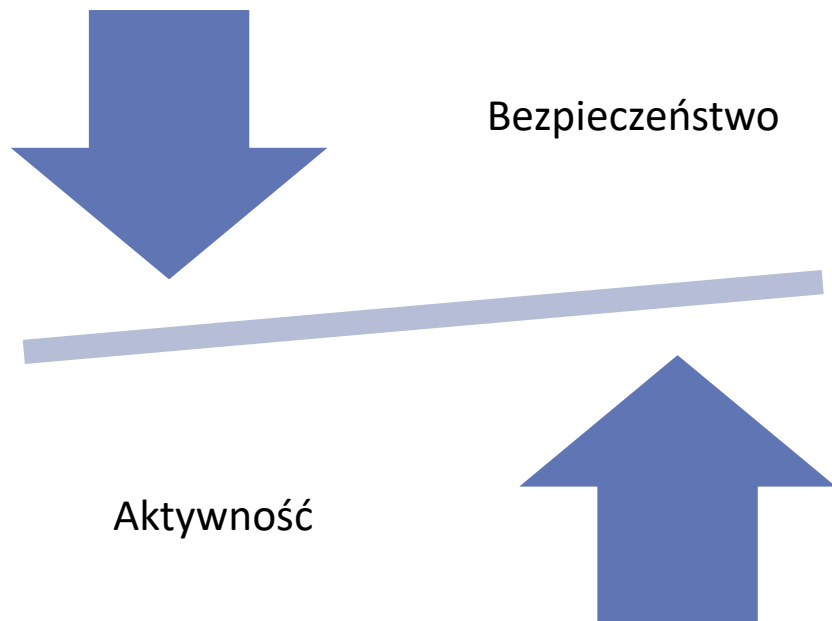


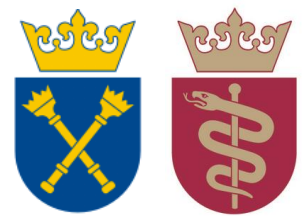


CHEMIOOPORNOŚĆ



Skuteczność chemioterapii





Toksyczność chemioterapii

Ogólne	Specyficzne
Nudności i wymioty	Cisplatyna - nefropatia
Biegunka	Dokсорubicyna - kardiotoxyczność
Uszkodzenie szpiku	Oksaliplatyna – neuropatia obwodowa
Alopecja	Paklitaxel – neuropatia obwodowa
Osłabienie	Bleomycyna – uszkodzenie płuc
Reakcje infuzyjne	Irynotekan – wczesna biegunka
Wynaczynnienie	Ifosfamid – krwotoczne zapalenie pęcherza



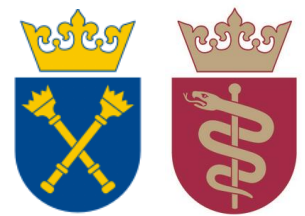
Leczenie skojarzone

Zalety

- wyższy odsetek odpowiedzi
- dłuższe remisje
- mniejsze ryzyko chemiooporności

Wady

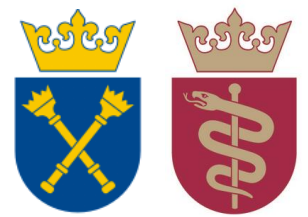
- Wyższa toksyczność
- Wyższy koszt
- Malejący przyrost skuteczności



Zasady kojarzenia cytostatyków

- aktywne w monoterapii
- odmienne mechanizmy działania
- odmienne działania niepożądane ograniczające dawkę
- stosowane w optymalny sposób
- stosowane w odpowiednich odstępach czasowych
- odmienne mechanizmy oporności





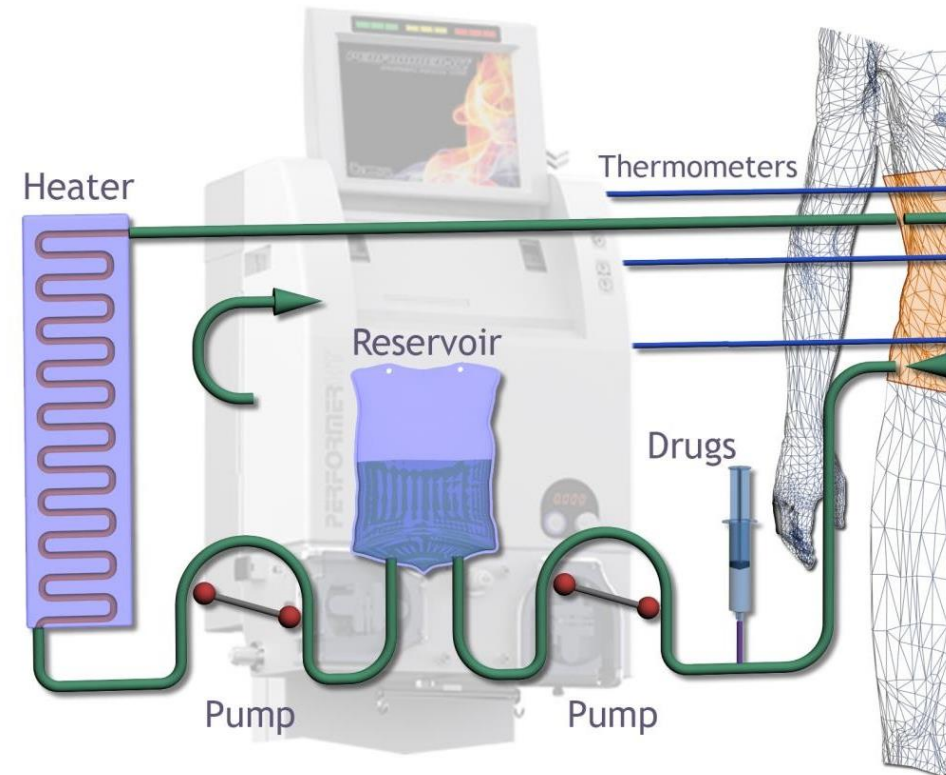
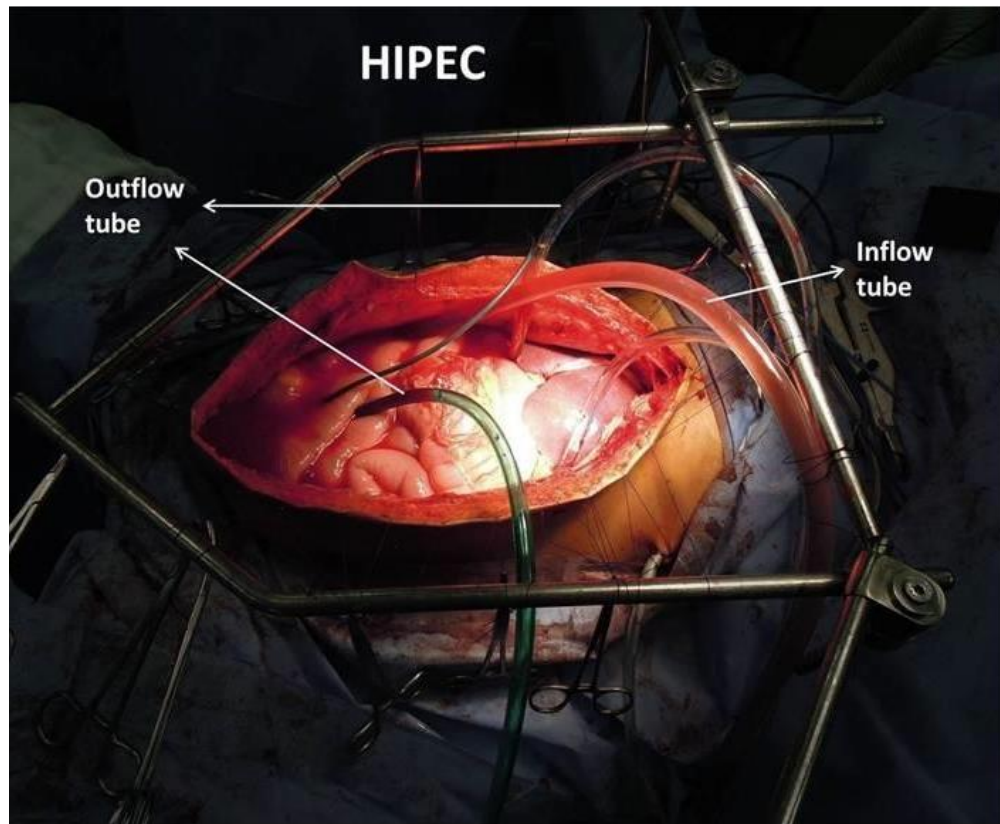
Drogi stosowania chemioterapii

- DOŻYLNA
- DOUSTNA

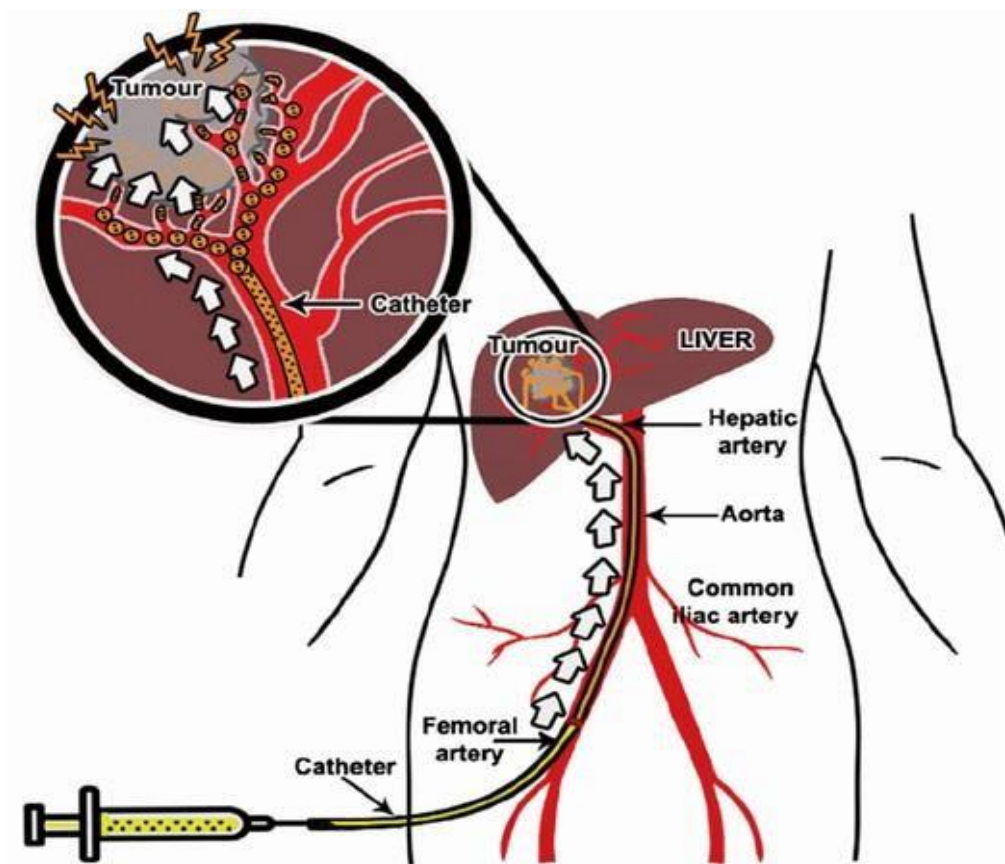
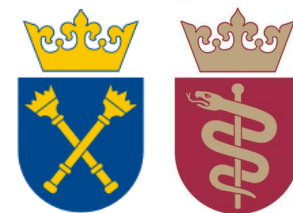
- DOOTRZEWNOWA
 - HIPEC
- DOPEŁCZYZOWA
- DOGUZOWA – CHEMOEMBOLIZACJA
 - TACE (TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION)

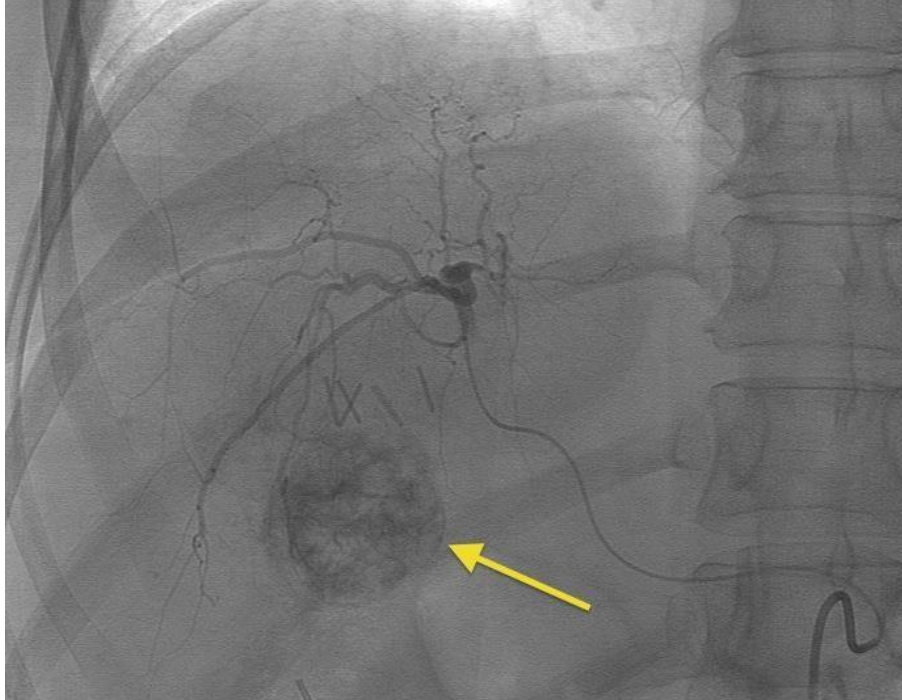
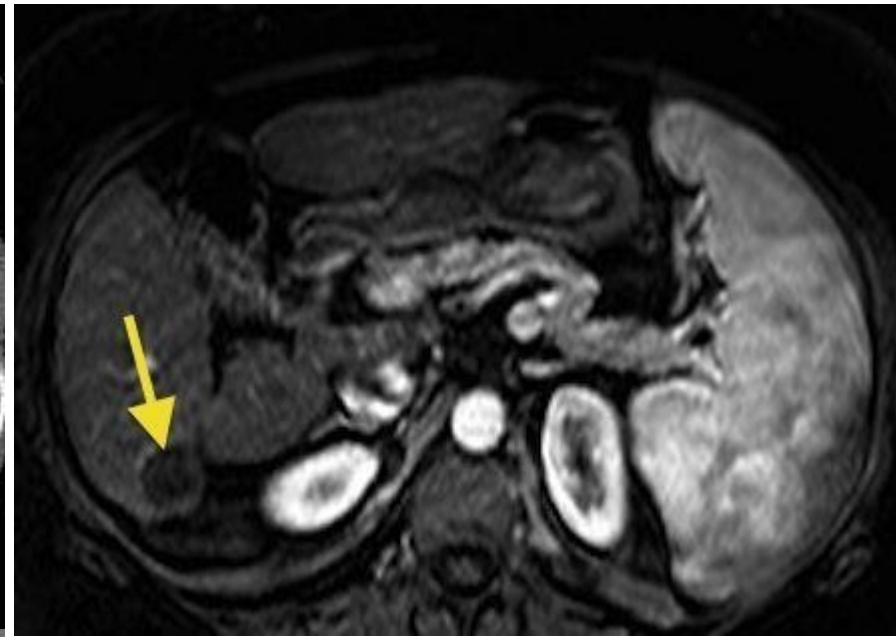
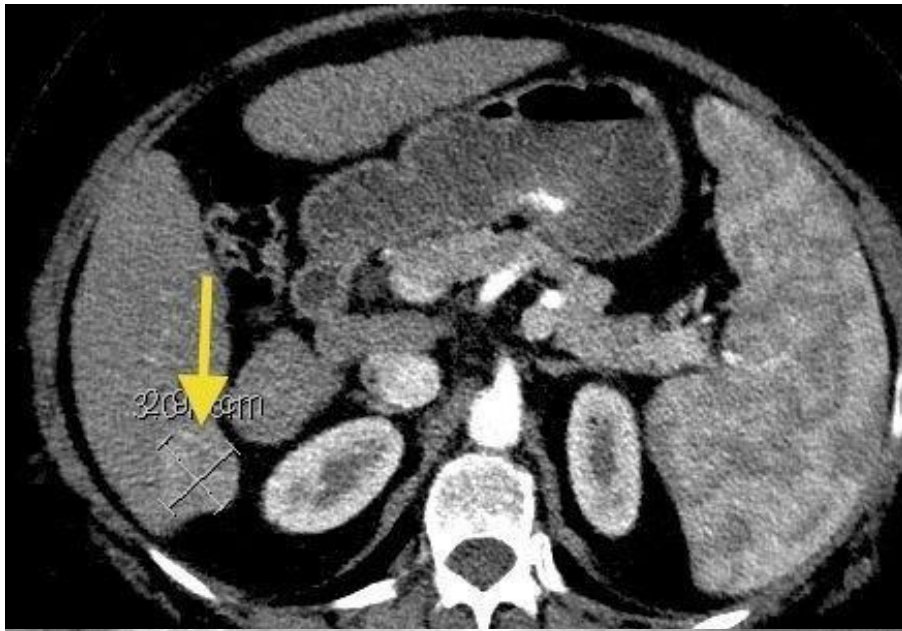


HYPERTHERMIC INTRA-PERITONEAL CHEMOTHERAPY (HIPEC)



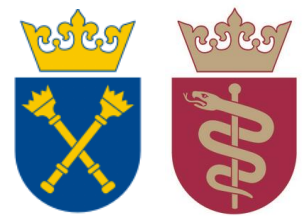
CHEMOEMBOLIZACJA





Case Example 1: Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma

This 60 year-old cirrhotic female has a 3 cm mass in the posterior right segment of the liver diagnosed on pre-procedure CT scan (1a arrow). She was referred for chemoembolization. The arteriogram demonstrates the targeted mass (1b arrow). Follow-up imaging demonstrates complete tumor necrosis (1c arrow). The patient went on to liver transplant 6 months later.



Leczenie celowane

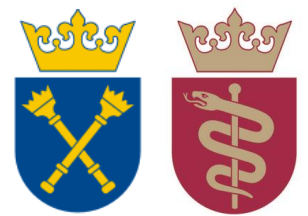
- Przeciwciała
 - Blokowanie jednego rodzaju receptorów
 - VEGF
 - EGFR
 - HER2

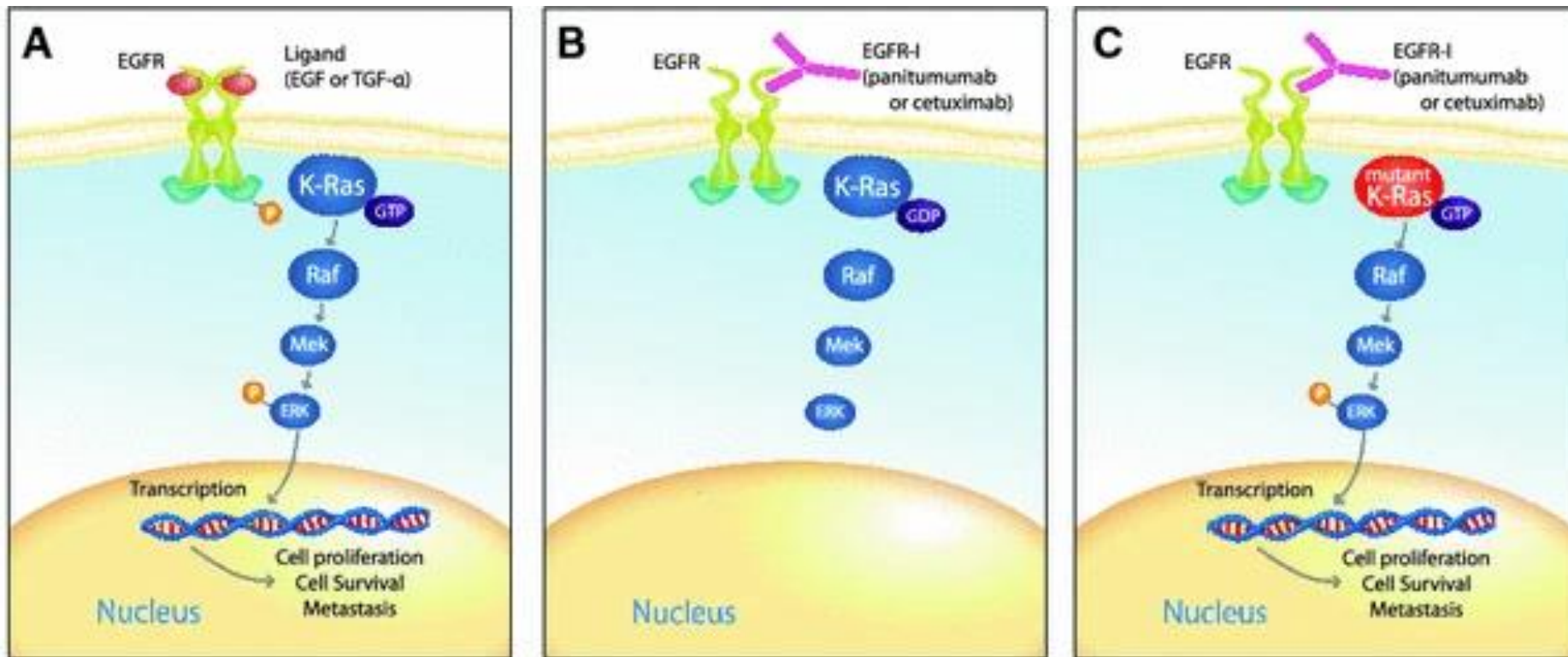
- Inhibitory kinaz tyrozynowych
 - Blokowanie licznych kinaz wewnątrz komórki
 - VEGF
 - MET
 - KIT



Przeciwciała

- VEGF
 - Bewacizumab
 - Powikłania: nadciśnienie tętnicze, perforacje
- EGFR
 - Cetuximab, panitumumab
 - Wysypka trądzikopodobna
- HER2
 - Trastuzumab
 - Uszkodzenie mięśnia sercowego

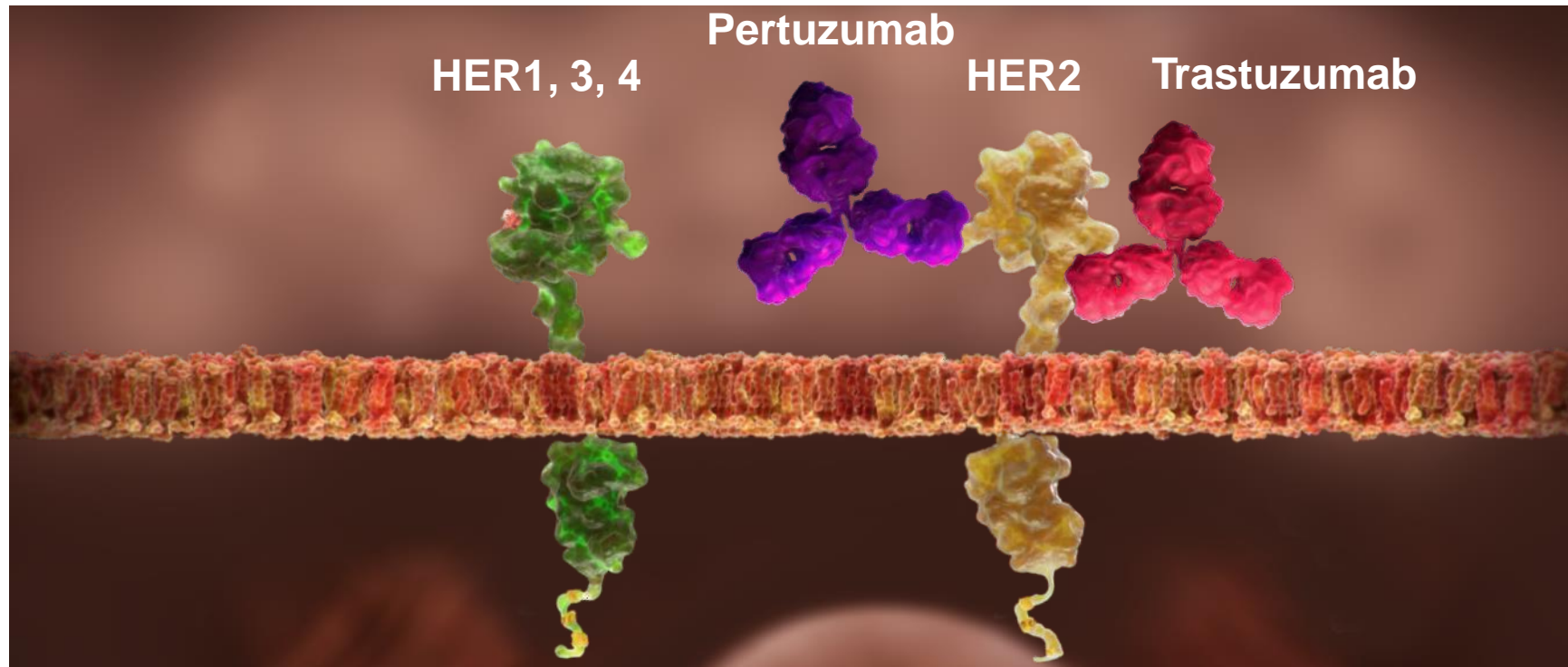


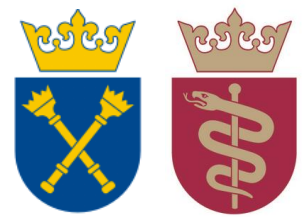


Przeciwciała anty EGFR

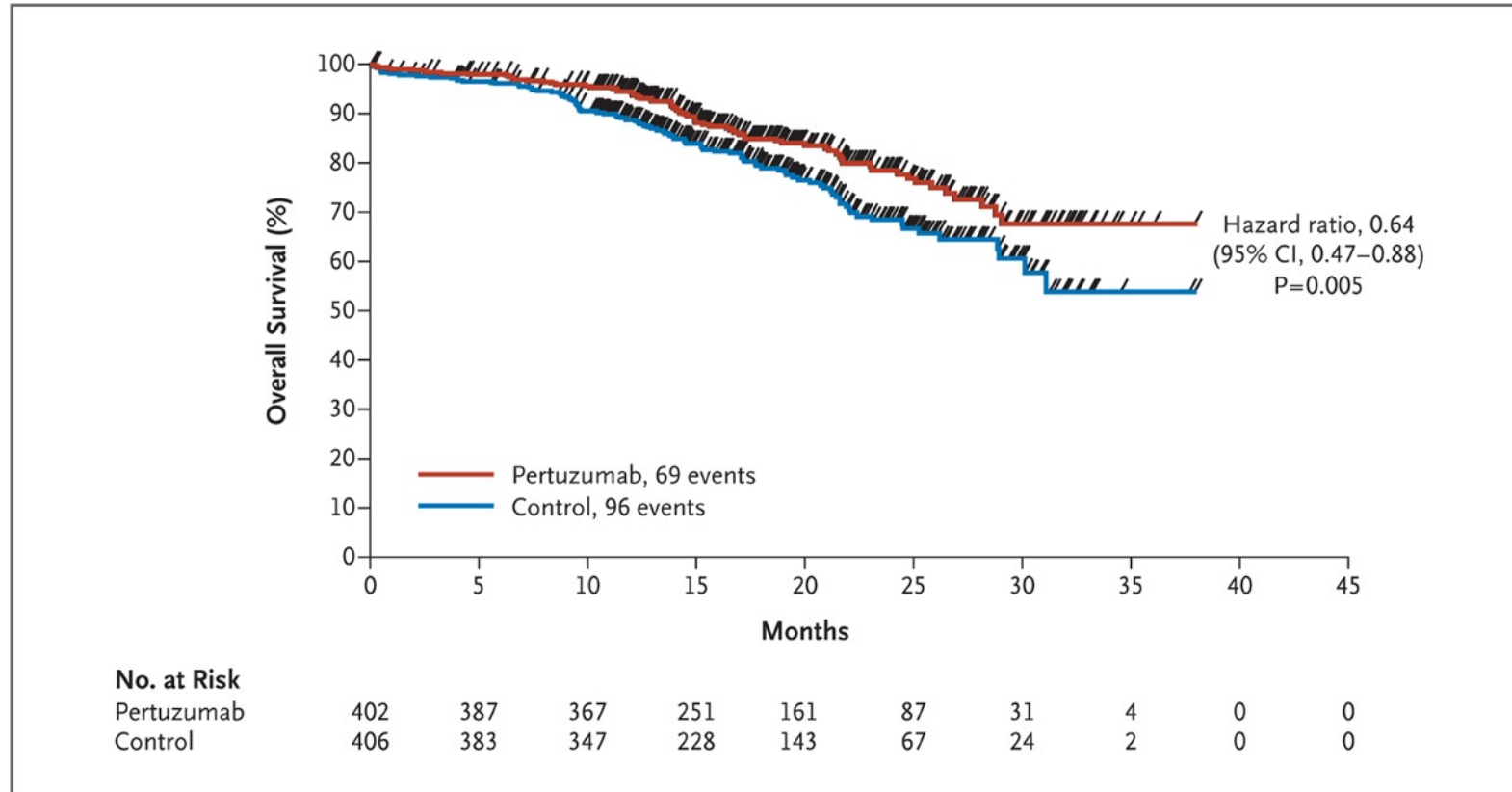
Brak skuteczności przy mutacji KRAS/NRAS

PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

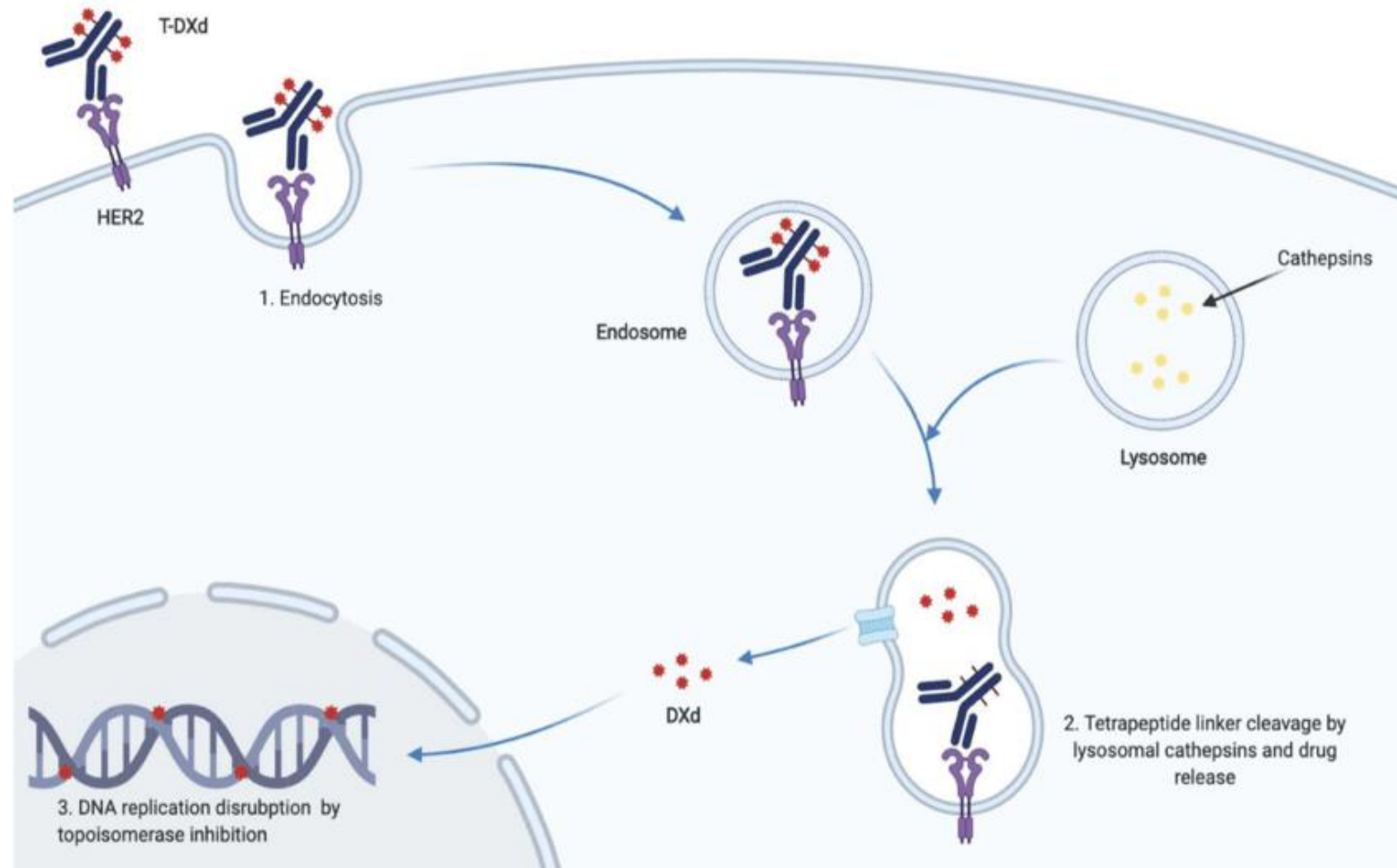




PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

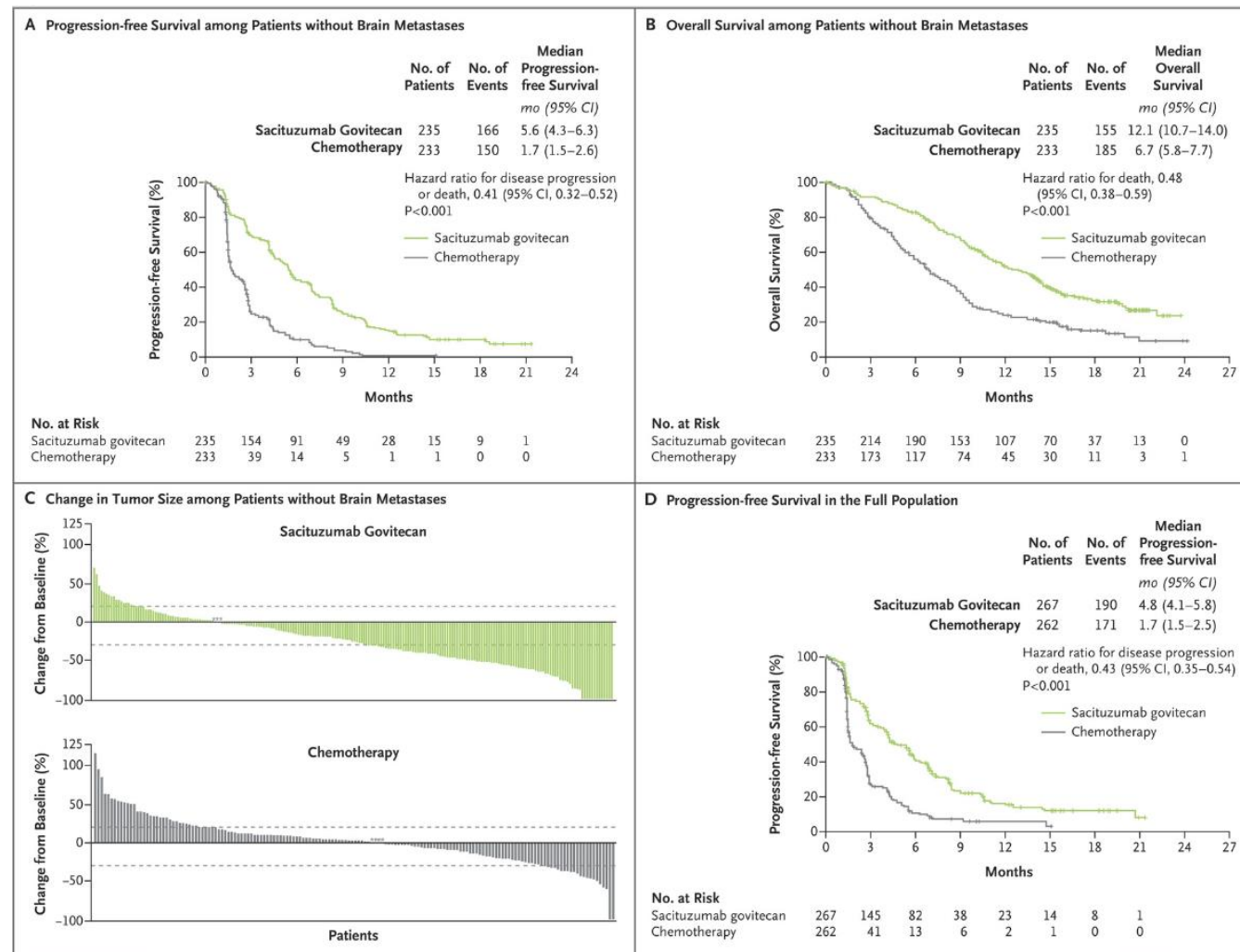


Koniugaty przeciwnia



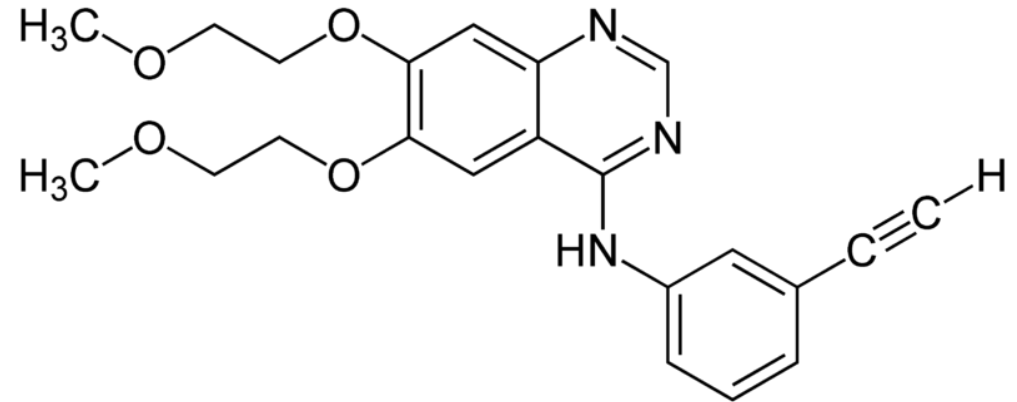
Sacituzumab gowitekan

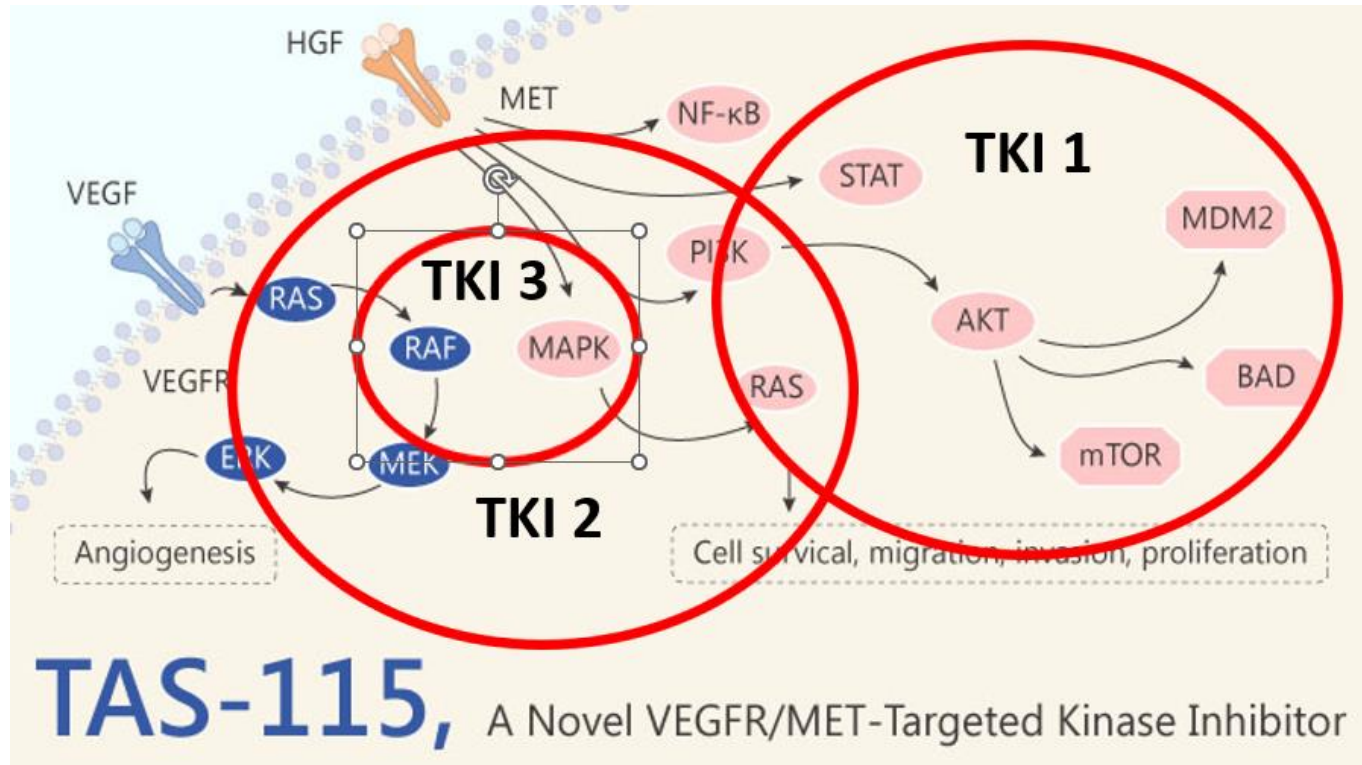
- Koniugat przeciwciała anty TROP-2 z SN-38
- Wzrost PFS o 60% i OFS o 50%
- Pierwszy lek celowany w TNBC



Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI)

- Doustne, niewielkie cząsteczki blokujące wewnątrzkomórkowe szlaki metaboliczne
- Mniejsza swoistość niż przeciwciała
 - Blokują liczne kinazy (on-target i off-target)
- Więcej blokowanych kinaz – większa skuteczność, ale i większa toksyczność

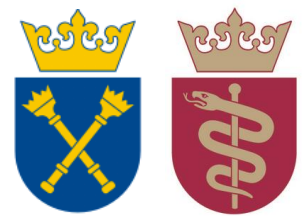




Blokowanie licznych szlaków

- Mniej swoiste TKI są bardziej toksyczne
- Ale realnie nie wiemy, które kinazy są on-target





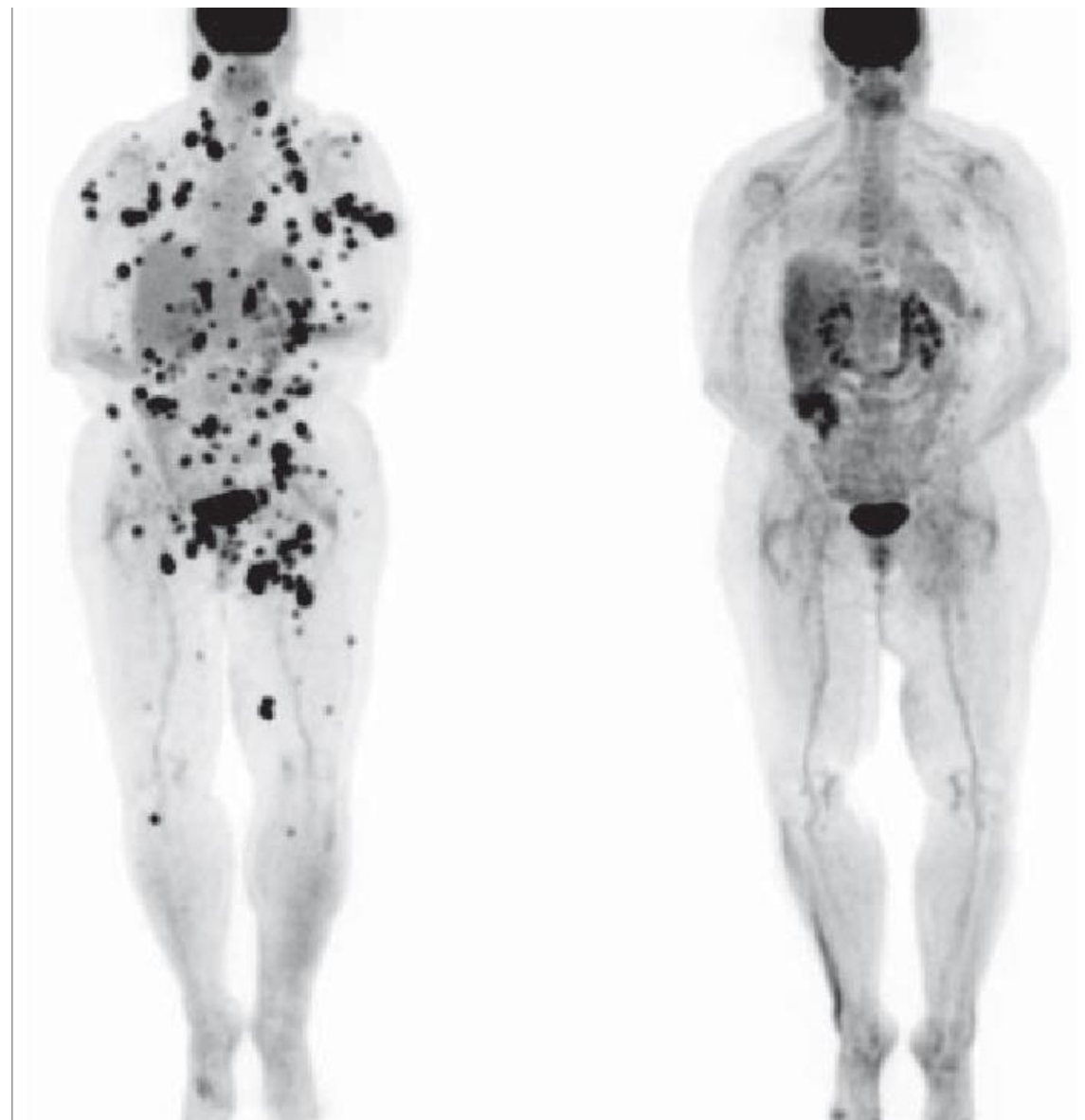
Inhibitory kinaz tyrozynowych

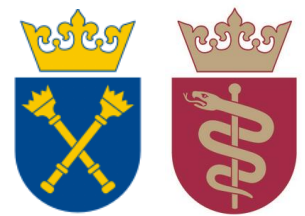
- Anty VEGF
 - Sunitynib, pazopanib, sorafenib, kabozantynib
- Anty EGFR
 - Erlotynib, Gefitynib, Ozymertynib
- Her2
 - Lapatynib
- ALK
 - Alektynib, brygantynib, kryzotynib
- BRAF
 - Wemurafenib



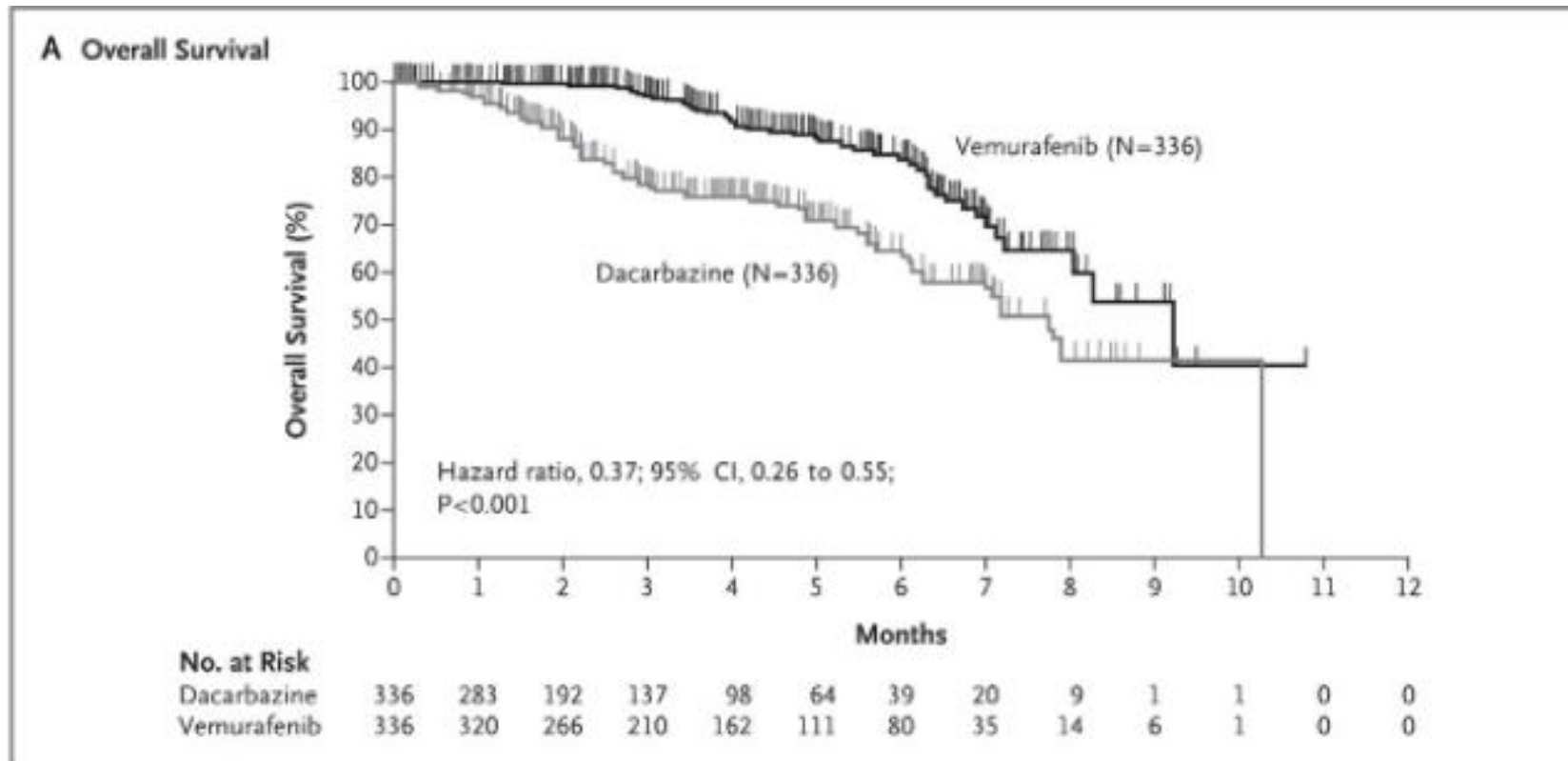
Wemurafenib

- TKI blokujący kinazę BRAF
- 50% chorych z czerniakiem





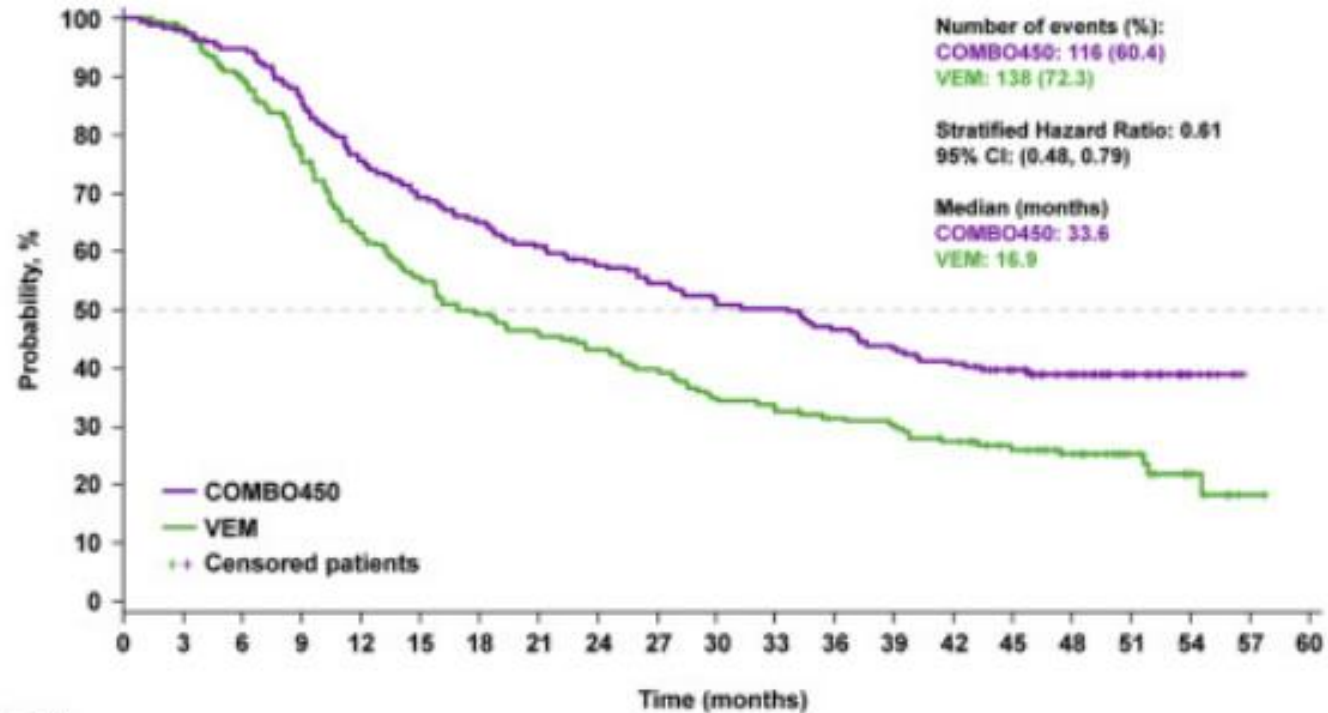
Wemurafenib



Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-2516.
doi:10.1056/NEJMoa1103782



Encorafenib + bimetynib



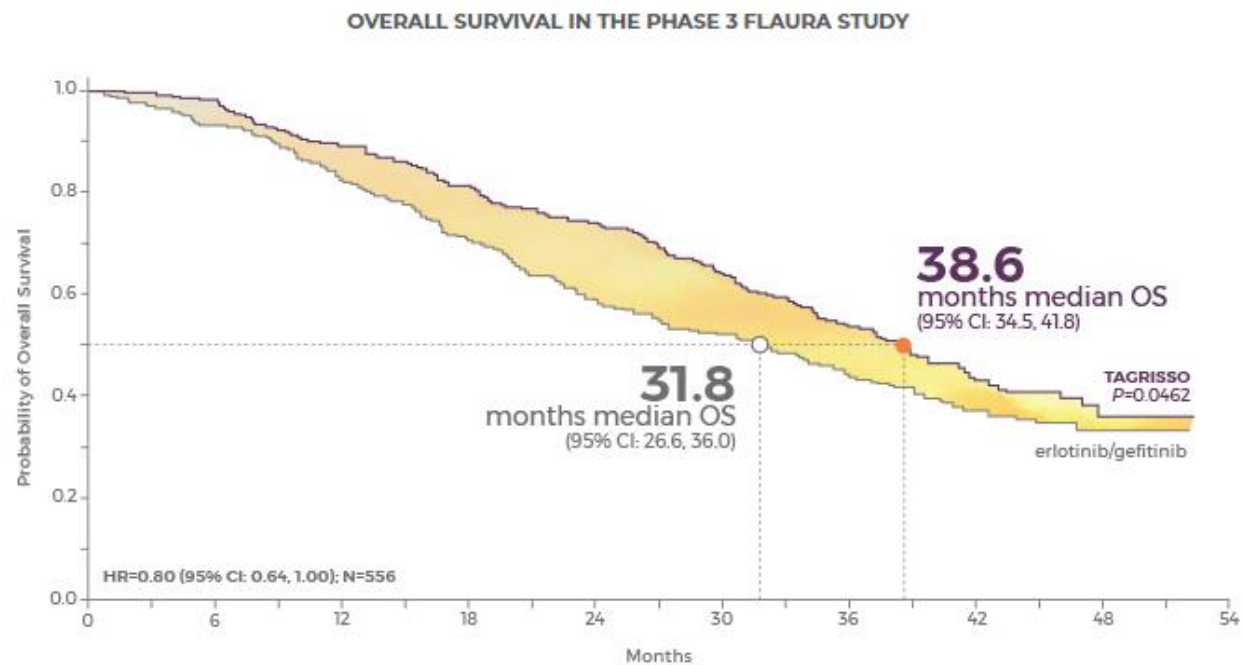
Patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
COMBO450		192	188	182	166	144	132	124	116	109	103	96	95	88	81	76	64	45	24	8	0	0
VEM		191	184	166	140	115	100	89	83	77	71	62	58	54	52	46	38	29	16	7	1	0

Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020 Feb;126:33-44. doi:

10.1016/j.ejca.2019.11.016. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31901705.

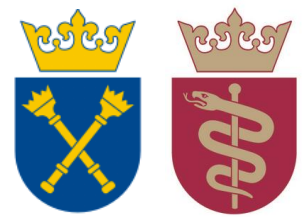
Ozymertynib

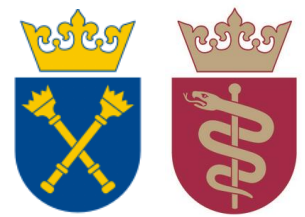
- TKI skierowana przeciwko EGFR nowej generacji
- Niewrażliwa na mutacje T790M



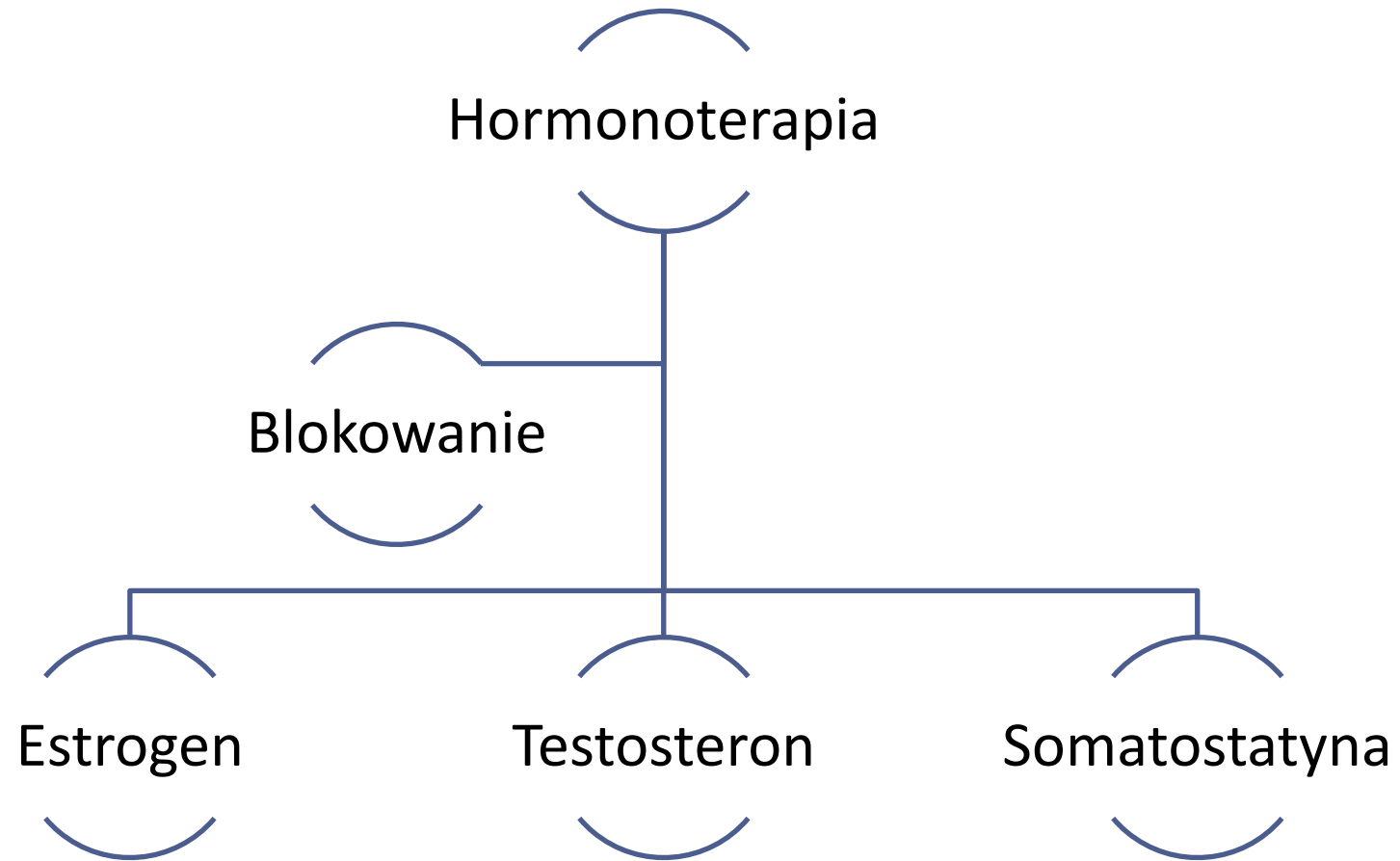
Hormonoterapia

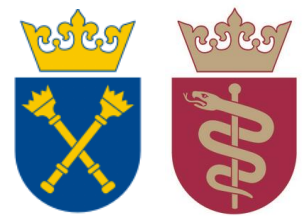
- Dobry profil bezpieczeństwa
- Relatywnie niski koszt
- Wysoka skuteczność (warunkowo)
- Ograniczona ilość celów





Hormonoterapia

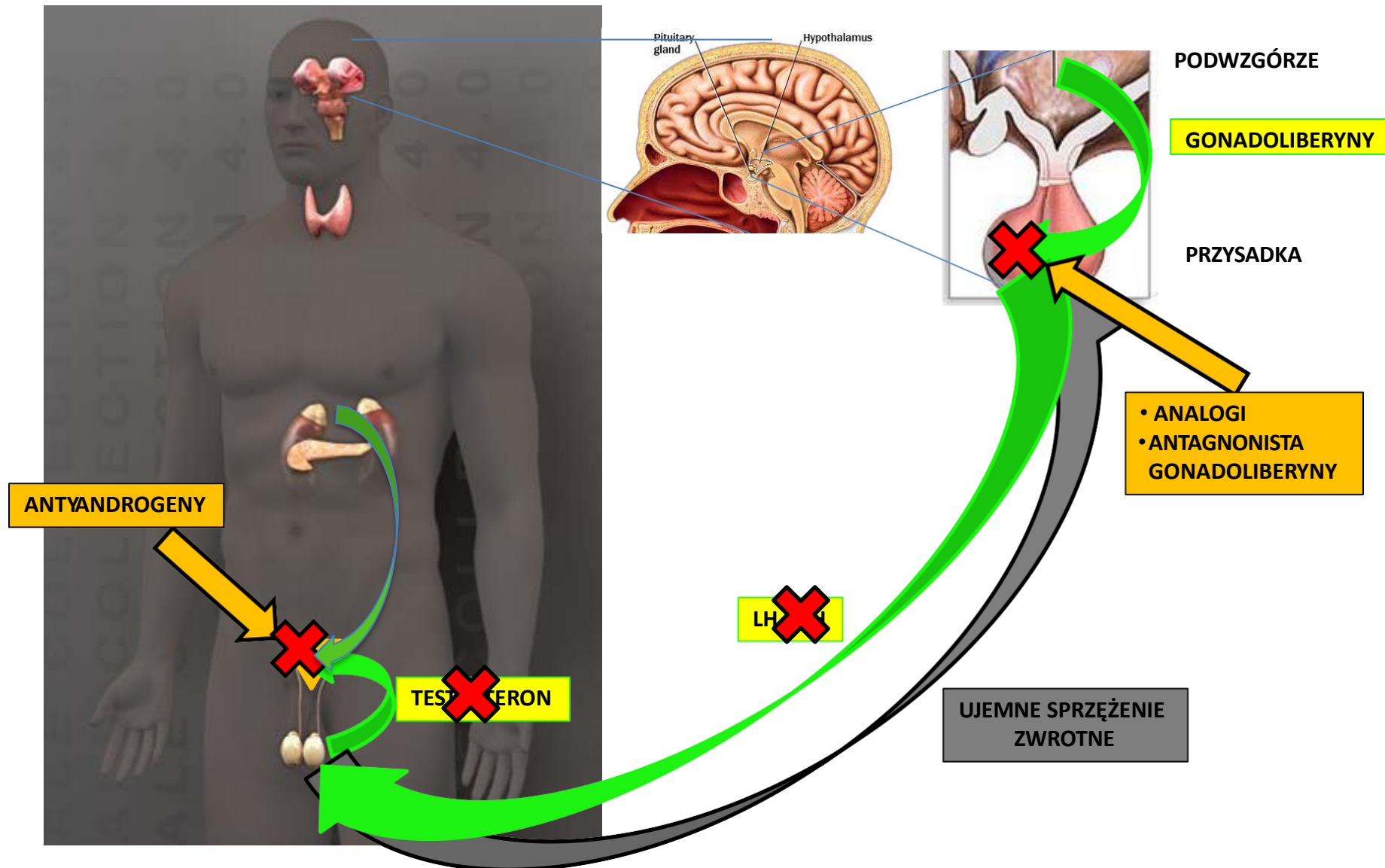




- **RECEPTOR ESTROGENOWY**
 - rak piersi, rak jajnika, rak endometrium
 - leki
 - blokery ER – tamoksyfen, fulwestrant
 - blokery syntezy estrogenu – inhibitory aromatazy
 - supresja funkcji jajników – antagoniści/agoniści GnRH
- **RECEPTOR ANDROGENOWY**
 - rak prostaty, rak piersi
 - leki
 - kastracja farmakologiczna – antagoniści/agoniści GnRH
 - blokery receptora AR – flutamid, bicalutamid, enzalutamid
 - bloker syntezy androgenów – abirateron
- **RECEPTOR PROGESTERONOWY**
 - swoiste leki w fazie rozwoju
 - progestageny



UKŁAD HORMONALNY MĘŻCZYZNY



OPORNOŚĆ NA KASTRACJĘ

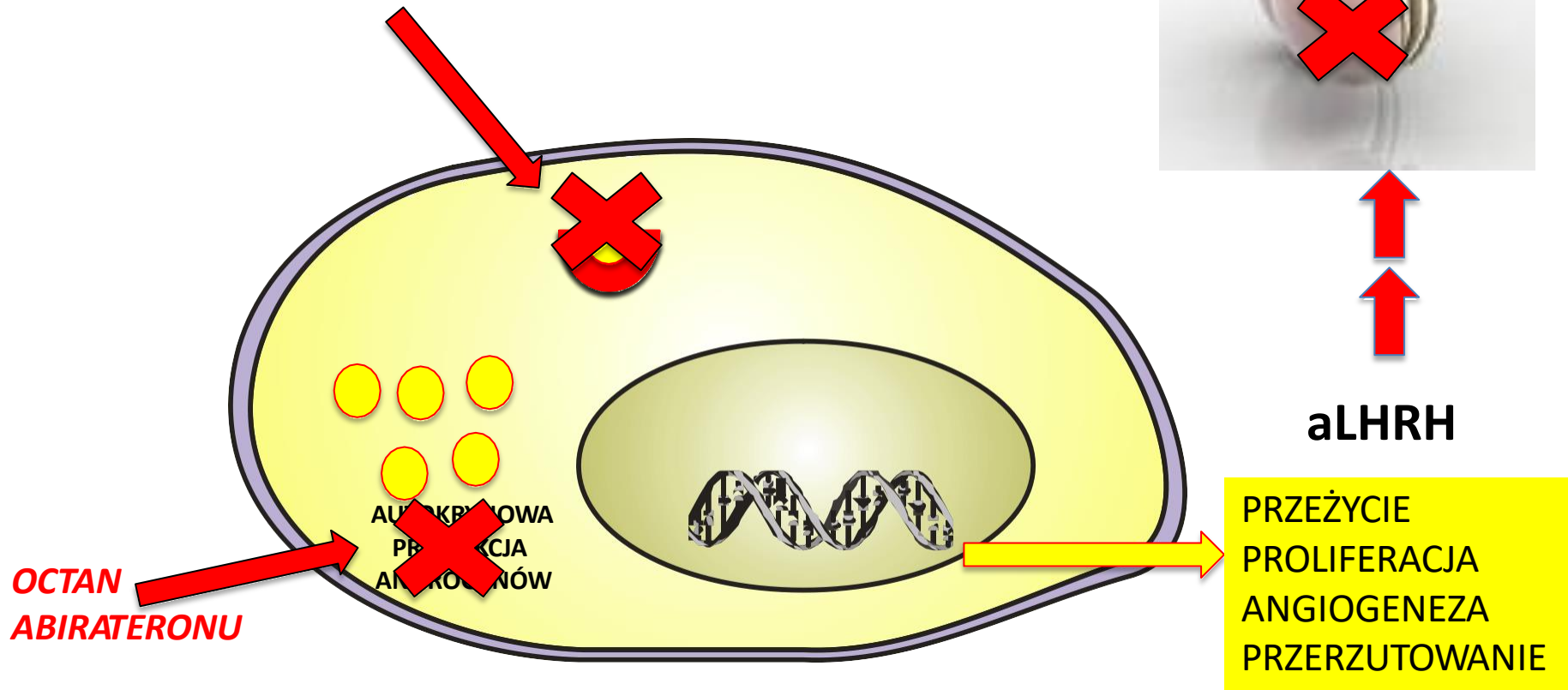
HORMONALNE STRATEGIE TERAPEUTYCZNE

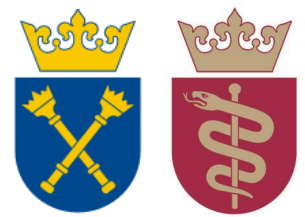
ANTYANDROGENY

FLUTAMID

BIKALUTAMID

ENZALUTAMID (MDV 3100)

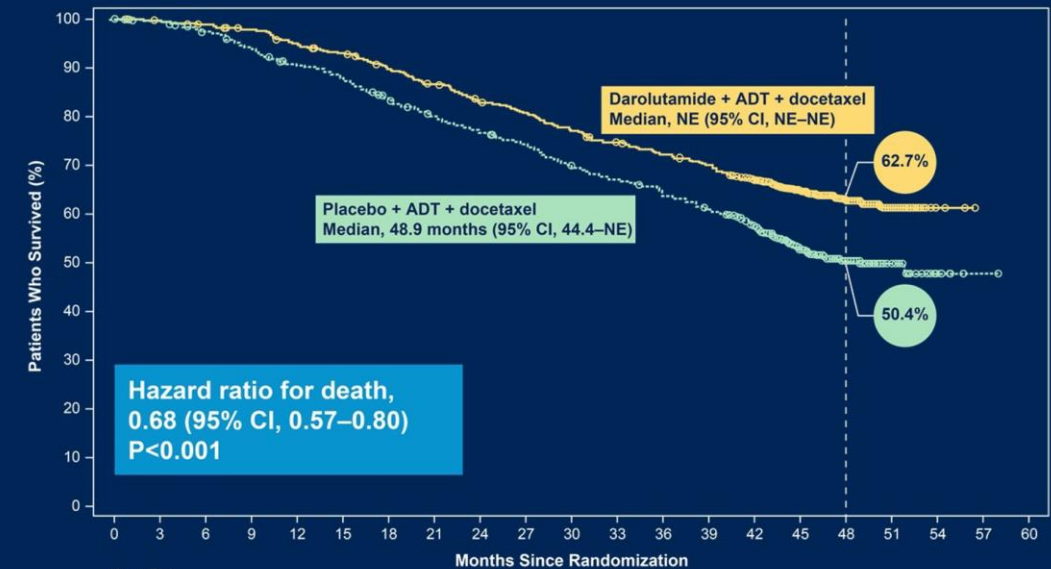




Chemiohormonoterapia

- Badanie 3 fazy na 1306 pacjentów z rakiem prostaty wrażliwym na kastrację (CSPC)
- Dodanie durolutamidu do standardowego leczenia (SOC)
- Wzrost OS o 32%

ARASENS Primary Endpoint*: Overall Survival Darolutamide significantly reduced the risk of death by 32.5%



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Darolutamide	651	645	637	627	608	593	570	548	525	509	486	468	452	436	402	267	139	56	9	0	0
Placebo	654	646	630	607	580	565	535	510	488	470	441	424	402	383	340	218	107	37	6	1	0

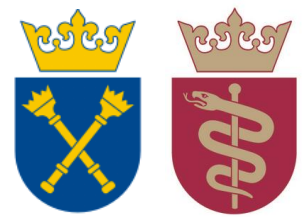
*Primary analysis occurred after 533 deaths (darolutamide, 229; placebo, 304). CI, confidence interval; NE, not estimable.

HISTORIA IMMUNOTERAPII

- 1894 – Wilam B Coley, New York – opisy przypadków regresji guzów nowotworowych u chorych po przebyciu ciężkich zakażeń
- Pierwsze próby immunoterapii – podskórne iniekcje żywych kolonii *S. pyogenes* chorym z zaawansowanymi chorobami nowotworowymi

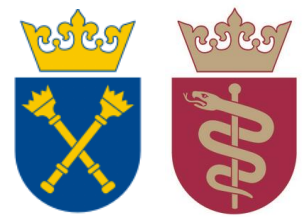


- **MECHANIZM DZIAŁANIA – INDUKCJA REAKCJI ZAPALNEJ - „BURZA”
CYTOKINOWA PROWADZĄCA DO AKTYWACJI UPOŚLEDZONYCH
MECHANIZMÓW OBRONNYCH**



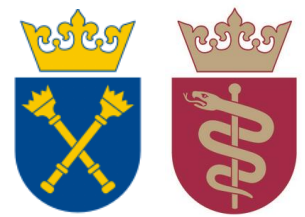
ERA CYTOKIN

- Lata '60 XX wieku – wykrycie interferonu-alfa (IFN α) i interleukiny-2 (IL-2)
 - IFN α sklonowano w 1982 r.
 - IL-2 sklonowano w 1983 r.
- druga połowa lat '80 – opracowanie technologii produkcji rekombinowanych cytokin
- przełom lat '80/'90 – badania kliniczne nad zastosowaniem cytokin w leczeniu nowotworów
- CYTOKINY W LECZENIU NOWOTWORÓW LITYCH – GENERALNIE NIEWIELKA AKTYWNOŚĆ vs WYSOKA TOKSYCZNOŚĆ



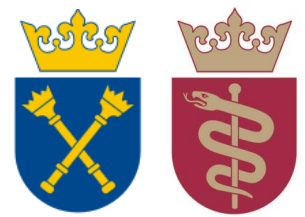
Cytokini

- Interleukina 2
 - Plejotropowy efekt zależny od dawki
 - Pobudzenie limfocytów CD8+ oraz NK
 - Różnicowanie się limfocytów CD4+
 - Długotrwała odpowiedź w raku nerki i czerniaku
- Lenalidomid
 - Inhibicja IL2
 - Leczenie szpiczaka
- Interefon alfa 2-b
 - Pobudzenie odpowiedzi zależnej od komórek Th1
 - Leczenie uzupełniające czerniaka
- BCG
 - Reakcja zapalna w pęcherzu
 - Wczesny rak pęcherza



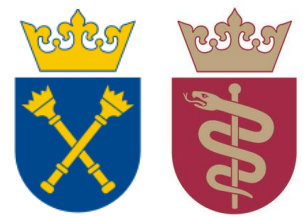
Immunoterapia

- Komórka nowotworowa powinna być rozpoznana jako obca
 - Interakcje pomiędzy komórkami nowotworowymi, a komórkami układu odpornościowego
 - Limfocyty CD8+ i TH1/TH2 CD4+ rozpoznają obce komórki
 - Synapsy immunologiczne
 - Limfocyty NK nie potrzebują prezentacji antygeny
 - Atakują komórki z niską ekspresją MHC



Ucieczka immunologiczna

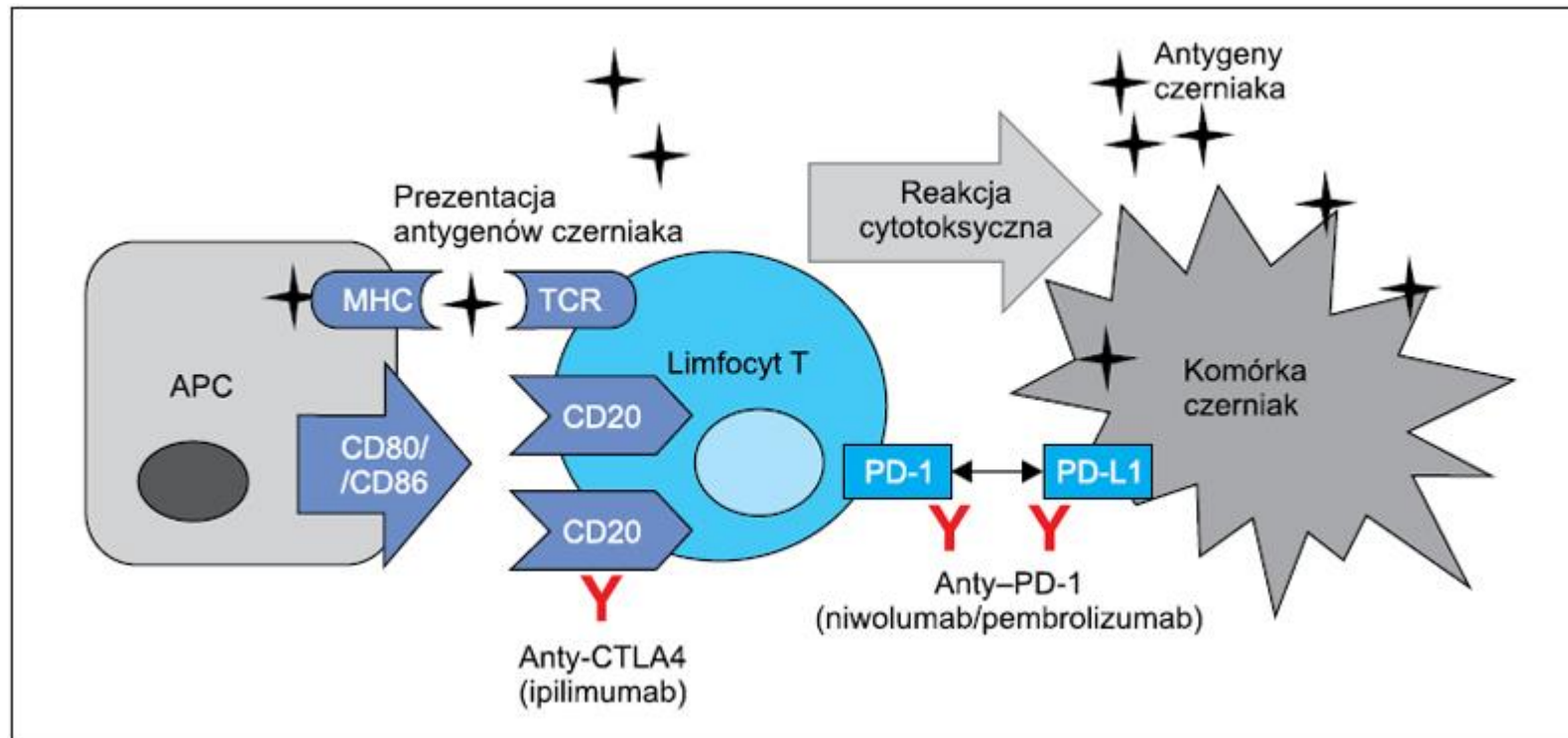
- Utrata antygenowości (np. utrata MHC klasy 1)
- Manipulacja cytokinami (zwiększona sekrecja przeciwzapalnych IL-6, IL10, TGF-beta)
- Zwiększenie ekspresji receptorów punktów kontrolnych (np. PD-L1)

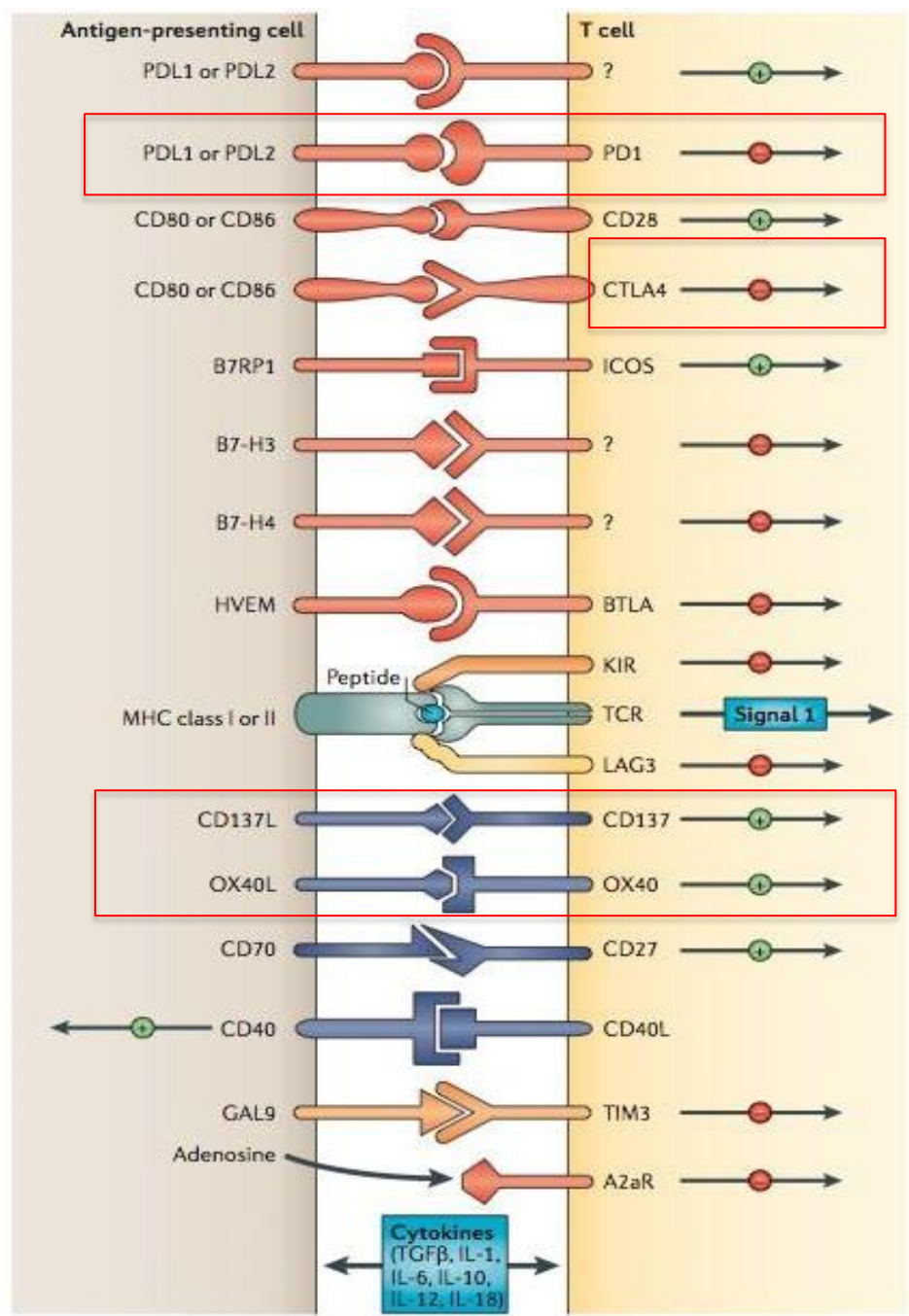
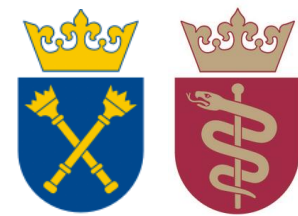


Inhibitory punktów kontrolnych

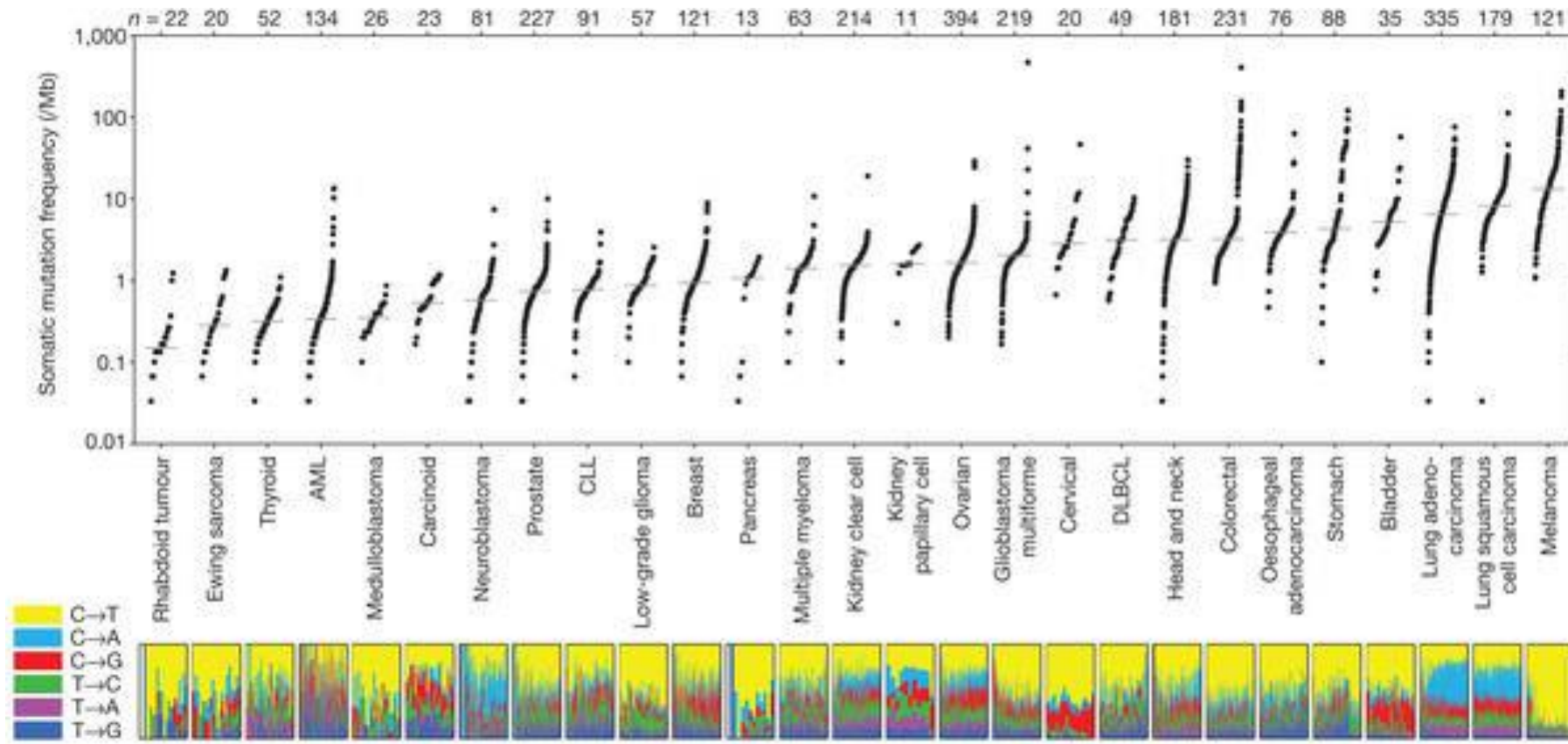
- PD-1 Programmed cell death 1
 - Przebłonowy receptor obecny w limfocytach T, B i NK
 - łączy się z PD-L1 obecnym na m.in. Komórkach nowotworowych oraz PD-L2 obecnym na komórkach hematopoetycznych
 - Dochodzi do inhibicji apoptozy komórek nowotworowych, promuje depecję limfocytów T na obwodzie i konwersje limfocytów T do Treg
- CTLA-4 Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
 - „hamulec” limfocytów CD4+ i CD8+ indukowany APC
- LAG3 Lymphocyte activation gene 3 (LAG3)
 - Wiązanie MHC klasy II oraz blokowanie proliferacji limfocytów T

Immunoterapia



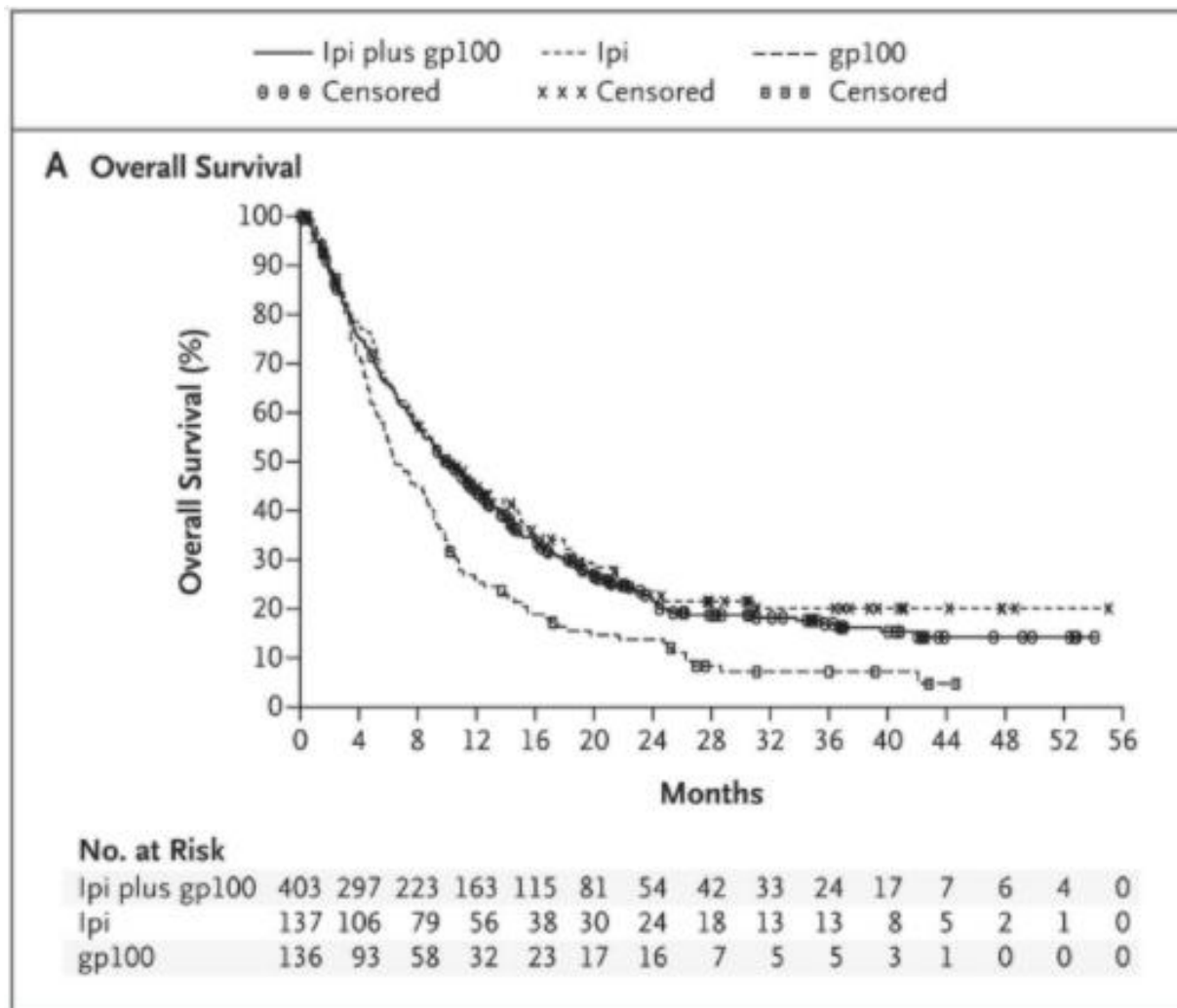


Immunoterapia



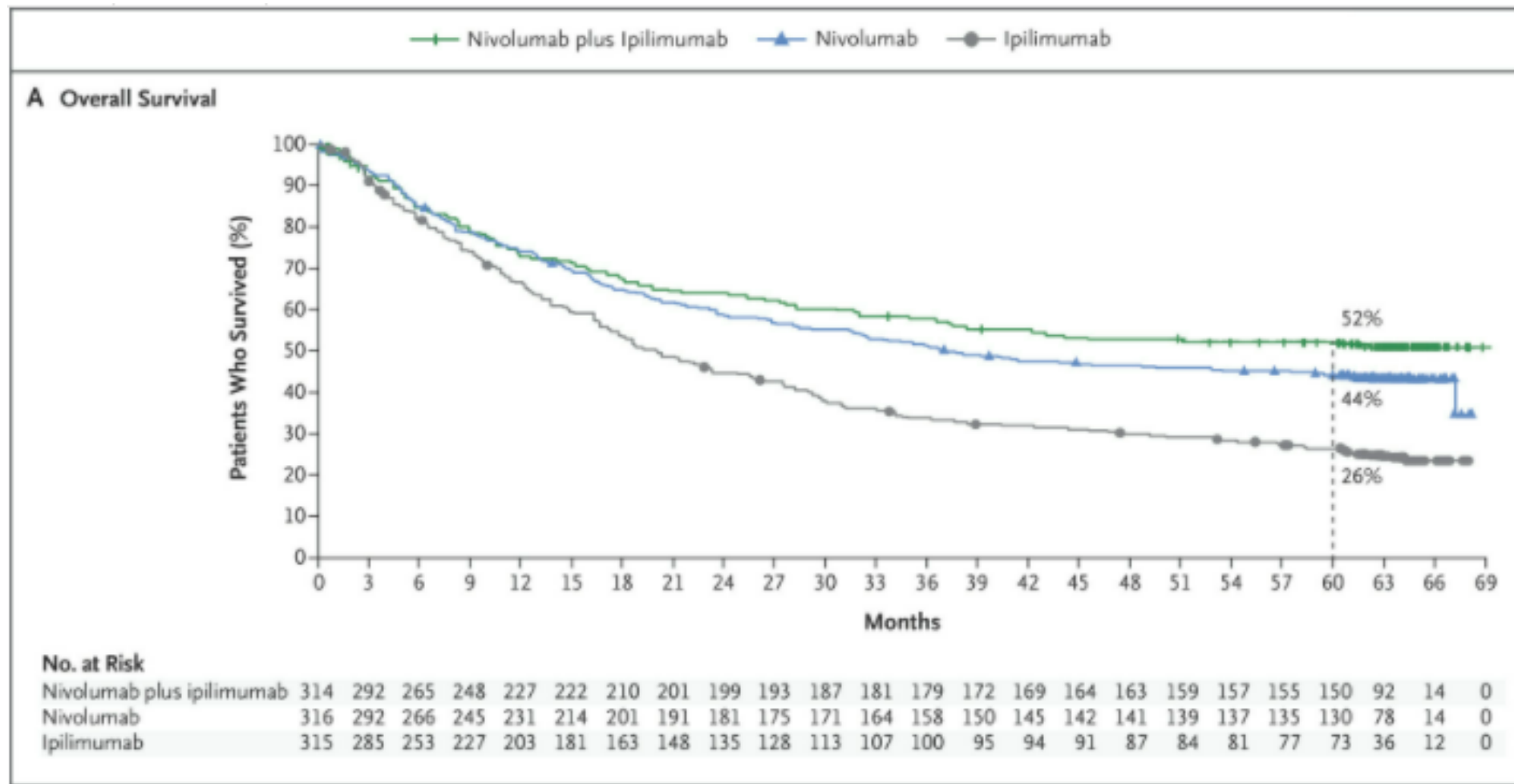


Immunoterapia

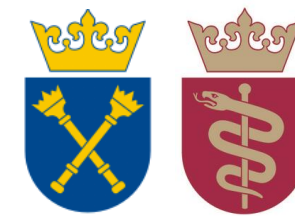
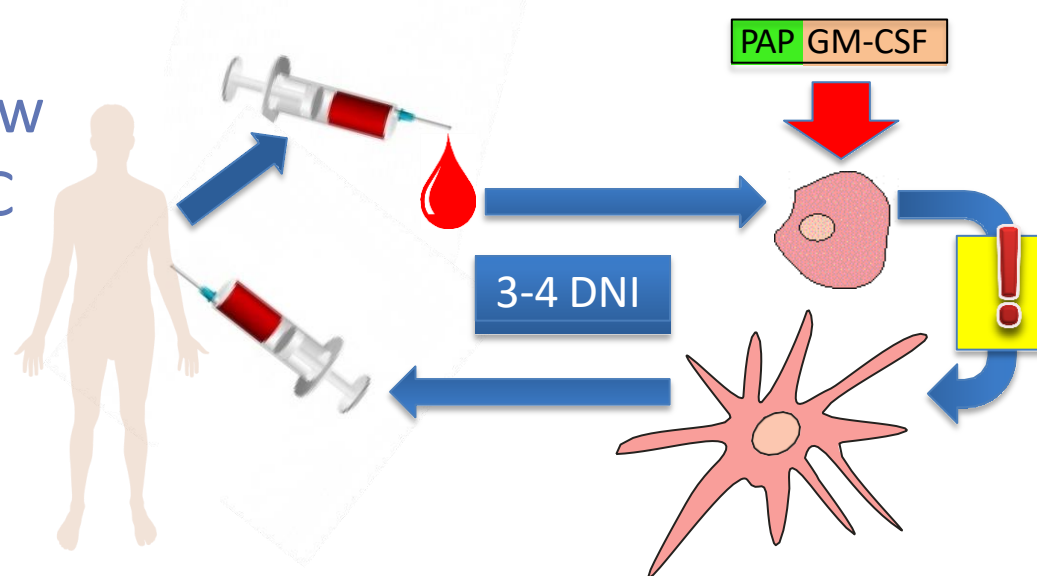




Immunoterapia

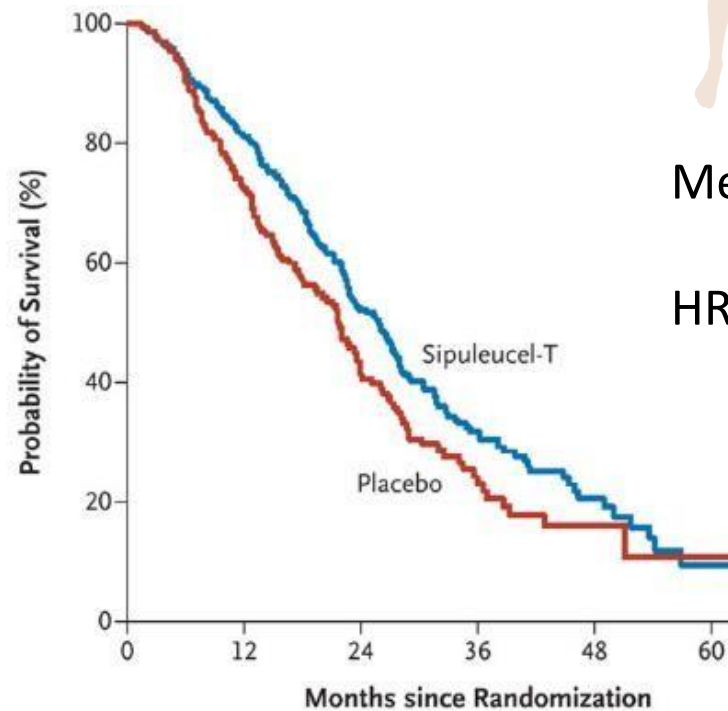


Sipuleucel-T (PROVENGE) w leczeniu chorych na CRPC



Mediana OS \uparrow o 4,1 mies. (25,8 vs 21,7 mies.)

HR 0.78 (95% CI, 0.61 - 0.98)



No. at Risk	0	12	24	36	48	60
Sipuleucel-T	341	274	129	49	14	1
Placebo	171	123	55	19	4	1

U.S. Department of Health & Human Services
FDA U.S. Food and Drug Administration
[Home](#) | [Food](#) | [Drugs](#) | [Medical Devices](#) | [Vaccines, Blood & Biologics](#) | [Animal & Veterinary](#) | [Cosmetics](#) | [Radiation-Emitting Products](#) | [Tobacco Products](#)

Vaccines, Blood & Biologics

Home > Vaccines, Blood & Biologics > Cellular & Gene Therapy Products > Approved Products

Cellular & Gene Therapy Products
Approved Products
 Substantially Equivalent 510(k) Device Information

PROVENGE® (sipuleucel-T)
Proper Name: Autologous Cellular Immunotherapy
Tradename: PROVENGE®
Manufacturer: Dendreon Corporation
Indication:

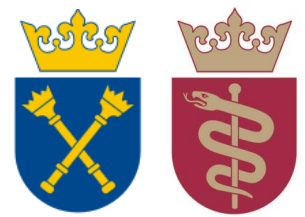
- For the treatment of asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castrate resistant (hormone refractory) prostate cancer.

Product Information

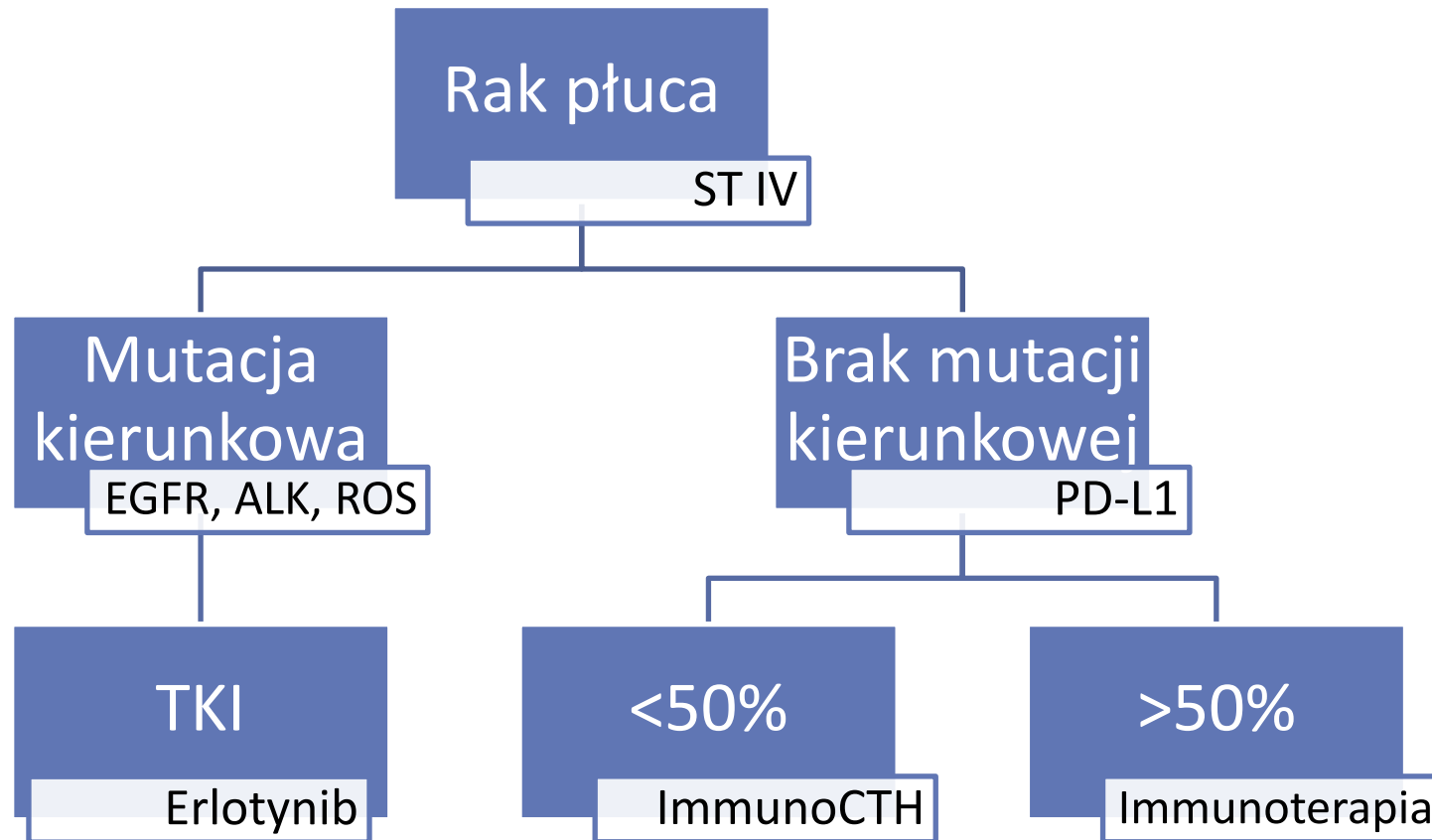
- Package Insert and Patient Information - Provenge (PDF - 157KB)

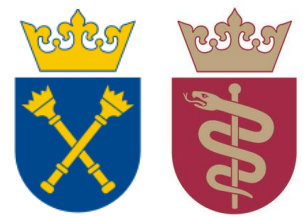
Supporting Documents

- April 29, 2010 Approval Letter - Provenge



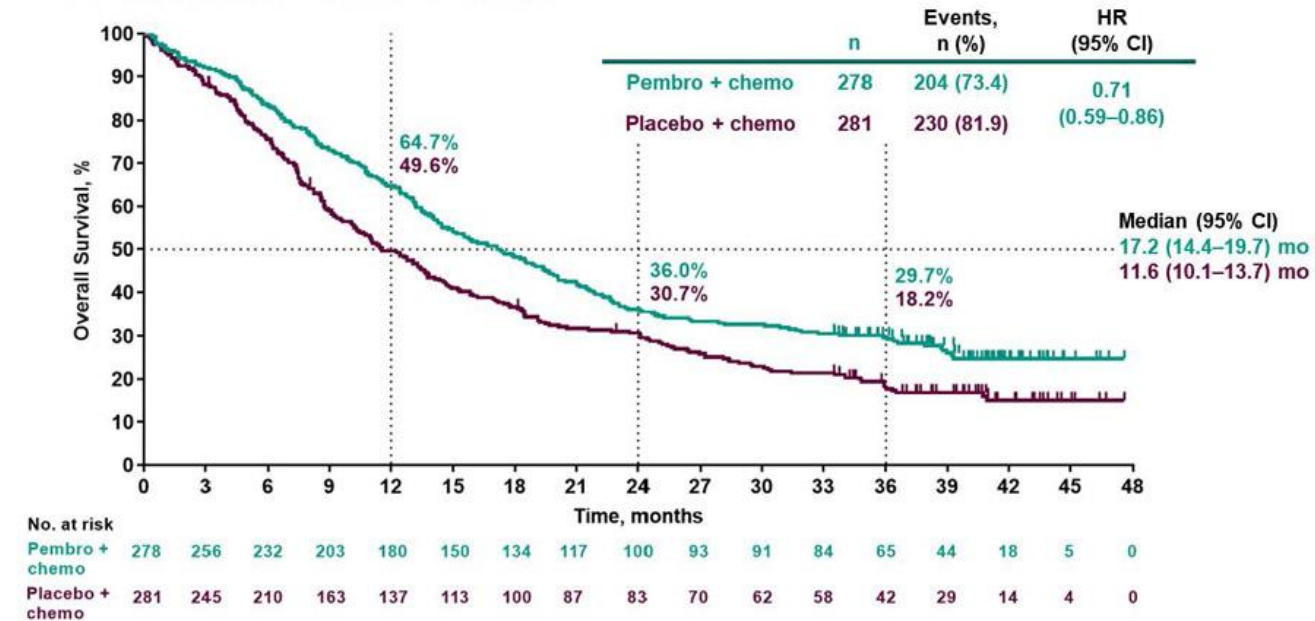
Przykład leczenia wielolekowego



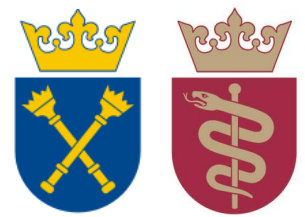


Immunochemioterapia raka płuca

Overall Survival^a



^aITT population.
Data cutoff date: Sep 30, 2020.



Wirusy onkolityczne

- Modyfikowanie odpowiedzi immunologicznej za pomocą genetycznie zmodyfikowanych wirusów
 - Promowanie prezentacji antygenów nowotworowych
 - Modyfikowanie środowiska immunologicznego guza
 - Modyfikowanie ekspresji cytokin prozapalnych
- Talimogene leherparepvec (T-VEC)
 - Atenuowany wirus HSV-1
 - Wprowadzona sekwencja kodująca dla GM-CSF
 - Podawany doustowo – promuje produkcję GM-CSF
 - Pobudza ogólnoustrojową reakcję immunologiczną i odpowiedź efektorowych limfocytów T

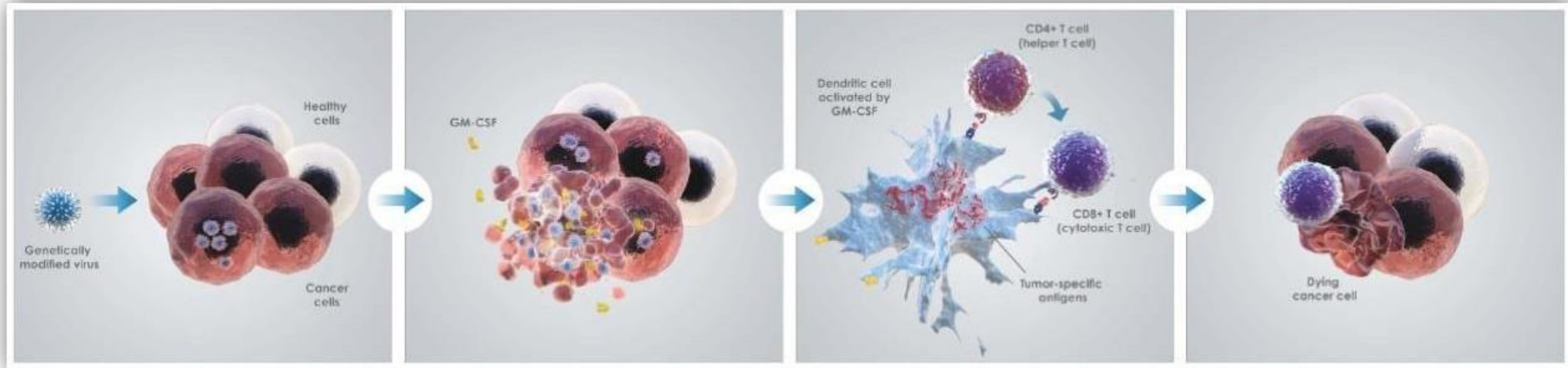
T-VEC NOWA STRATEGIA IMMUNOTERAPII

Selective viral replication
in tumor tissue

Tumor cells rupture for
an oncolytic effect

Systemic tumor-specific
immune response

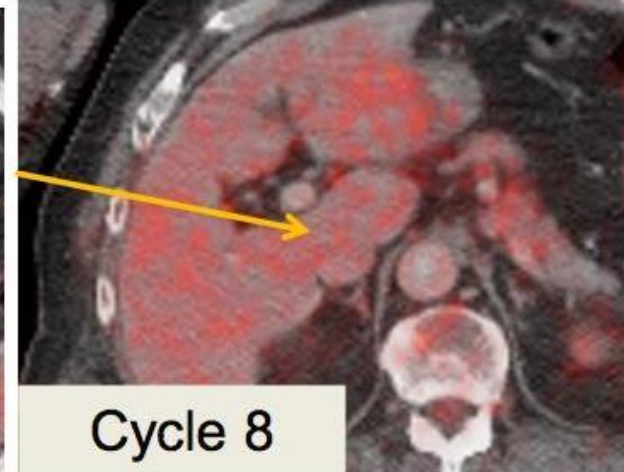
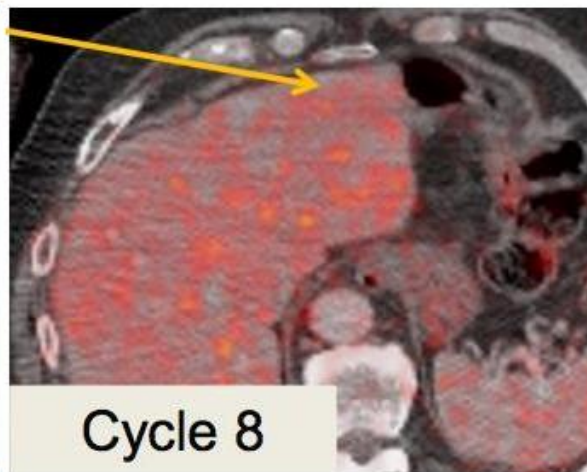
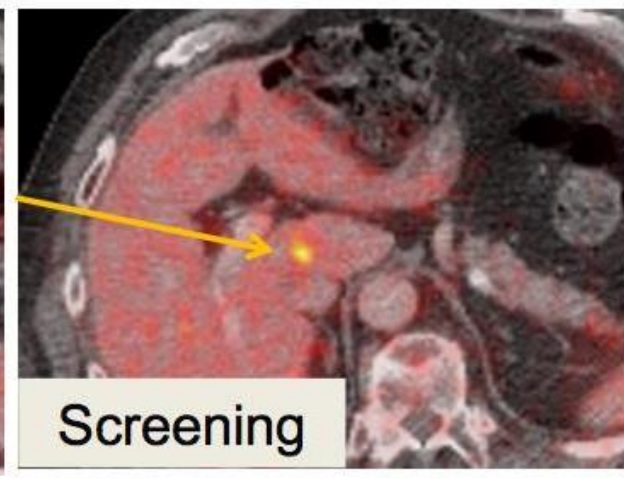
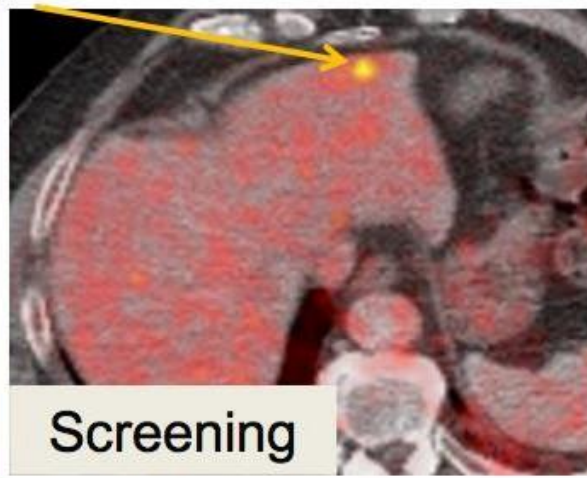
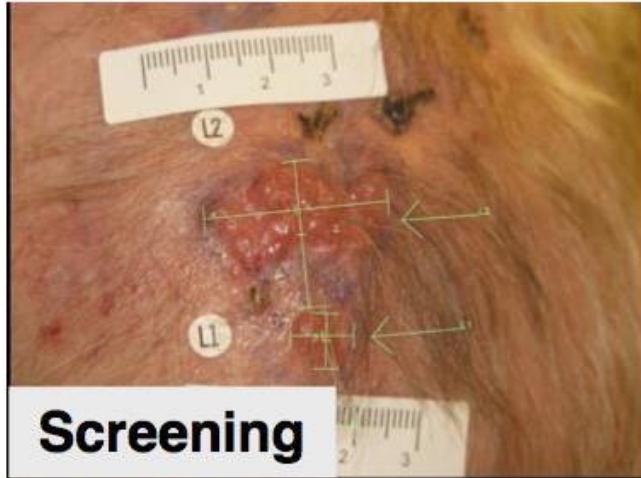
Death of distant
cancer cells



← Local Effect: Tumor Cell Lysis →

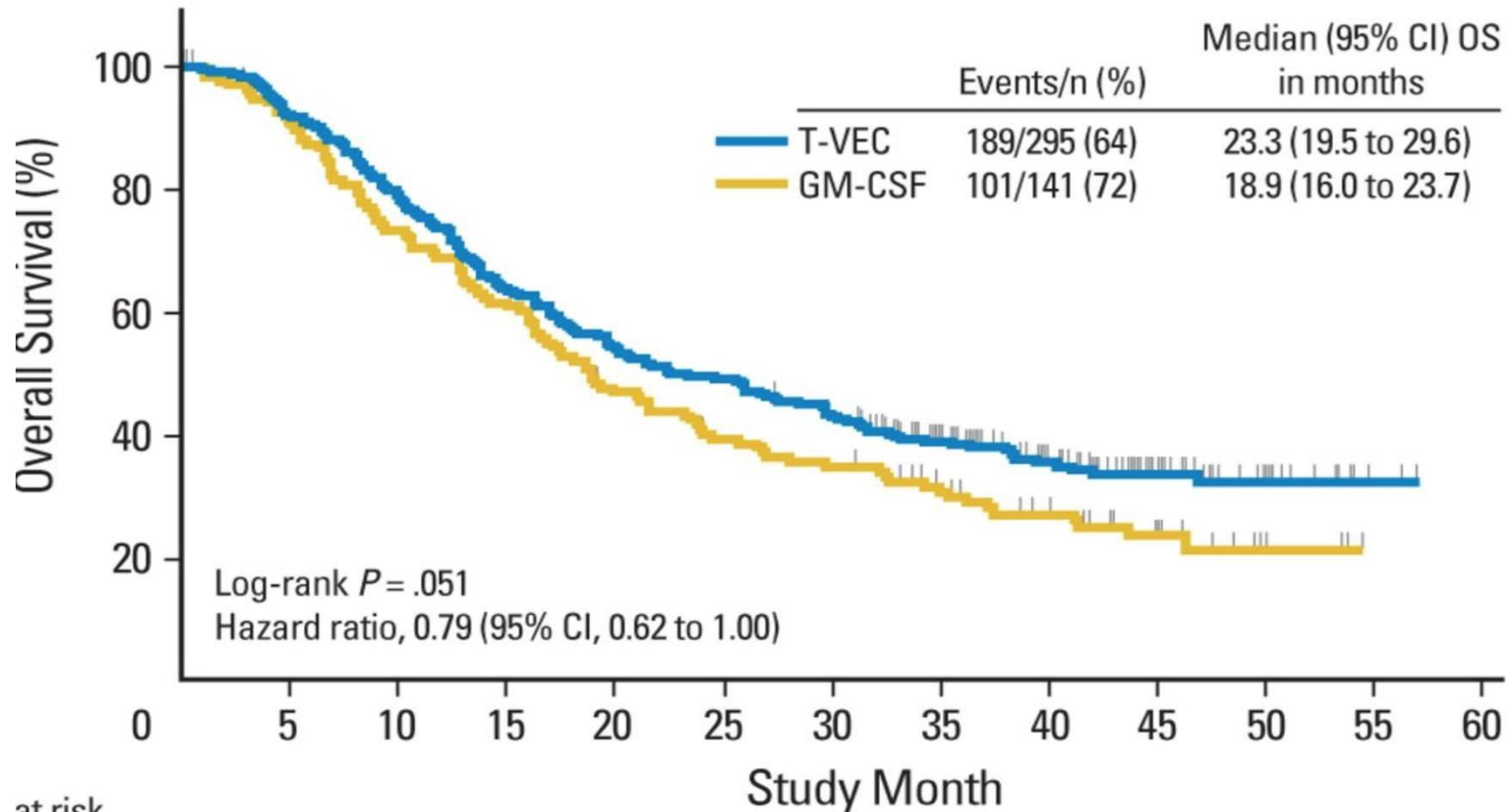
← Systemic Effect: Tumor-Specific Immune Response →

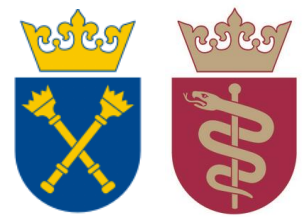
T-VEC



T-VEC vs GM-CSF

CZAS PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO





Dziękuję za uwagę