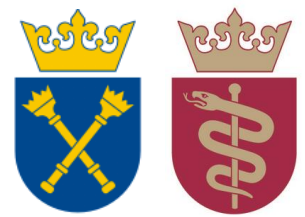


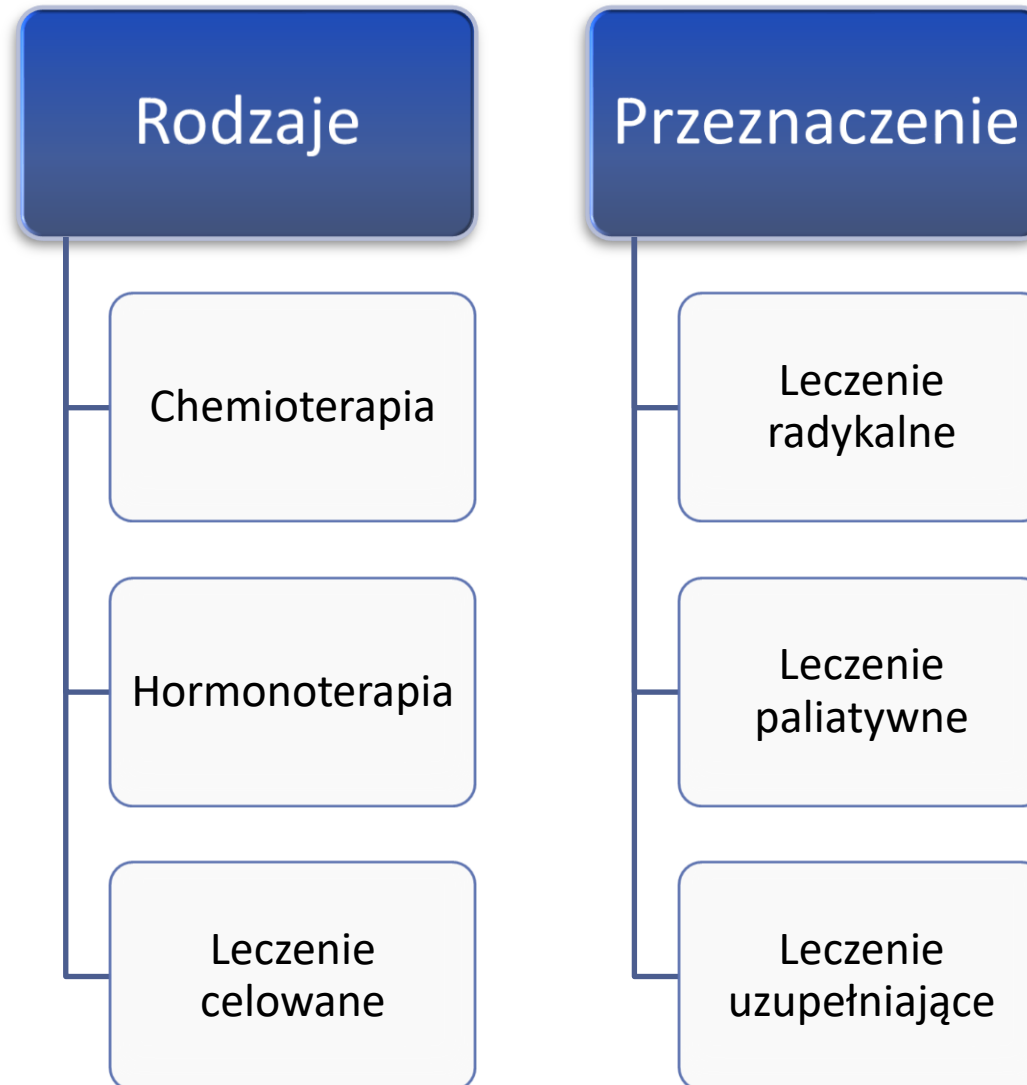


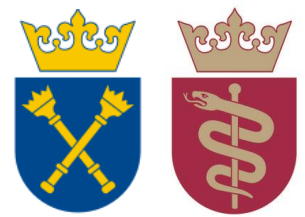
Leki przeciwnowotworowe

Dr n. med. Kamil Konopka



Podział



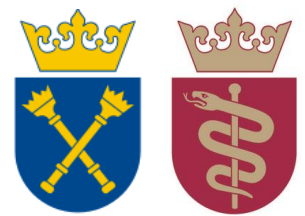


Przeznaczenie

- Leczenie radykalne
 - Rak jądra
 - Chemioterapia BEP (bleomycyna, cisplatyny, etopozyd) – 90% wyleczeń
 - Białaczki

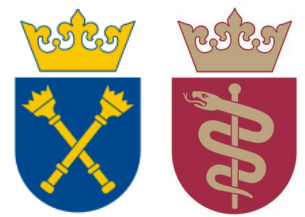
- Leczenie paliatywne
 - Rak trzustki
 - Chemioterapia FOLFIRINOX (irynotekan, oksaliplatyna, 5fluorouracyl) – 43% wzrost OS

- Leczenie uzupełniające
 - Rak jelita
 - Chemioterapia FOLFOX (oksalipiatyna, 5fluorouracyl) – 30-40% wzrost OS



Chemioterapia

Antymetaboly	Inhibitory topozomerazy	Alkilujące (+cisplatyna)	Uszkodzenie mikrotubul	Inne
5 fluorouracyl	Irynotekan	Cisplatyna	Paclitaxel	Eribulina
Metotreksat	Topotekan	Oksaliplatyna	Docetaksel	Mitotan
Kladrybina	Etopozyd	Cyklofosfamid	Vinorelbina	Palbocyklib
Gemcytabina	Doksorubicyna	Mitomycyna	Vinkrystyna	Olaparib
Kapecytabina	Doksorubicyna liposomalna	Bleomycyna	Cabazytaksel	Bortezomib

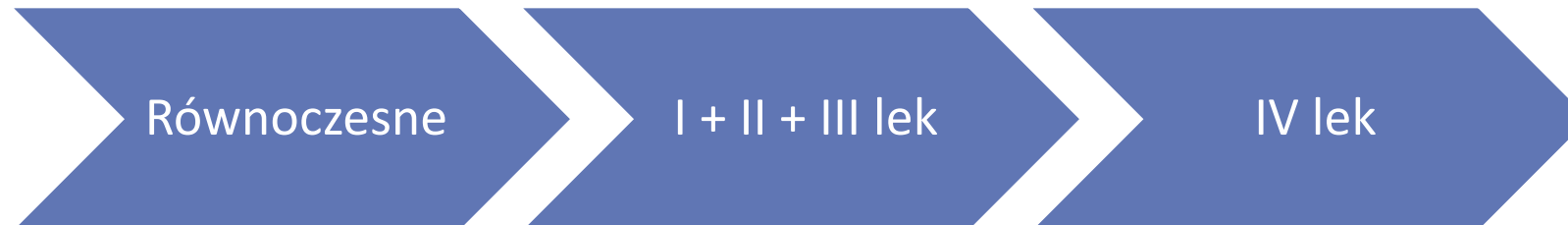


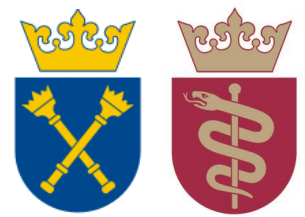
Chemioterapia

- Mechanizm działania
 - Nieswoisty
 - Uszkodzenie dzielących się komórek
 - Jelita
 - Szpik kostny
 - Gonady
- Swoisty
 - Docetaksel – uszkodzenie mikrotubul, które transportują testosteron do jądra



Zasady podawania chemioterapii



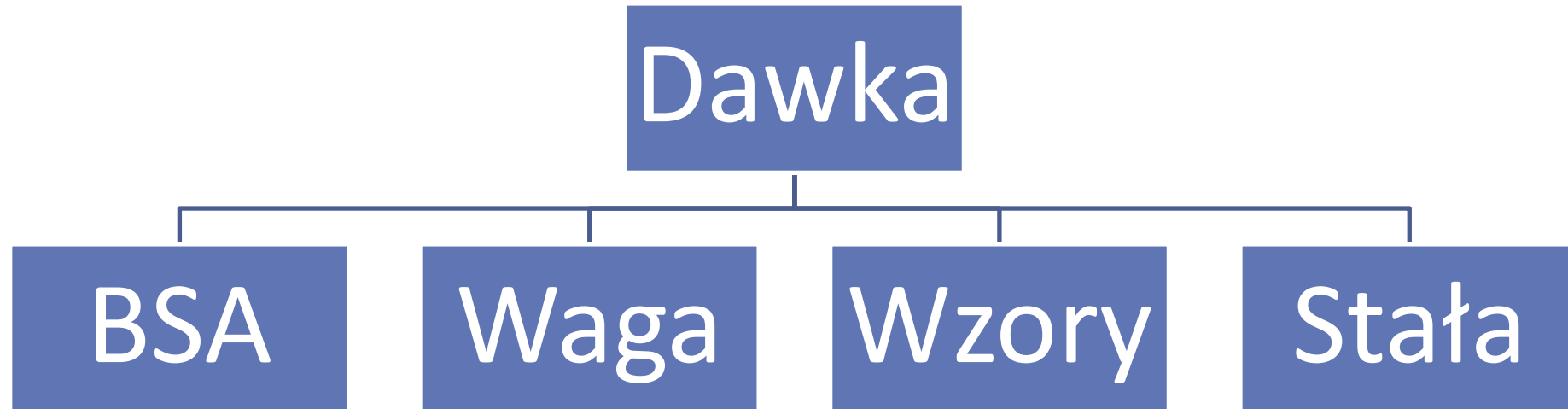


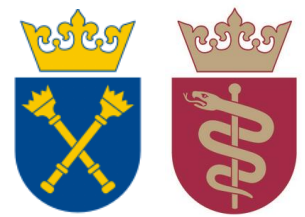
Toksyczność chemioterapii

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



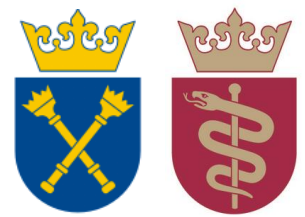
Dawkowanie



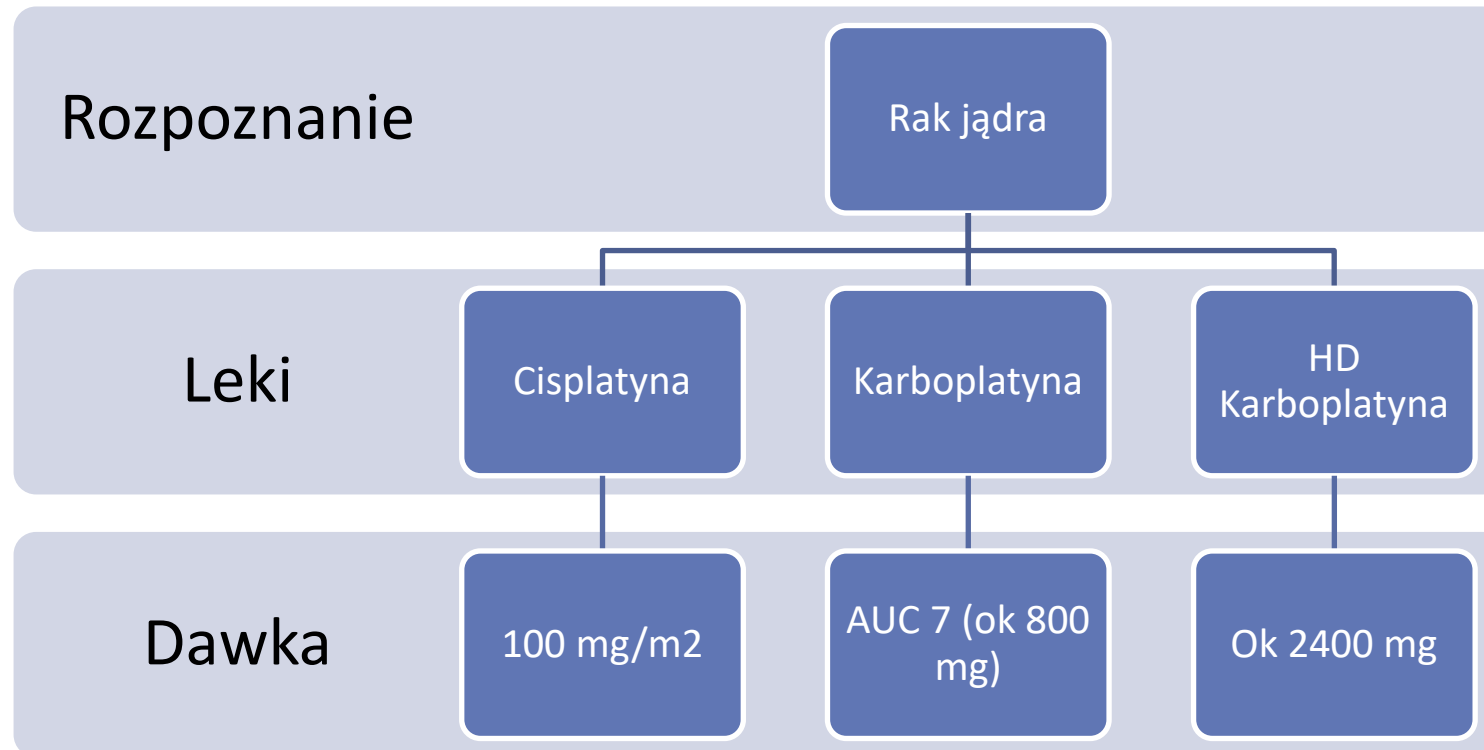


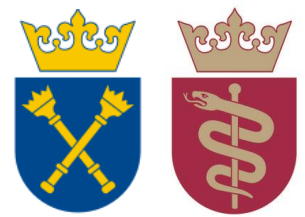
Dawkowanie

- **BSA** Dubois [m²] = 0,007184 x wzrost [cm]^{0,725} x masa ciała [kg]^{0,425}
- Wzór Calverta = AUC * (GFR + 25)

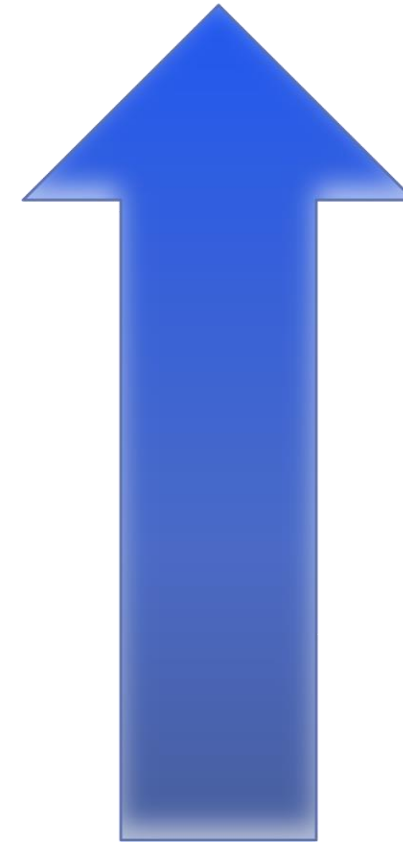
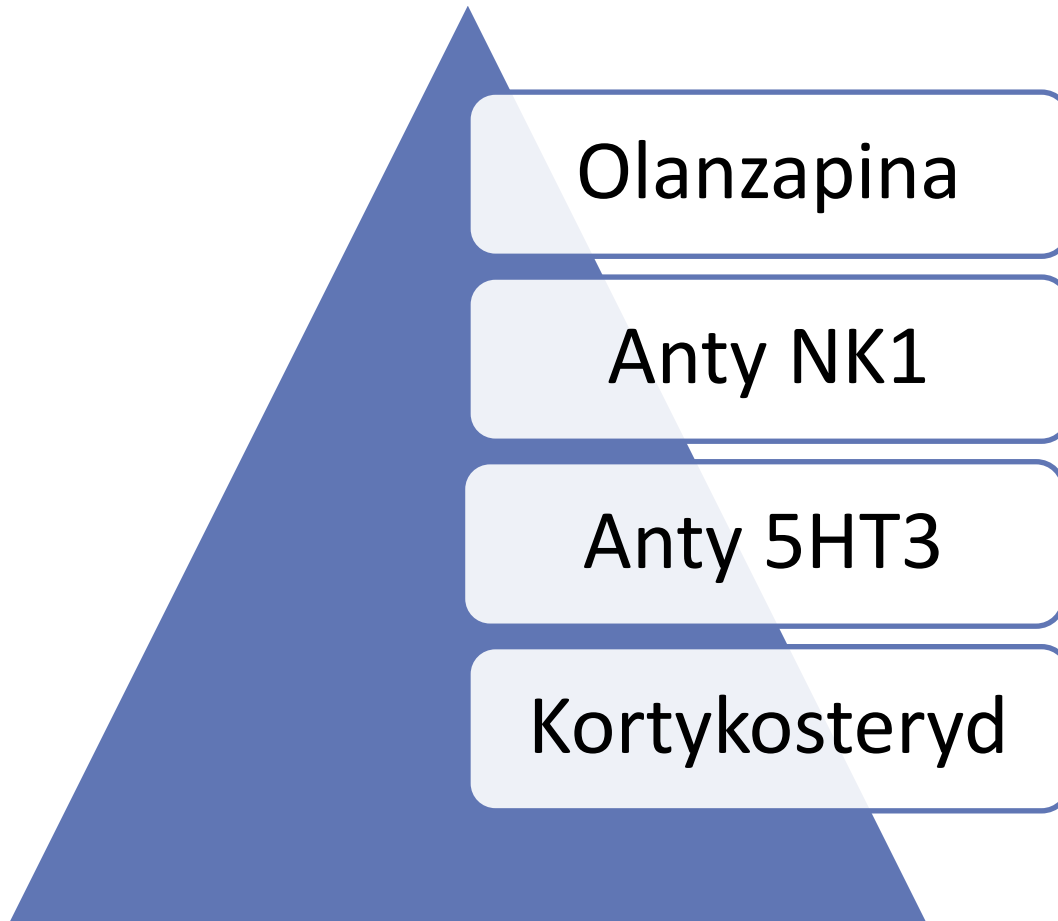


Toksyczność limitująca dawkę



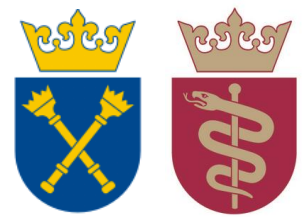


Profilaktyka przeciwwymiotna



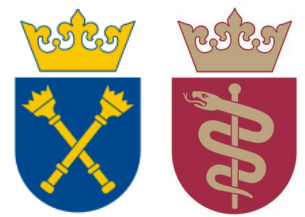
R
Y
Z
Y
K
O

W
Y
M
I
O
T
Ó
W



Profilaktyka przeciwwymiotna

- Wymioty wczesne
- Wymioty opóźnione
- Wymioty wyprzedzające



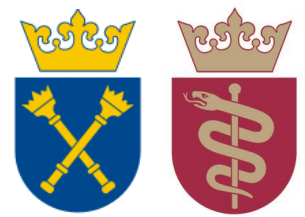
Profilaktyka przeciwwymiotna

- Schematy z ryzykiem wymiotów >90%
 - Cisplatyna
 - AC (doksorubicyna + cyklofosfamid)
- Toksyczność limitująca dawkę
 - Dodanie deksametazonu – poprawa do 30%
 - Dodanie ondansetronu – poprawa do 52%
 - Dodanie aprepitantu – poprawa do 70%
 - Dodanie olanzapiny – poprawa do 90%



Profilaktyka infekcji

- Gorączka neutropeniczna
 - Gorączka >38 st C utrzymująca się przez godzinę lub $>38,3$ stopnia przy poziomie neutrofilii poniżej 500 / μ l lub poniżej 1000 / μ l, jeżeli przewidywany jest dalszy spadek
 - Bezpośrednie zagrożenie życia
 - Ok 50% wynika z infekcji/sepsy bakteryjnej
 - Śmiertelność 5-15%
- Leczenie
 - Antybiotyk szerokospektralny do 1h od rozpoznania
- Profilaktyka
 - Czynniki wzrostu granulocytów



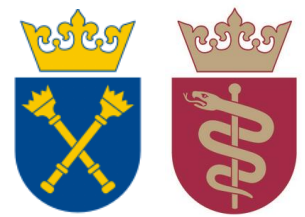
Profilaktyka

- Nefrotoksyczność
 - Intensywne nawodnienie
- Alopecja
 - Czepek chłodzący
- Ostra biegunka wywołana przez irynotekan
 - Atropina
- Kardiotoksyczność
 - Ograniczenie dawki życiowej doksorubicyny i kontrole w echo serca



Schemat chemioterapii

Lek	Dawka
Aprepitant (antyHT1)	125
Olanzapina	5
Ondansetron	8
Dexamethason	12
1000 ml 0,9%NaCl + 20 mqKCl + 2g MgSO4	
Cisplatyna	184
500 ml PWE	



Zalecenia indywidualne

Lek	Zalecenie
Cisplatyna	nawodnienie
Ifosfamid	Nawodnienie + mesna
Paclitaksel	Sterydoterapia + leki przeciwhistamin owe
Docetaksel	Sterydoterapia
Etopozyd	Powolny wlew
Doksorubicyna	Szybki wlew

Wynaczynnienie

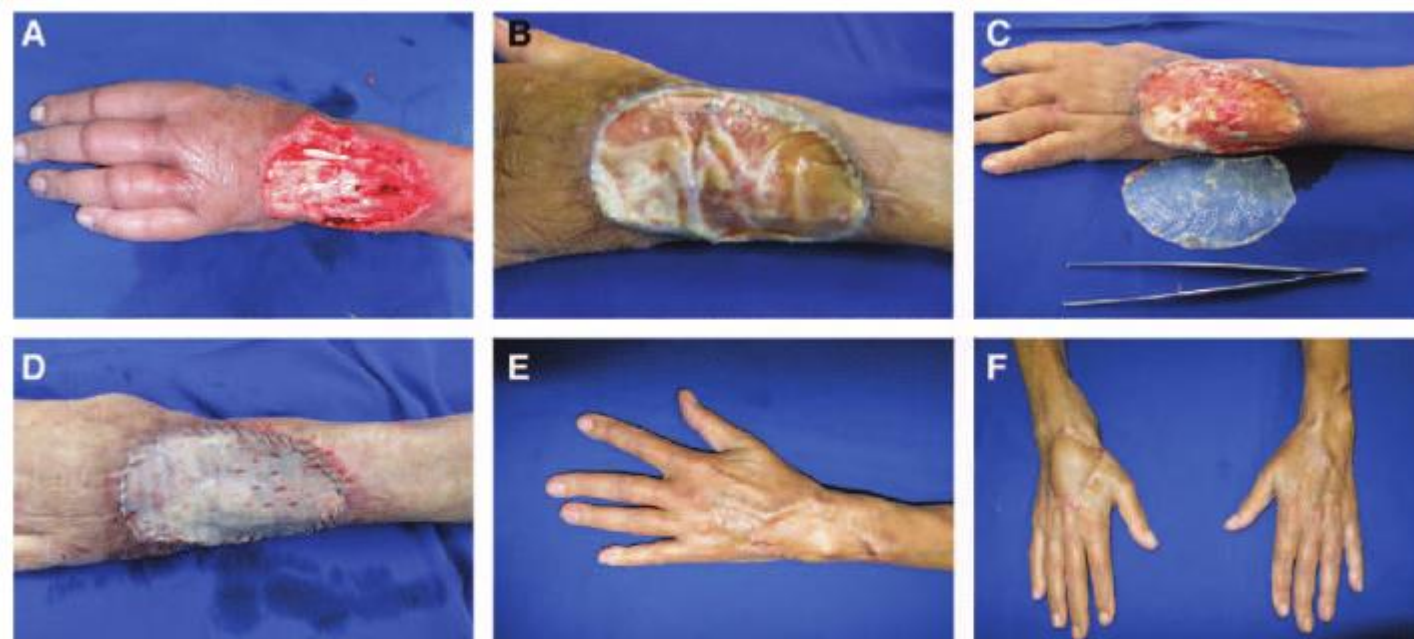
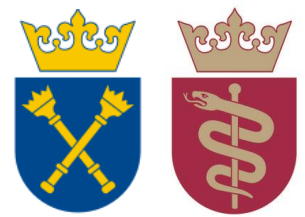


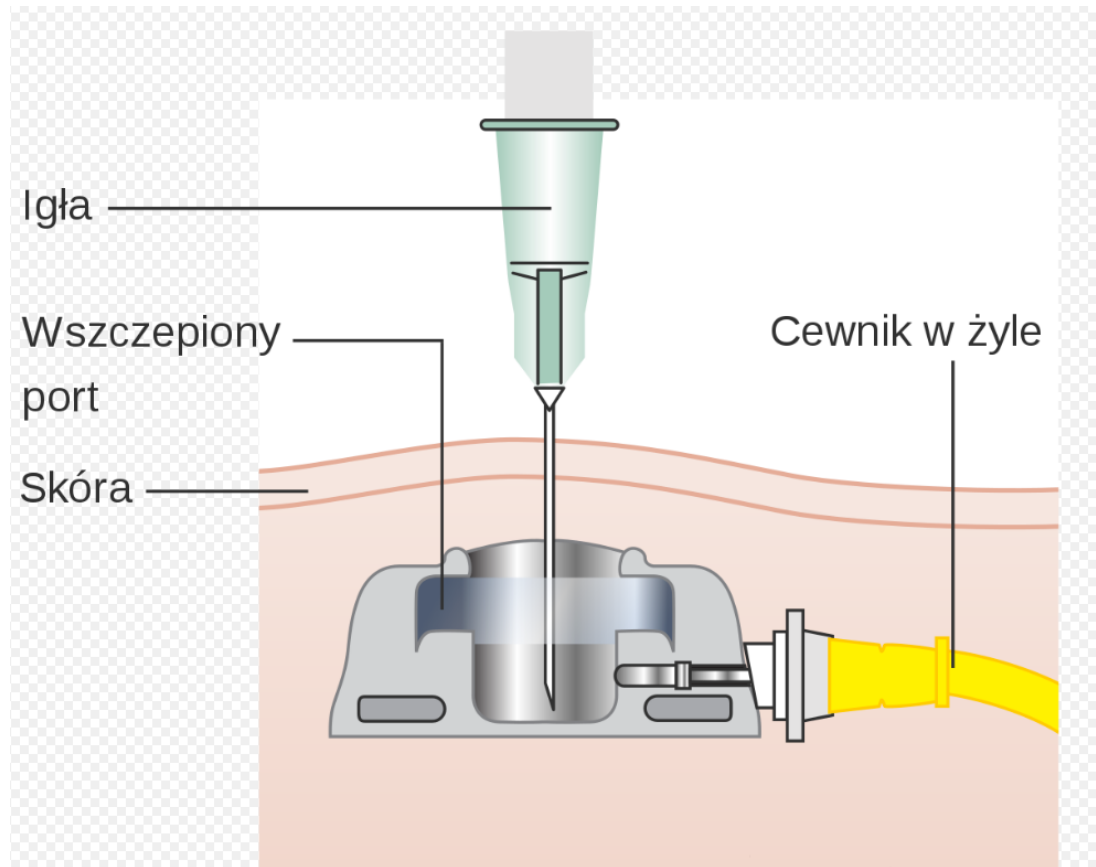
Fig. 1. A female patient, 63 years old, with chemotherapy extravasation in bilateral dorsal hands and wrists. A, Fresh wound after debridement. B, Vascularized dermal template (12 days postoperative). C, Silicone removal and dermal template integrated. D, Meshed thin skin graft. E, Result at 12 months postoperatively. F, Comparison between the right (cutaneous flap) and left (template + graft) at 12 months postoperatively.



Wynaczynnienie

- Właściwe podawanie chemioterapii
- Edukacja pacjenta
- Odciągnięcie wynaczynionego cytostatyku
- Okłady ciepłe/zimne
- Dodatkowo : antidota (DSMA, tiosiarczan sodu)

Port naczyniowy



Infuzory



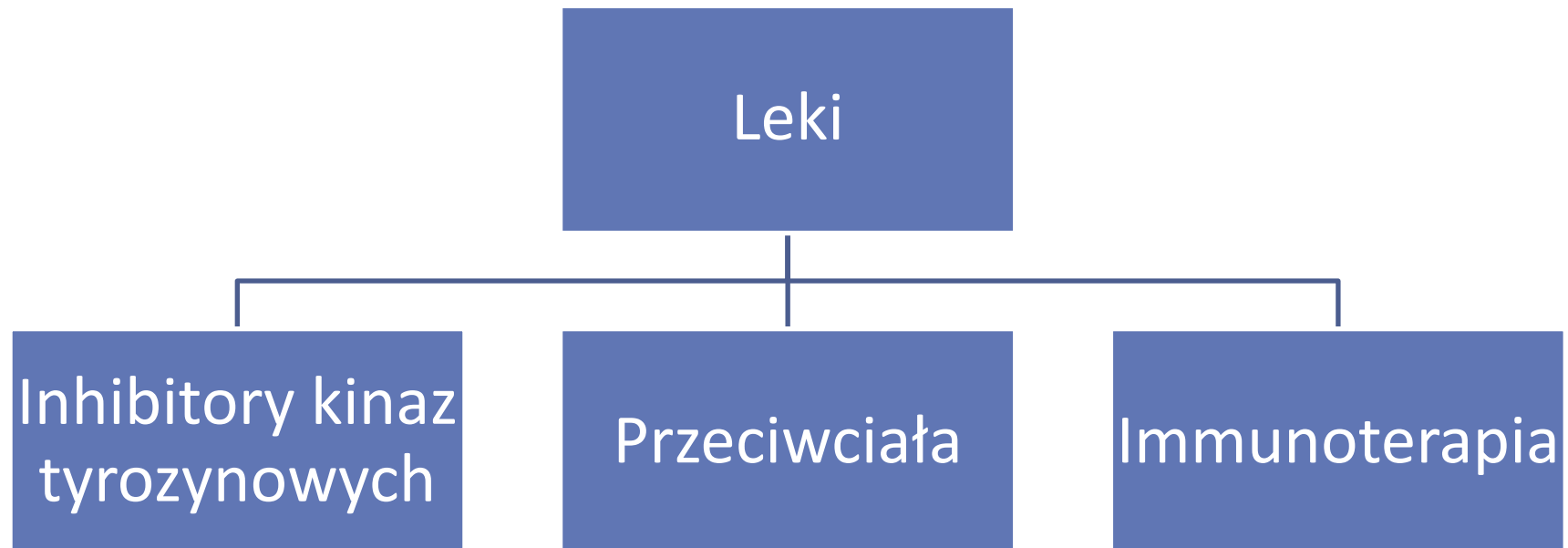
FOLFusor/INFusor tak to działa:

FOLFusor/INFusor posiada elastyczny balon zawierający lek. Rozciąganie się tego elastycznego materiału wywiera stałe ciśnienie na zawarty w nim płyn. Ciśnienie to (ryc. 1, str. 15 przedstawione za pomocą strzałek) tłoczy płynny lek ze zbiornika (= balonu) do drenu.

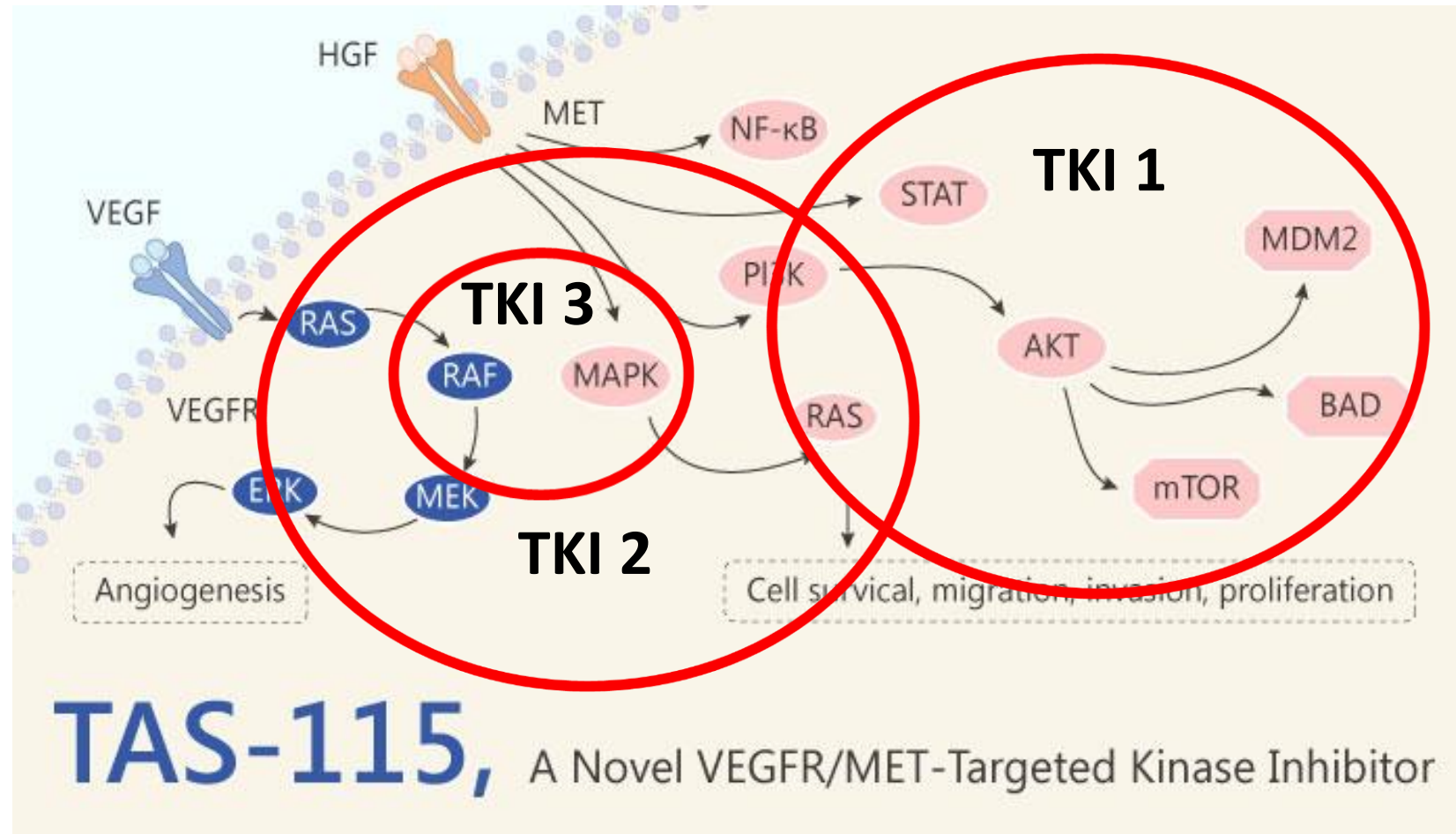
Na końcu drenu umieszczony jest regulator przepływu, który określa objętość przepływu (ml/h) a tym samym szybkość podaży infuzji.



Leczenie celowane



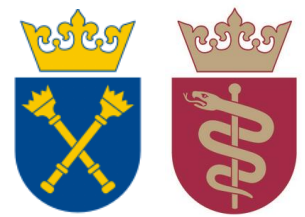
Inhibitory kinaz tyrozynowych





Inhibitory kinaz tyrozynowych

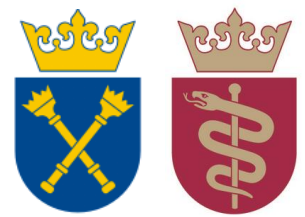
- Anty VEGF
 - Sunitynib, pazopanib, sorafenib, kabozantynib
- Anty EGFR
 - Erlotynib, Gefitynib, Ozymertynib
- Her2
 - Lapatynib
- ALK
 - Alektynib, brygantynib, kryzotynib
- BRAF
 - Wemurafenib



Inhibitory kinaz tyrozynowych

- Erlotynib
 - Wysypka, biegunka, zmęczenie, utrata włosów, perforacja przewodu pokarmowego, śródmiąższowe zapalenie płuc
- Kabozantynib
 - Perforacje przewodu pokarmowego, hipokalcemia, nadciśnienie, zmęczenie
- Sunitynib
 - Nadciśnienie, zespół ręka-stopą, zakrzepice, nudności

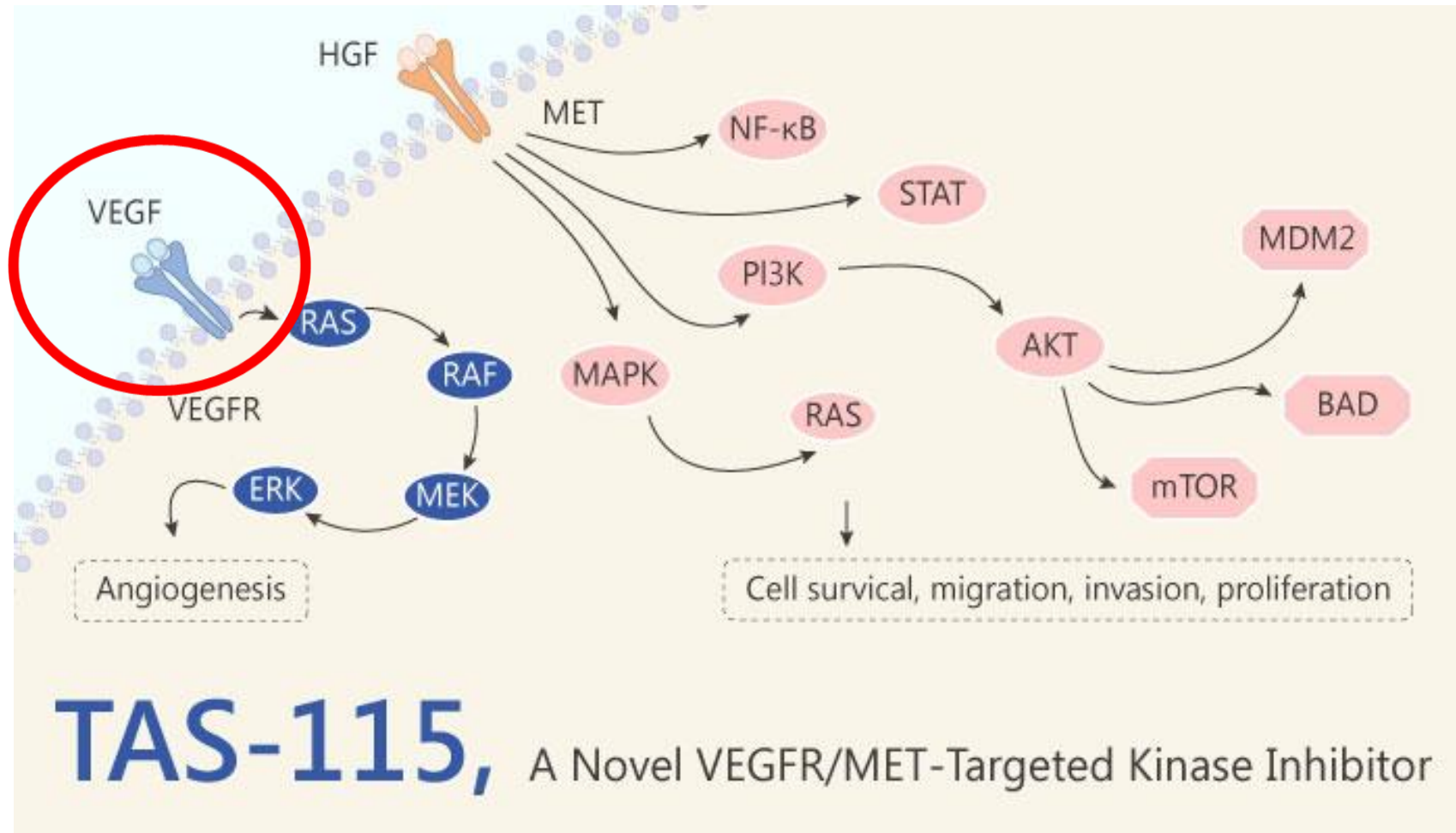
50% mniej powikłań niż chemioterapia

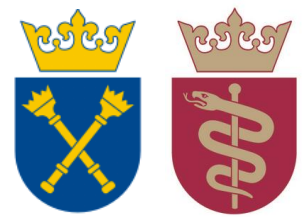


Schemat TKI

Lek	Dawka
Sunitynib 50 mg 4/2 p.o.	

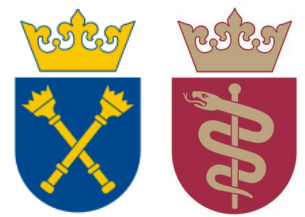
Przeciwciała monoklonalne





Przeciwciała monoklonalne

- Anty VEGF
 - Bewacizumab
- Anty EGFR
 - Cetuximab, panitumumab
- Pułapki dla VEGF
 - Aflibercept
- RANK
 - Denosumab



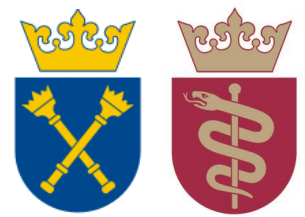
Przeciwciała monoklonalne

- Cetuximab
 - Wysypka acne-like, paronychia, wzrost rzęs
- Bewacizumab
 - Wzrost ciśnienia, udary, perforacje jelit

Ryzyko wstrząsu anafilaktycznego

Wysypka acne-like





CTCAE

- G1-2 łagodna
- G3-4 ciężka
- G5 zgon

Jejunal ulcer					
	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, erosive lesion on the mucosal surface of the jejunum.					
Navigational Note: -					
Lip pain					
	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort of the lip.					
Navigational Note: -					
Lower gastrointestinal hemorrhage					
	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; intervention indicated	Transfusion indicated; invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the lower gastrointestinal tract (small intestine, large intestine, and anus).					
Navigational Note: -					
Malabsorption					
	-	Altered diet; oral intervention indicated	Inability to aliment adequately; TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inadequate absorption of nutrients in the small intestine. Symptoms include abdominal marked discomfort, bloating and diarrhea.					
Navigational Note: -					



Leczenie wysypki

G0

- Nawilżanie skóry
- Kremy z filtrem SPF

G1

- Klindamycyna i hydrokortyzon w maści

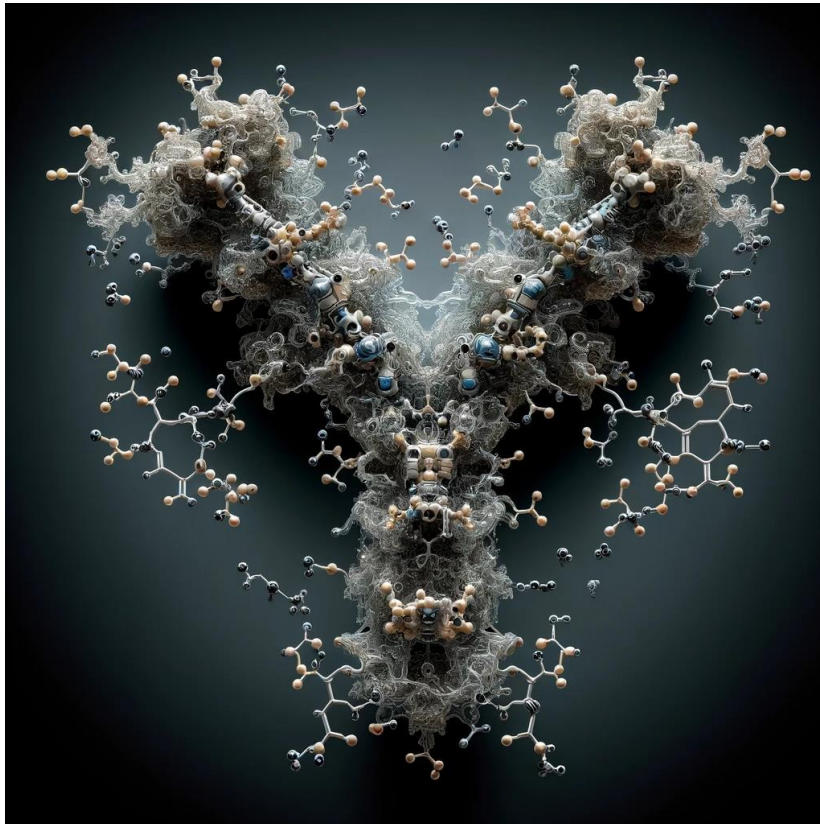
G2

- Doksycyklina p.o.

G3/4

- Prednizon p.o.
- Izotretionina

ADC



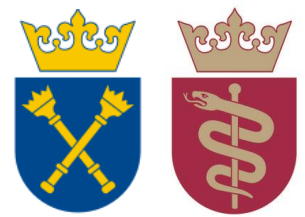
Zauberkugel

magiczny pocisk, który dostarcza chemioterapię idealnie do środka komórek nowotworów

Przeciwciała monoklonalne



- Cetuximab
 - Łączenie się receptorem dla EGFR
 - Blokada proliferacji
- Duża dokładność
- Umiarkowany efekt (cytotoksyczny)

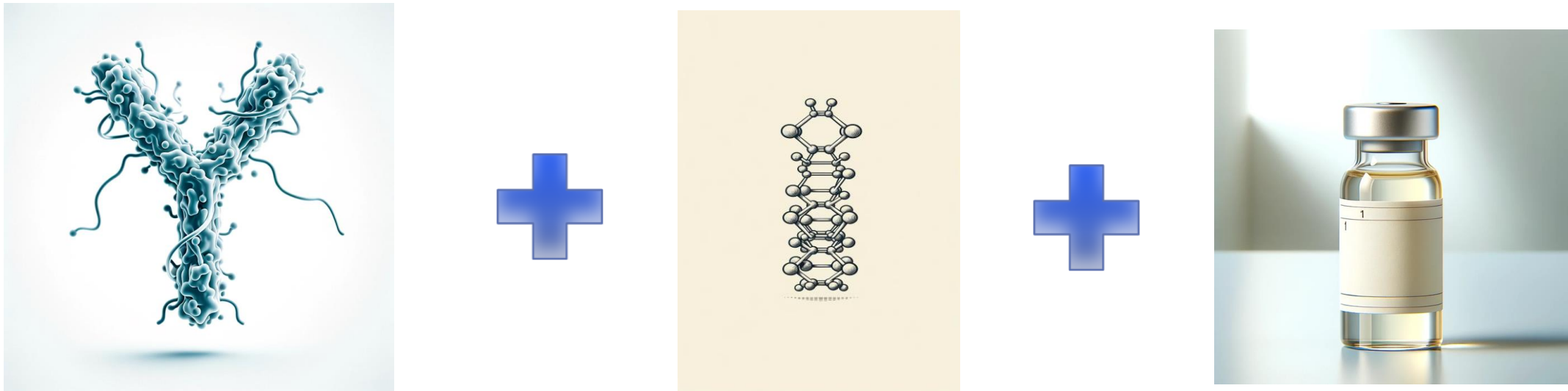


Chemioterapia



- Irynotekan
 - Inhibitor topoizomerazy
 - Blokada replikacji/transkrypcji
- Minimalna dokładność
- Silny efekt (cytotoksyczny)

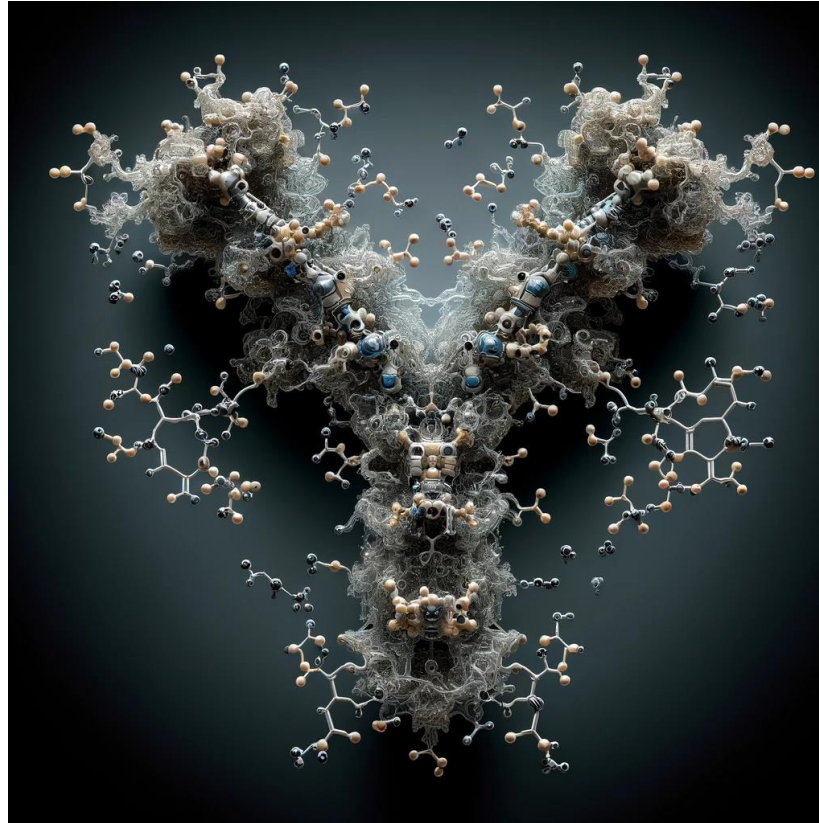
Koniugat przeciwciało-lek (ADC)



- Połączenie najlepszych i najgorszych cech

ADC

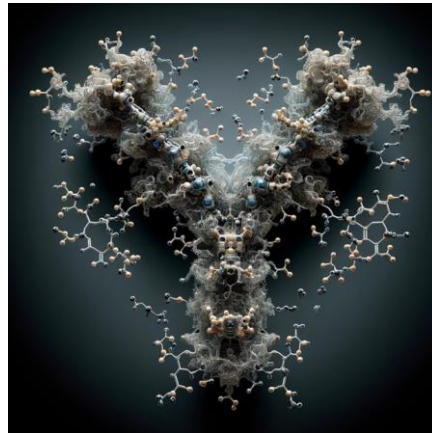
- Przeciwciało
 - Dokładność do każdego receptora
 - Interakcje z układem odpornościowym



- Chemioterapia
 - Zniszczenie każdej proliferującej komórki

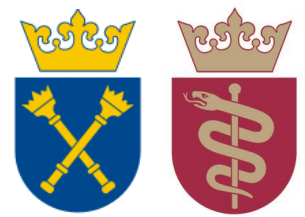
Toksyczność

- On-target
 - Przyłączenia się ADC do zdrowej tkanki
 - 10% toksyczności



- Off-target
 - Przedwczesne uwolnienie się cytostatyku
 - Toksyczność niezależna od celu przeciwciała
 - 90% toksyczności
 - Wyższa skuteczność

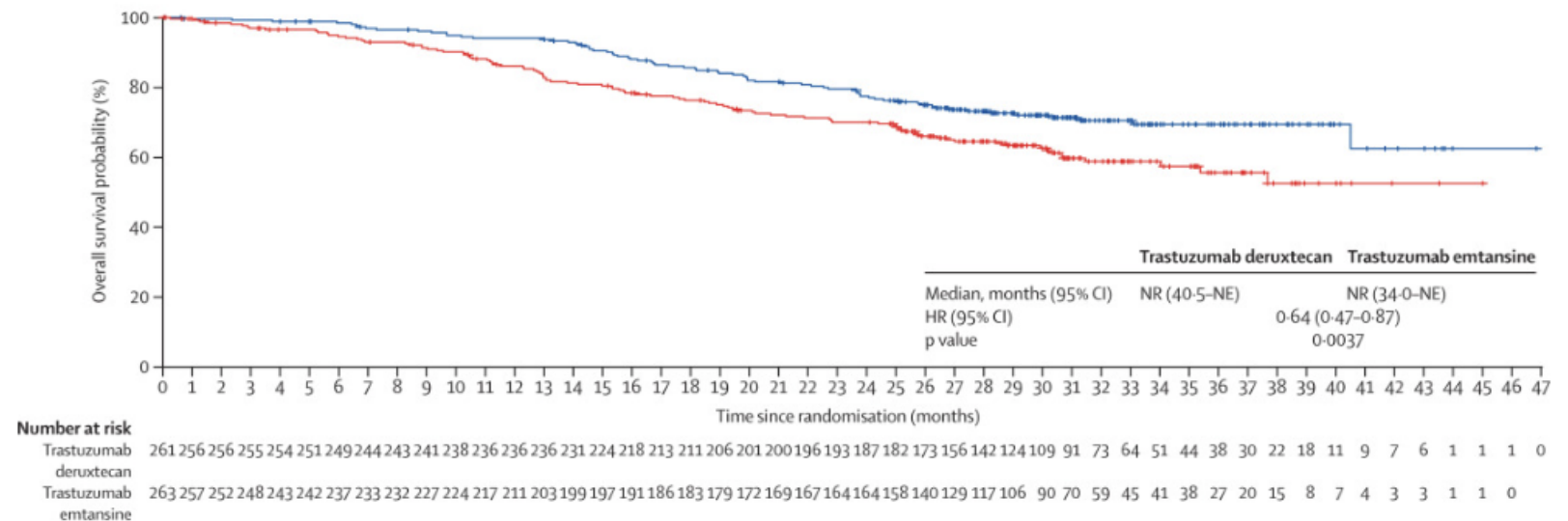
- 0,1% podanego leku trafia do komórek nowotworu



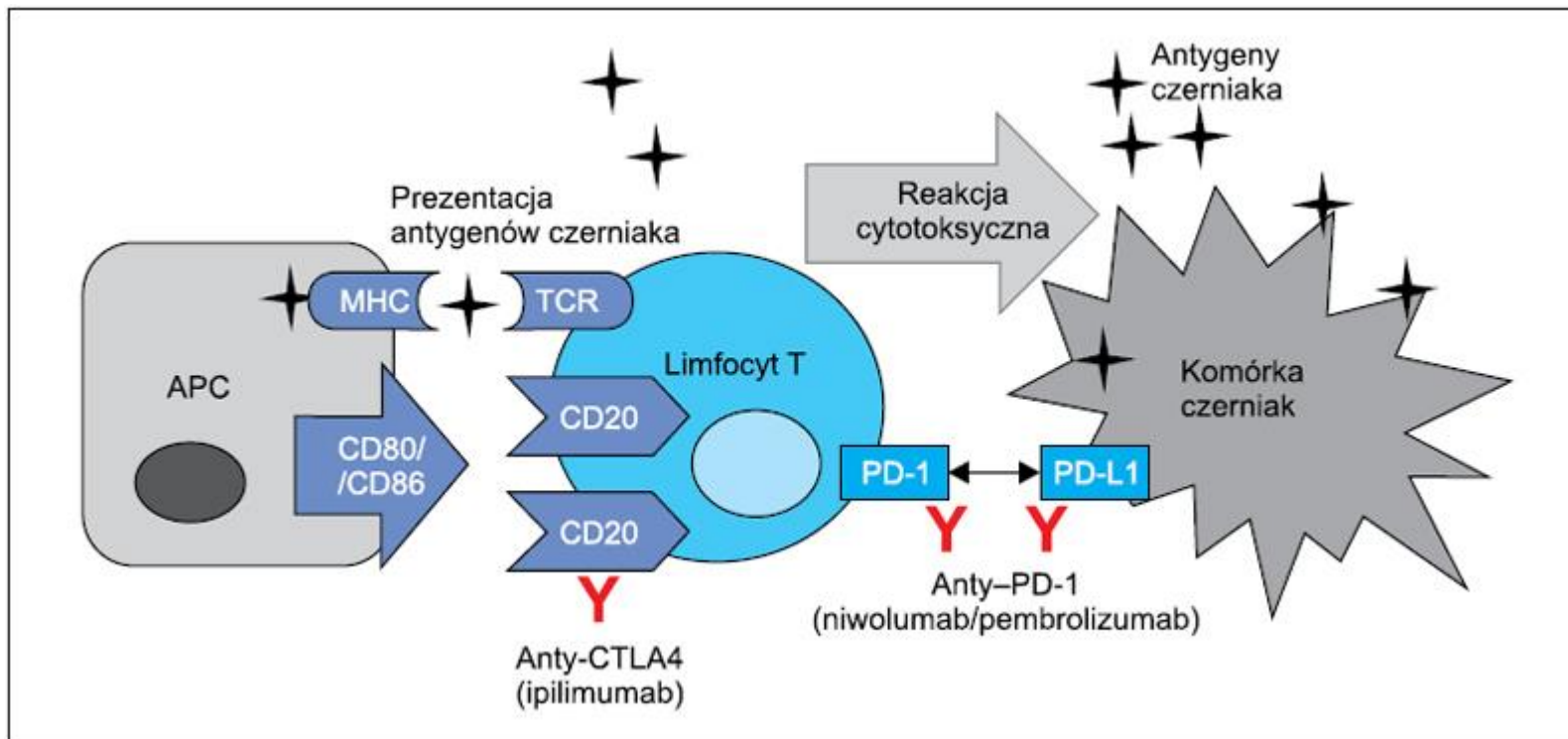
Skuteczność ADC

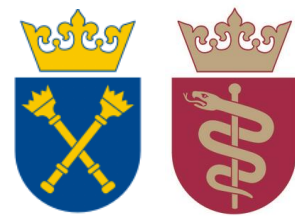
Trastuzumab deruxtecan

- Humanizowane przeciwciała anty-HER połączone derukstekanem (inhibitor topoizomerazy I)
- Rak piersi HER2+
- Badanie DESTINY-Breast03
 - Wzrost PFS o 70%
 - Wzrost OS o 40%

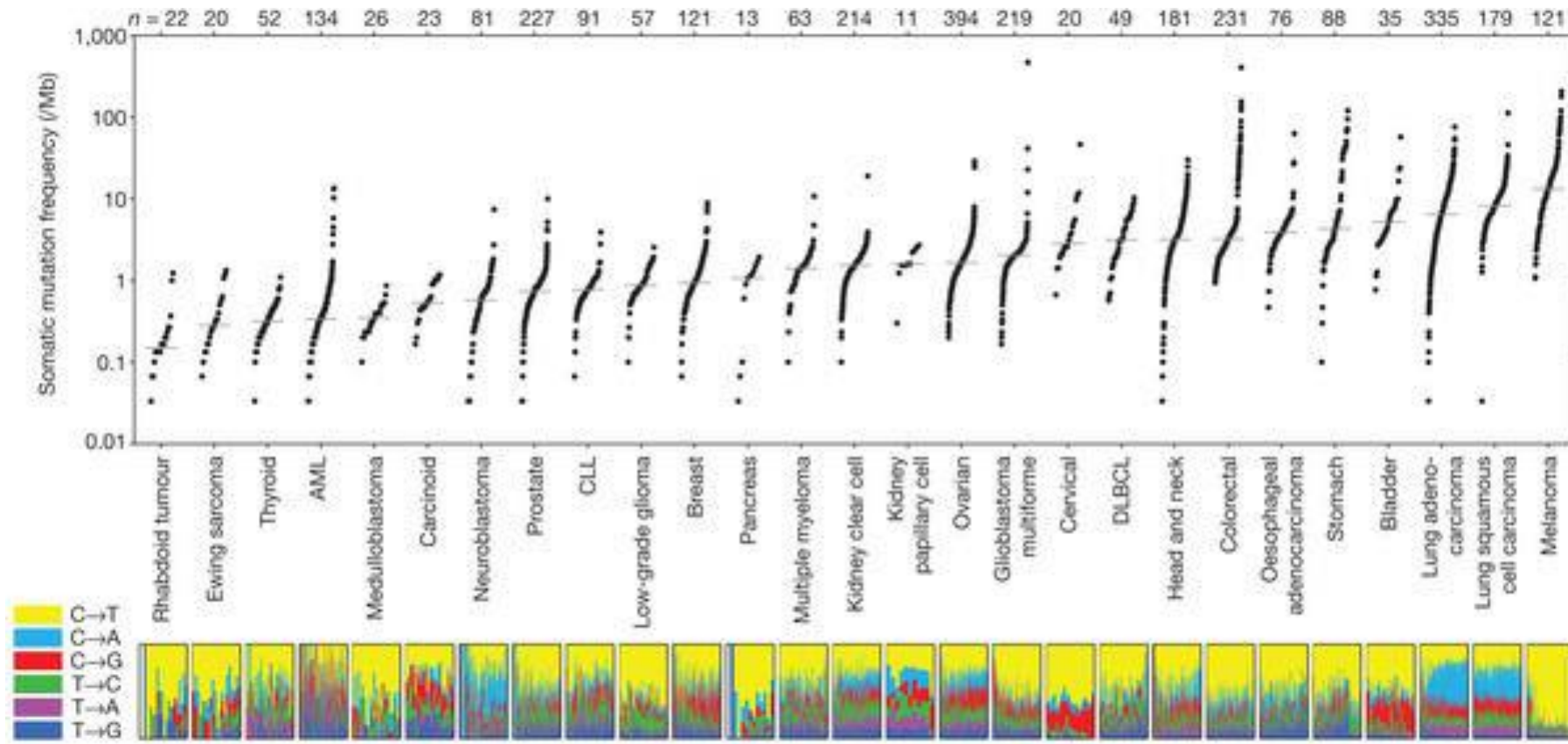


Immunoterapia



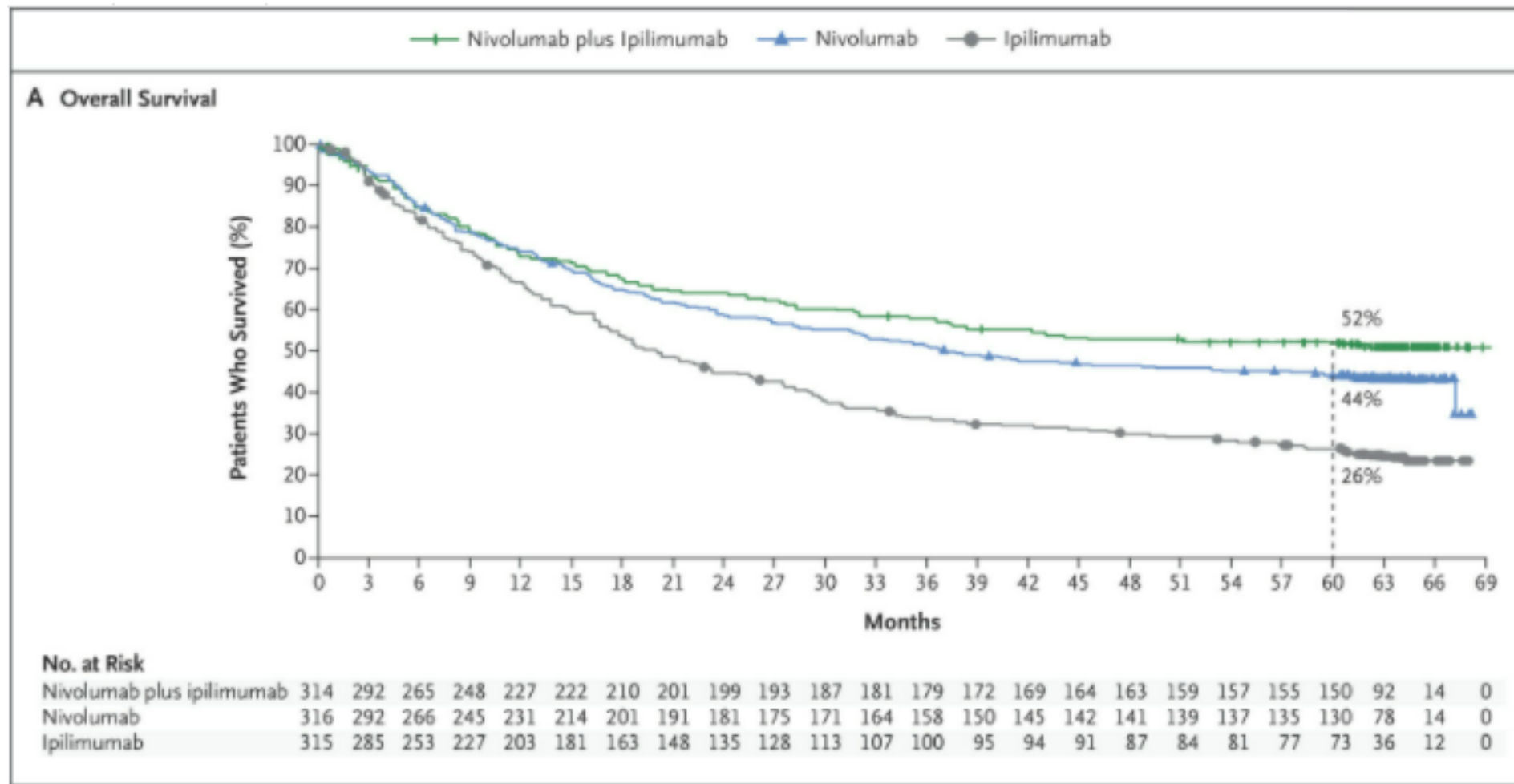


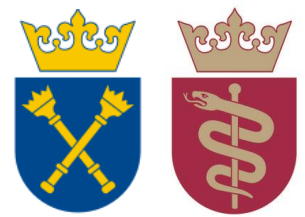
Immunoterapia





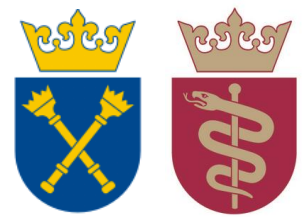
Immunoterapia





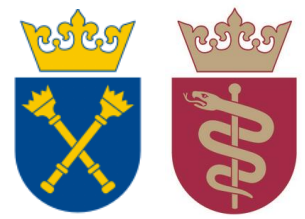
Schemat immunoterapii

Lek	Dawka
Niwolumab	480 mg i.v. q4w



Immunoterapia powikłania

- Reakcje autoimmunologiczne
 - Wysypka
 - Biegunka/zapalenie jelit
 - Duszność/pneumonitis
 - Zapalenie mięśnia sercowego
 - Zapalenia tarczycy/niewydolność tarczycy
 - Zapalenie przysadki



Immunoterapia powikłania

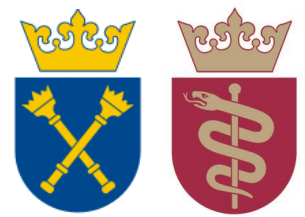
1. Diagnostyka różnicowa
 - I. Wykluczenie innej przyczyny (infekcja, progresja)
2. Sterydoterapia
 1. Prednizon 0,5-2 mg/kg
3. Infliksimab lub mykofenolan mofetylu.



Pneumonitis

- G1
 - Rozważ wstrzymanie immunoterapii
 - Oceń ponownie po 1-2 tygodniach
 - Rozważ TK z kontrastem

- G2
 - Wstrzymaj immunoterapię
 - Skonsultuj pulmonologicznie
 - Diagnostyka minimalnie inwazyjna
 - Wymaz z nosa w kierunku wirusów
 - Posiew płwociny
 - TK



Pneumonitis

- G3/4
 - Permanentnie zakończ immunoterapię
 - Hospitalizacja
 - Konsultacja pulmonologiczna i lekarza chorób zakaźnych
 - Diagnostyka mało inwazyjna
 - Diagnostyka inwazyjna
 - Bronchoskopia + BAL
 - Rozważ antybiotykoterapię



- Dziękuję za uwagę