

Αιματολογική τοξικότητα στον καρκινοπαθή

Σταμάτης Καρακατσάνης, MD, MSc
Αιματολόγος

Διάγραμμα παρουσίας

- * παρουσίαση περιστατικού
- * οξεία αιματολογική τοξικότητα
 - * χημειοθεραπεία (ΧΜΘ, γενικό μέρος)
 - * ΧΜΘ (ειδικό μέρος)
 - * ακτινοθεραπεία (Α/Θ)
- * όψιμη αιματολογική τοξικότητα
- * αντιμετώπιση

Ασθενής

- * άνδρας 52 χρονών, Καυκάσιος, φυσιολογικού σωματικού βάρους και ύψους
- * πρώην χρήστης ενδοφλέβιων ναρκωτικών, φορέας ηπατίτιδας C και πρόσφατη λήψη θεραπείας για ψώρα
- * καπνιστής (30 pack-years), δεν καταναλώνει αλκοόλ
- * το οικογενειακό ιστορικό είναι χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα
- * δεν αναφέρεται πρόσφατο ταξίδι

Αιτία εισόδου

*διερεύνηση δύσπνοιας προοδευτικά επιδεινούμενης με συνοδό απώλεια σωματικού βάρους (ΣΒ) και διόγκωση στην αριστερή υπερκλείδια χώρα

Παρούσα νόσος

- * η παρούσα νόσος άρχεται από εννιαμήνου με δύσπνοια προσπαθείας η οποία επιδεινωνόταν προοδευτικά
- * σε απεικονιστικό έλεγχο με CT θώρακος ανευρέθη λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου για την οποία υπεβλήθη σε βρογχοσκόπηση και EBUS (EndoBronchial UltraSound)-guided βιοψία λεμφαδενικών σταθμών
- * το αποτέλεσμα της βιοψίας ήταν μη διαγνωστικό οπότε και ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία (AP) υπερκλείδιου λεμφαδένα

Αρχική εκτίμηση- Ζωτικά σημεία

- * όψη πάσχοντος
- * καλά προσανατολισμένος στο χώρο και στο χρόνο
- * θερμοκρασία 37 °C
- * αρτηριακή πίεση 170/100 mm Hg
- * οι σφύξεις και οι αναπνοές του είναι 120 και 12 ανά λεπτό αντίστοιχα και
- * ο κορεσμός οξυγόνου ανέρχεται στο 88%

Κλινική εξέταση

- γενικευμένο, εφελκιδωποιημένο, συρρέον, κνησμώνδες κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα δέρματος
- φωτοφοβία
- φυσιολογική μορφολογία θώρακα επισκοπικά, υπερσαφής πνευμονικός ήχος κατά την επίκρουση και μουσικοί ρόγχοι αμφοτερόπλευρα
- ρυθμικοί καρδιακοί τόνοι, χωρίς ήχο τριβής ή φυσήματος και καρδιακή ώση χωρίς παρεκτόπιση της θέσης ψηλάφησής της
- δεν παρατηρήθηκε περιφερικό οίδημα ή διάταση των σφαγίτιδων φλεβών
- κοιλιακή χώρα συμμετρική χωρίς εμφανείς διογκώσεις, φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι, κοιλιά μαλθακή, ευπίεστη και ανώδυνη, χωρίς ηπατο- ή σπληνομεγαλία
- χωρίς ευαισθησία στην πλήξη των πλευροοσφυϊκών χωρών
- το ουροποιογεννητικό και το μυοσκελετικό σύστημα δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερα ευρήματα
- στην αριστερή υπερκλείδια χώρα ψηλαφάται block διογκωμένων λεμφαδένων, ανώδυνο, ενώ ψηλαφάται και ένας μικρότερος, υπόσκληρος λεμφαδένας στη δεξιά υπερκλείδια χώρα, αψηλάφητοι μασχαλιαίοι και βουβωνικοί λεμφαδένες

Διαφορική διάγνωση

* φλεγμονώδη αίτια

- * συστηματική λοίμωξη (κυρίως ιογενή αίτια, π.χ. EBV, CMV, HIV και άλλες ιογενείς λοιμώξεις)
- * αυτοάνοσα νοσήματα, π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), μικτή νόσος του συνδετικού ιστού

* κοκκιωματώδεις νόσοι

- * λοιμώδεις, π.χ. Tb
- * μη λοιμώδεις, π.χ. σαρκοείδωση

* κακοήθη νοσήματα

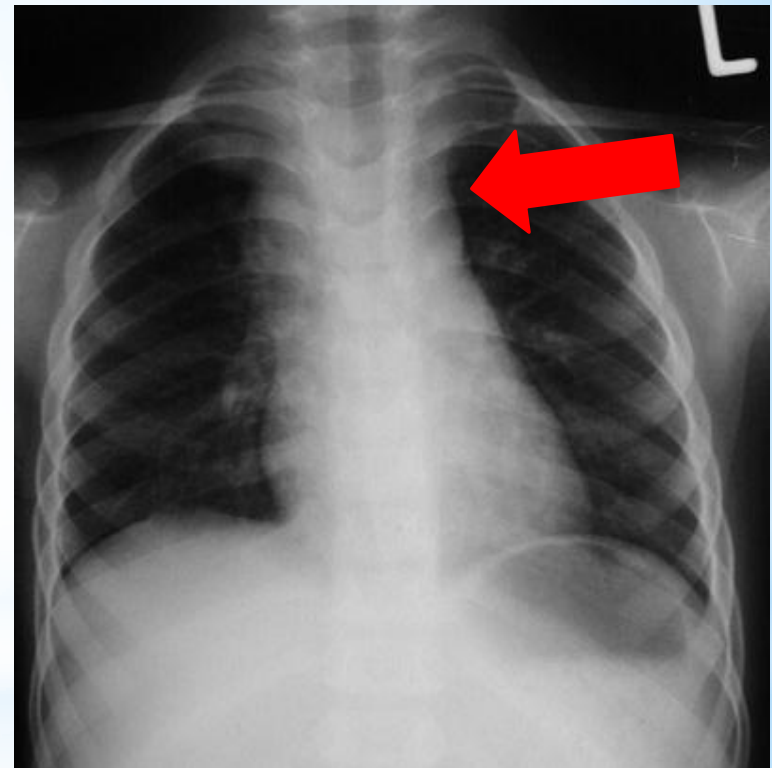
- * λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (π.χ. λεμφώματα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία-ΧΛΛ): κυρίως γενικευμένη εντόπιση
- * μεταστατικές εστίες: κυρίως μεμονωμένη εντόπιση

Διερεύνηση και αντιμετώπιση με βάση τη διαφορική διάγνωση

- * γενική αίματος με εξέταση του επιχρίσματος
- * μέτρηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ)
- * πλήρης βιοχημικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένου και του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης του ορού)
- * δερμοαντίδραση Mantoux
- * έλεγχος αντισωμάτων για EBV, CMV, HIV, Toxoplasma
- * ανοσολογικός έλεγχος
- * ακτινογραφία (Rö) θώρακος

Αρχικός εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος

εργαστηριακή παράμετρος	τιμή
Hct	31,9%
Hb	10,9 gr/dl
WBCs	21.060 /μlt
τύπος WBCs	PMNs: 73%. Lymph: 10%, Mono: 5%, Eos: 12%
PLTs	544.000 /μlt
TKE	66 mm την πρώτη ώρα
Glc	76 mg/dl
Urea/Cr	59/0,8 mg/dl
Na/K	138/4,8 mEq/lt
Ca	8 mg/dl
UA	4,5 mg/dl
TP/alb	8,4/3,4 gr/dl
TBil/DBil	0,2/- mg/dl
ALP/γGT	152/25 IU/lt
AST/ALT	24/16 IU/lt
LDH	530 IU/lt
RF	<20 IU/ml
anti-dsDNA	αρνητικά
IgG και IgM Abs για EBV, CMV, Toxo	IgGs (-), IgMs (+)
HIV 1, 2	αρνητικά



Πορεία νόσου

- * ο ασθενής παρέμενε κλινικά σταθερός
- * CT θώρακα: συρρέοντες διογκωμένοι λεμφαδένες στον προαγγειακό χώρο, παρατραχειακά και παρααορτικά, μικρή υπεζωκοτική συλλογή δεξιά, λοιπά κατά φύση
- * CT άνω και κάτω κοιλίας: εκτεταμένη λεμφαδενοπάθεια με σχηματισμό block στην κοιλία, σπλήνας αυξημένου μεγέθους και με υπόπυκνες εστιακές αλλοιώσεις, λοιπά κφ

Νέα διαφορική διάγνωση

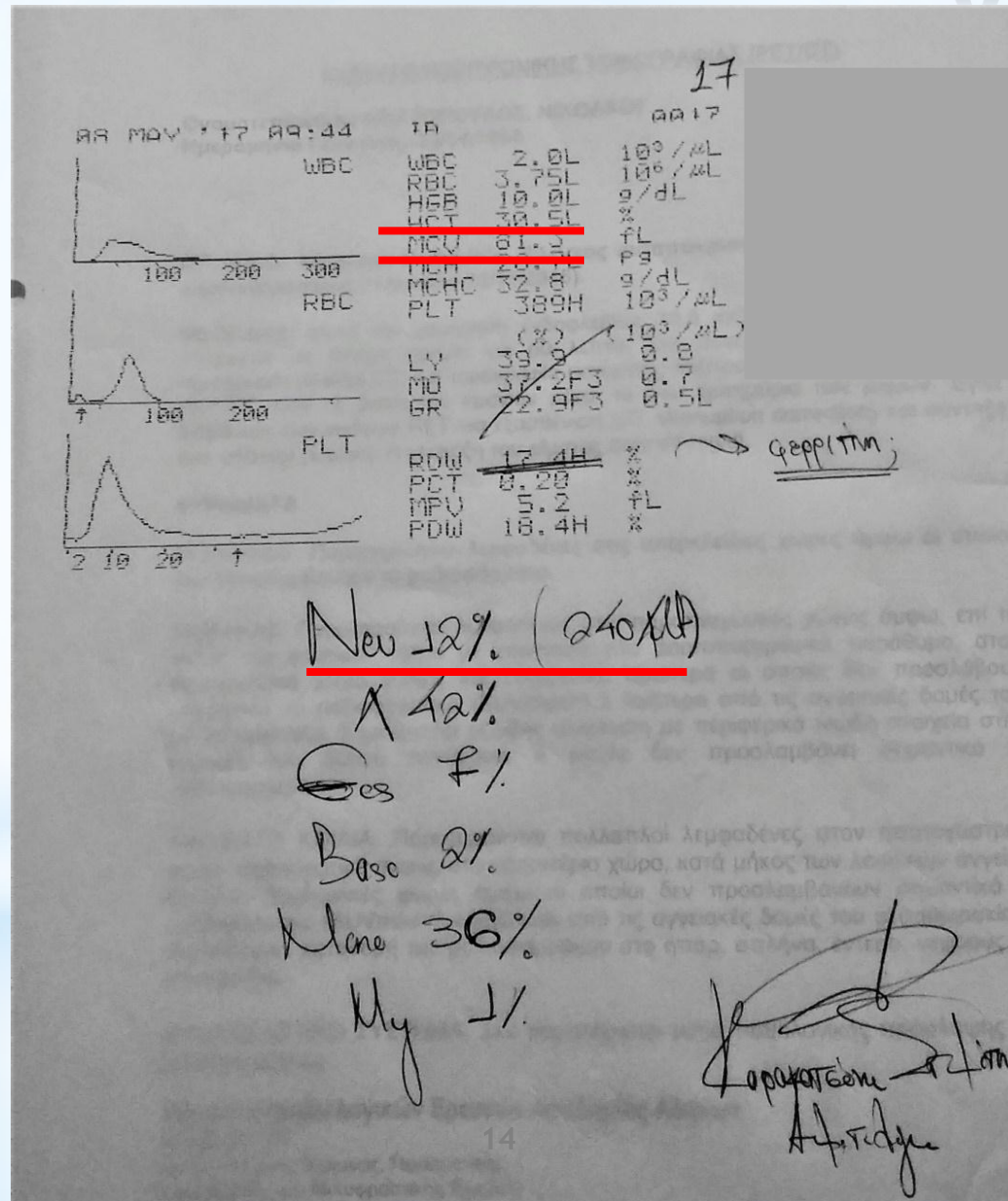
*λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο

*λέμφωμα

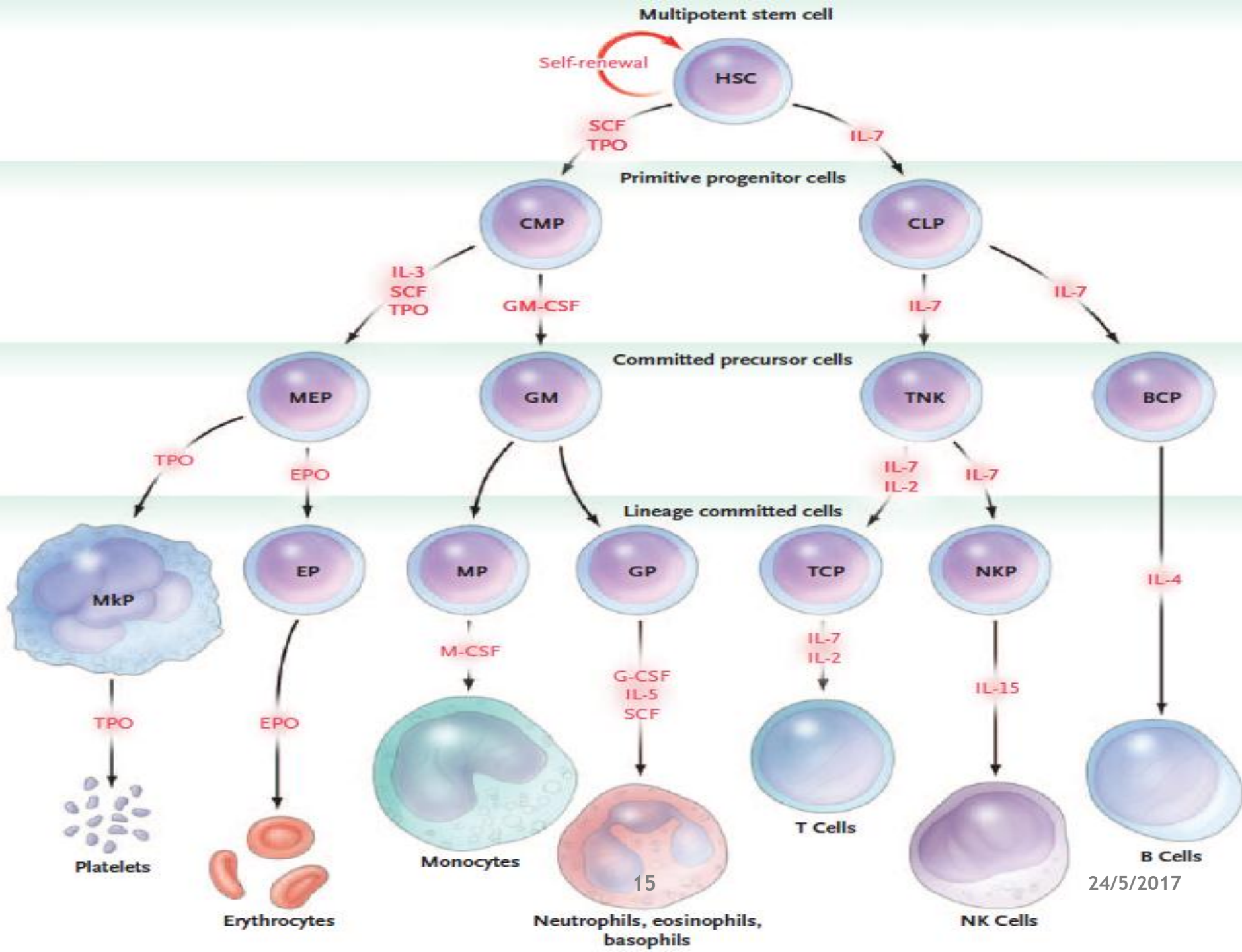
*σαρκοείδωση

- * Βιοψία λεμφαδένων (ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση): κλασικό λέμφωμα Hodgkin, του τύπου της μικτής κυτταροβρίθειας
- * στάδιο IV_{BS}, ομάδα προχωρημένου σταδίου με υψηλό Hasenclever score
- * άλλες εξετάσεις:
 - * οστεομυελική βιοψία (OMB)
 - * έλεγχος του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με υπέρηχο ή σπινθηρογράφημα καρδιάς
 - * έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας
 - * PET/CT
- * λόγω προχωρημένου σταδίου ο ασθενής έλαβε 2 κύκλους ΧΜΘ με το σχήμα BEACOPP escalated (υψηλές δόσεις Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Procarbazine και Prednisone) και 6 κύκλους ABVD (Adriablastina, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) και είναι σε πλήρη ύφεση

Αλλά...



24/5/2017

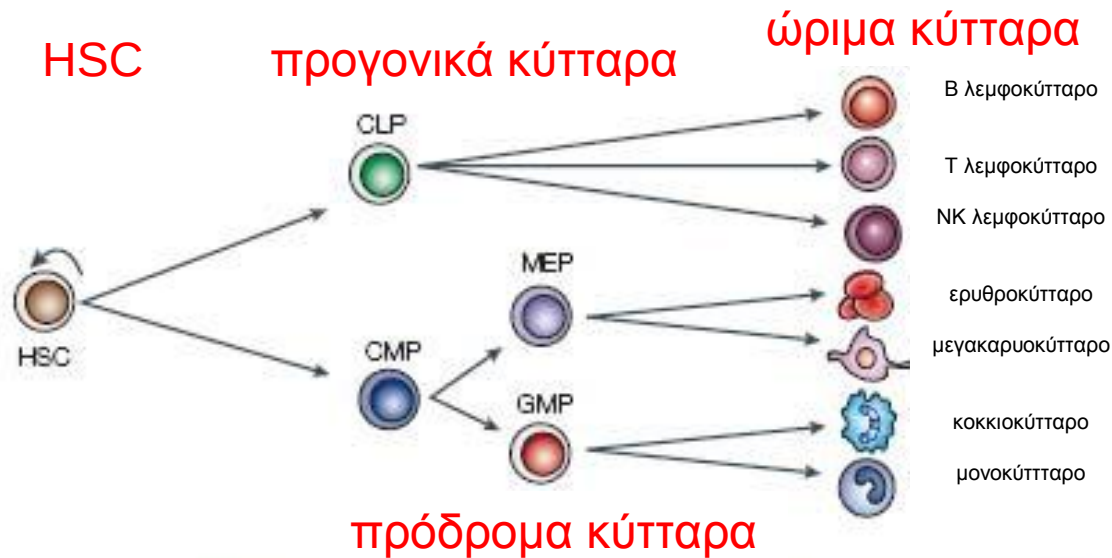


Hoxb4
Bmi1
Odkn1a

BMP4
SHH

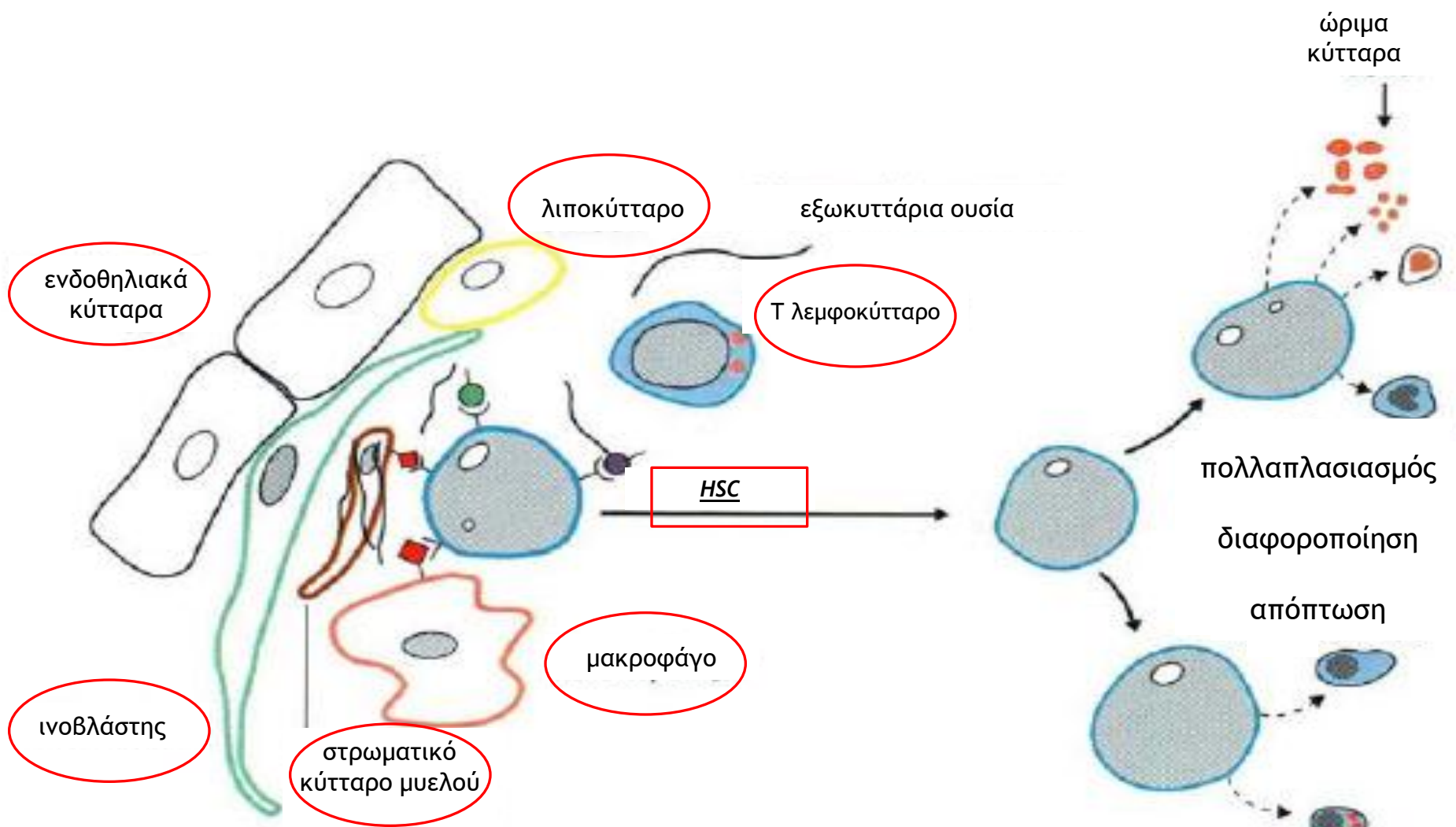
Notch pathway
Wnt pathway

Γονίδια και μονοπάτια που ευνοούν την
αυτοανανέωση



Γονίδια και μονοπάτια που ευνοούν τη διαφοροποίηση

Globin genes
Mpo
Gata1
Epor
Mpl



Υπόμνημα

-  μόριο προσκόλλησης
-  υποδοχέας επιφανείας
-  εκκρινόμενες κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες

Αιματολογική τοξικότητα στον ογκολογικό ασθενή

*σχετιζόμενη με το νόσημα

*σχετιζόμενη με τον ασθενή

*σχετιζόμενη με τη θεραπεία (ιατρογενής)

Αντινεοπλασματικές Θεραπείες

* χειρουργική εκτομή

* θεραπεία ορμονικής
υποκατάστασης

* Α/Θ

* ΧΜΘ

* ανοσοθεραπεία

Χαρακτηριστικά των κακοηθειών

* κλωνικότητα: όλα τα κύτταρα προέρχονται από ένα αρχικό

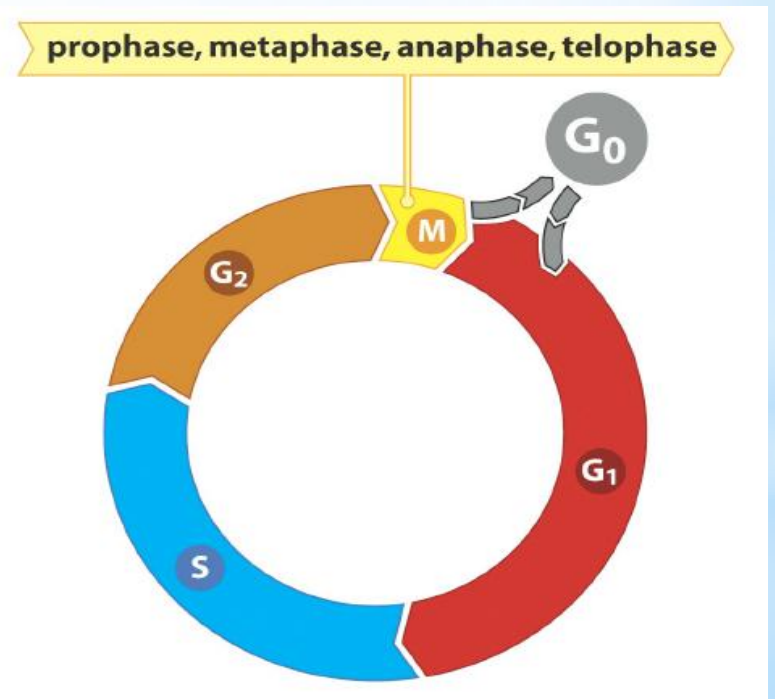
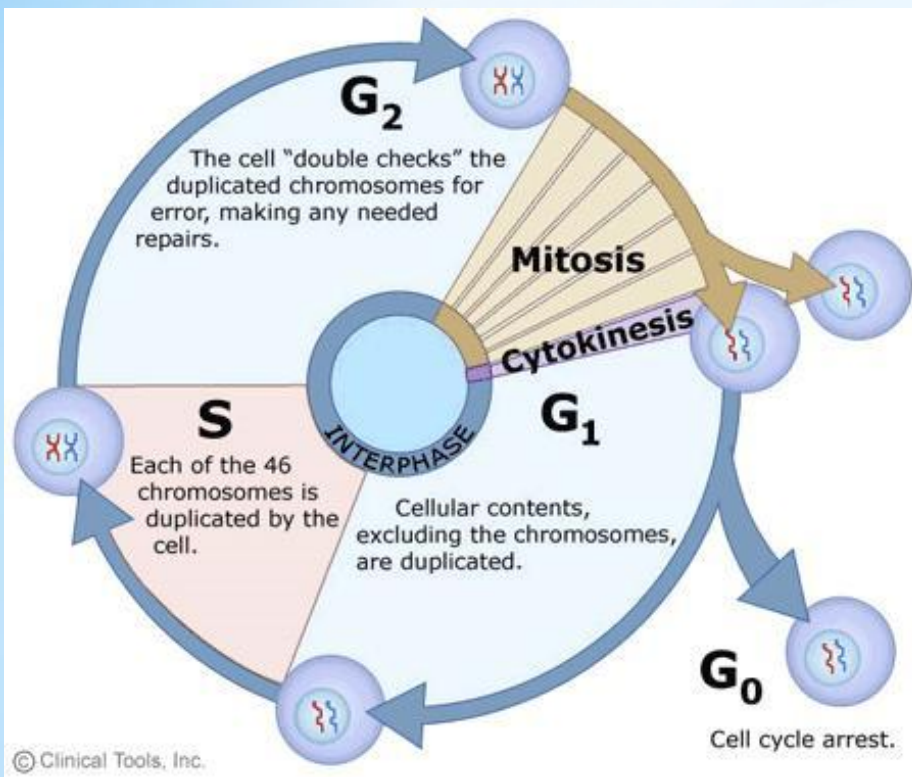
* αναπλαστικός χαρακτήρας: πτωχή διαφοροποίηση και λειτουργικότητα

* **αυτονομία:**

* ανεξέλεγκτος
πολλαπλασιασμός

* ελαττωμένη απόπτωση

* παθολογική
χημειοταξία:
μετάσταση/υποτροπή
σε άλλους ιστούς



- * στοχεύει στον περιορισμό του πολλαπλασιασμού και στην επαγωγή της απόπτωσης

- * πιο ευαίσθητοι οι ταχέως πολλαπλασιαζόμενοι όγκοι

- * αδρός διαχωρισμός σε φάρμακα ειδικά ή όχι κυτταρικού κύκλου

- * μη ειδική (τοξικότητα σε φυσιολογικούς ιστούς)

Hoxb4
Bmi1
Odkn1a

BMP4
SHH

Notch pathway
Wnt pathway

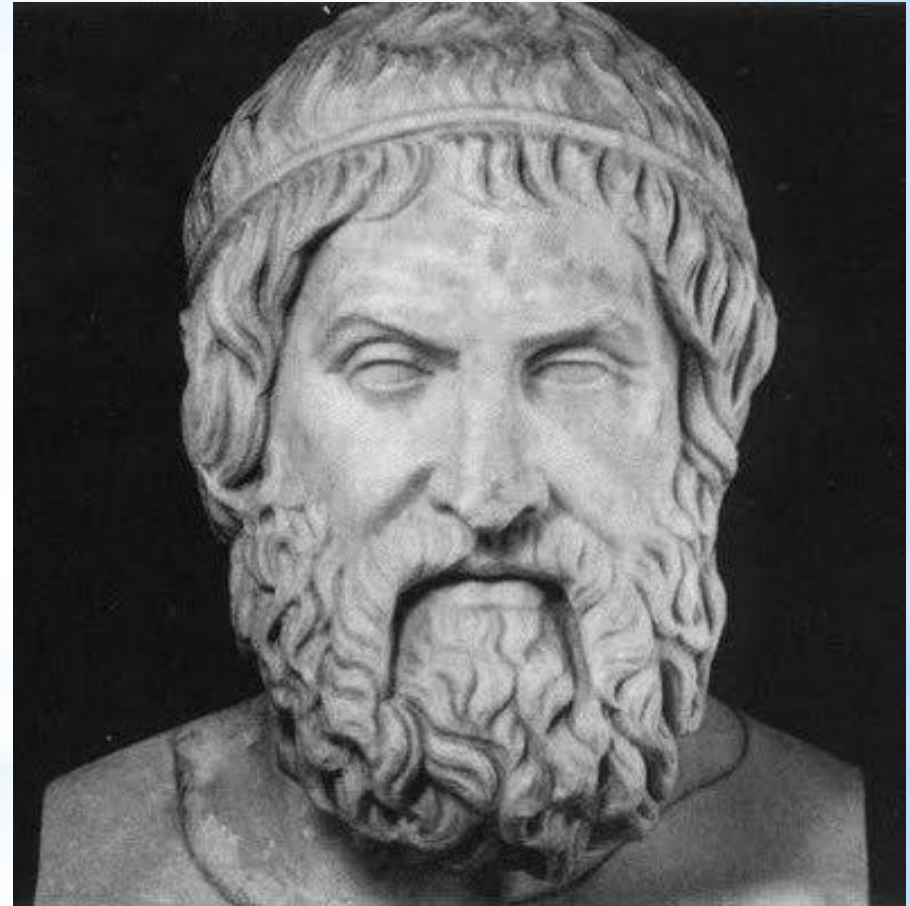
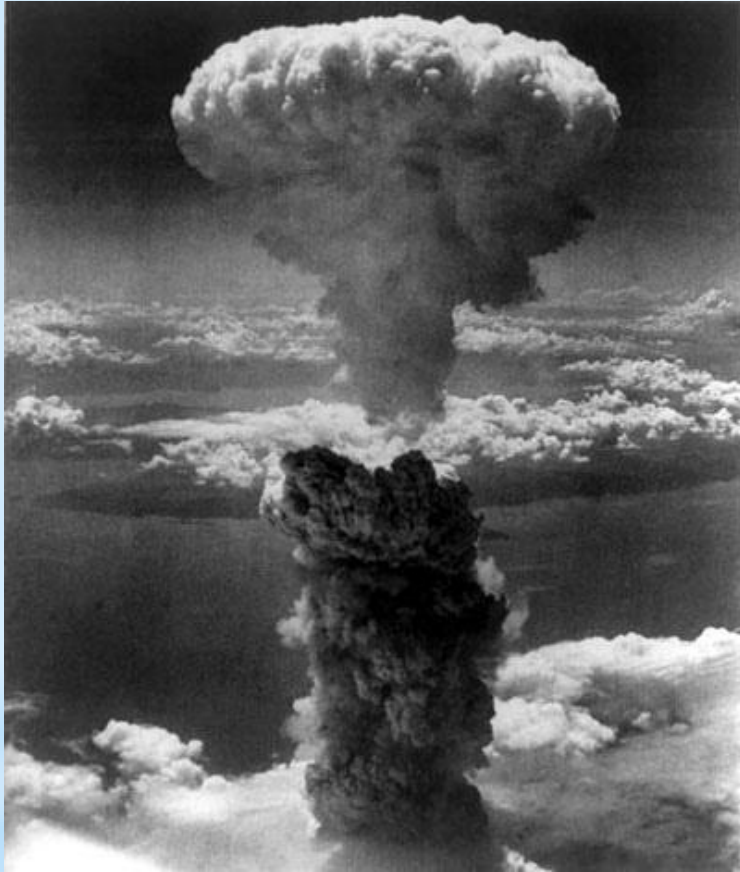
Γονίδια και μονοπάτια που ευνοούν την
αυτοανανέωση



Γονίδια και μονοπάτια που ευνοούν τη διαφοροποίηση

Globin genes
Mpo
Gata1
Epor
Mpl

Ιστορία ανακάλυψης ΧΜΘ



«Πόλεμος πάντων μεν πατήρ ἐστί, πάντων δε βασιλεύς.»

Ιστορία ανακάλυψης ΧΜΘ (II)

- * WW2: έκθεση σε αζωτούχους υπερίτες προκάλεσε μυελοκαταστολή
- * Yale, 1943: πρώτη χορήγηση ΧΜΘ (σε ασθενή με λέμφωμα Hodgkin)
- * 1946: το φολικό οξύ αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των λευχαιμικών κυττάρων - ανάπτυξη αντιμεταβολιτών



The history of chemotherapy

Χρυσή εποχή

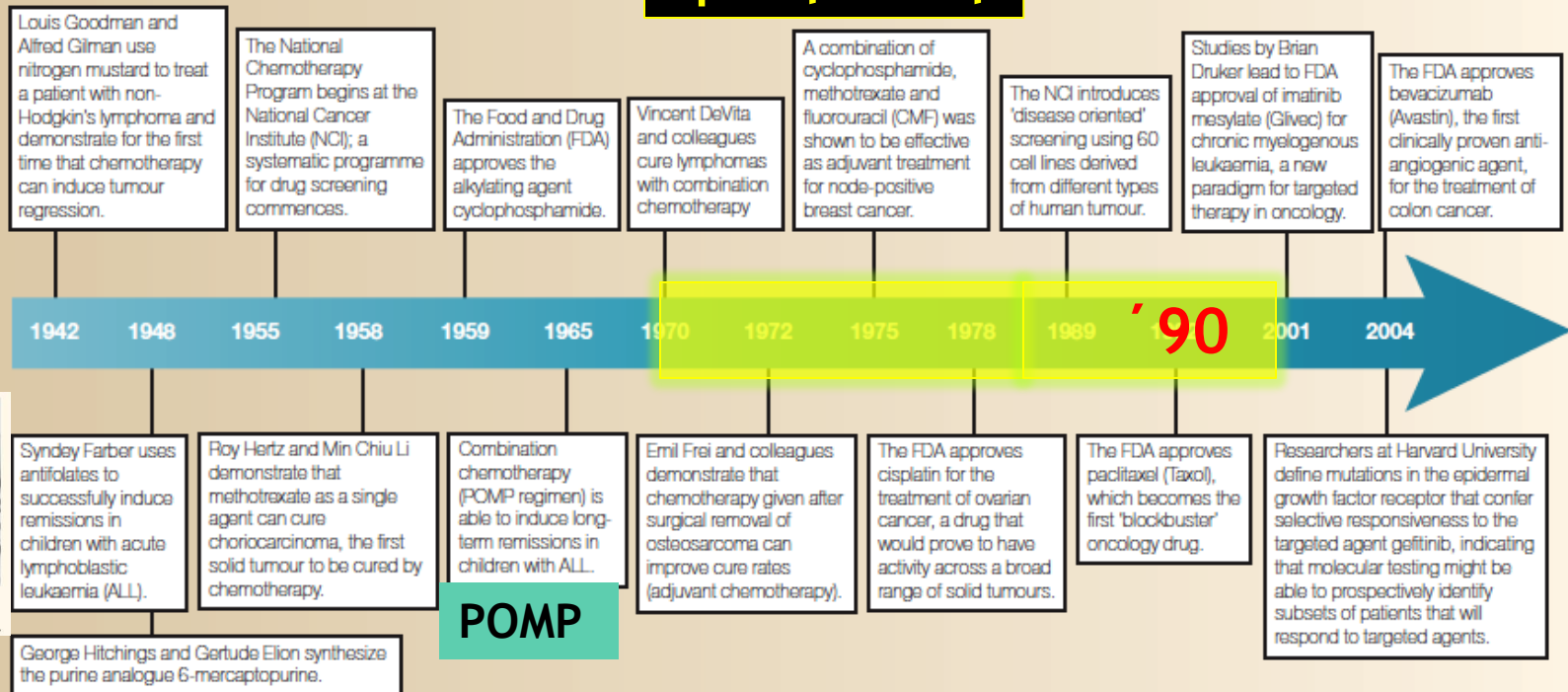
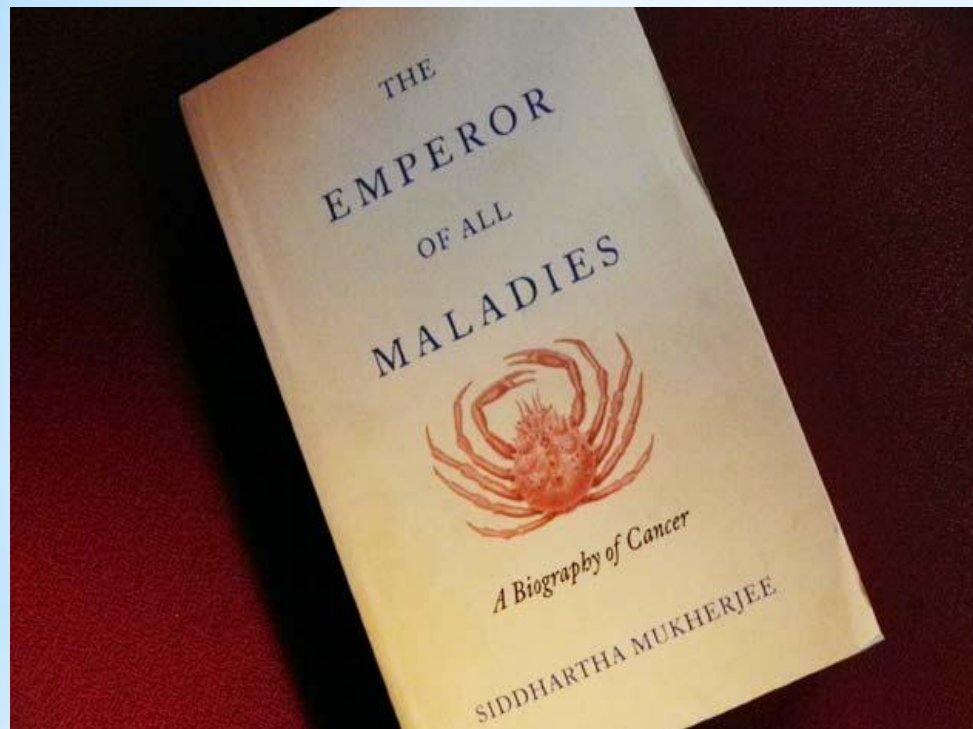


Figure 1 | Sydney Farber working at his microscope. Courtesy of the Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA.

Εξέλιξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας

- **1960 - σήμερα:** χημειοθεραπεία που βασίζεται στην τοξικότητα των φαρμάκων (**toxicity-based chemotherapy**)
- **1975 - σήμερα:** εκλογικευμένη χημειοθεραπεία που βασίζεται στα βιολογικά χαρακτηριστικά του νεοπλάσματος και τον μηχανισμό δράσης των φαρμάκων (**rational chemotherapy**)
- **1995 - σήμερα:** στοχευμένη θεραπεία έναντι πολύ ειδικών βιολογικών χαρακτήρων των νεοπλασμάτων (**targeted therapy**)
- **2005 - σήμερα:** εξατομικευμένη θεραπεία βασισμένη στο γενετικό προφίλ του νεοπλάσματος και του ασθενούς και στη χρήση στοχευμένων αντικαρκινικών παραγόντων (**individualized therapy**)



Είδη συστηματικής ΧΜΘ

1. εφόδου (induction)

2. σταθεροποίησης ή εδραίωσης
(consolidation)

3. συντήρησης (maintenance)

4. εντατικοποιημένη (dose-
intense ή dose-dense)

5. συμπληρωματική ή
επικουρική (adjuvant)

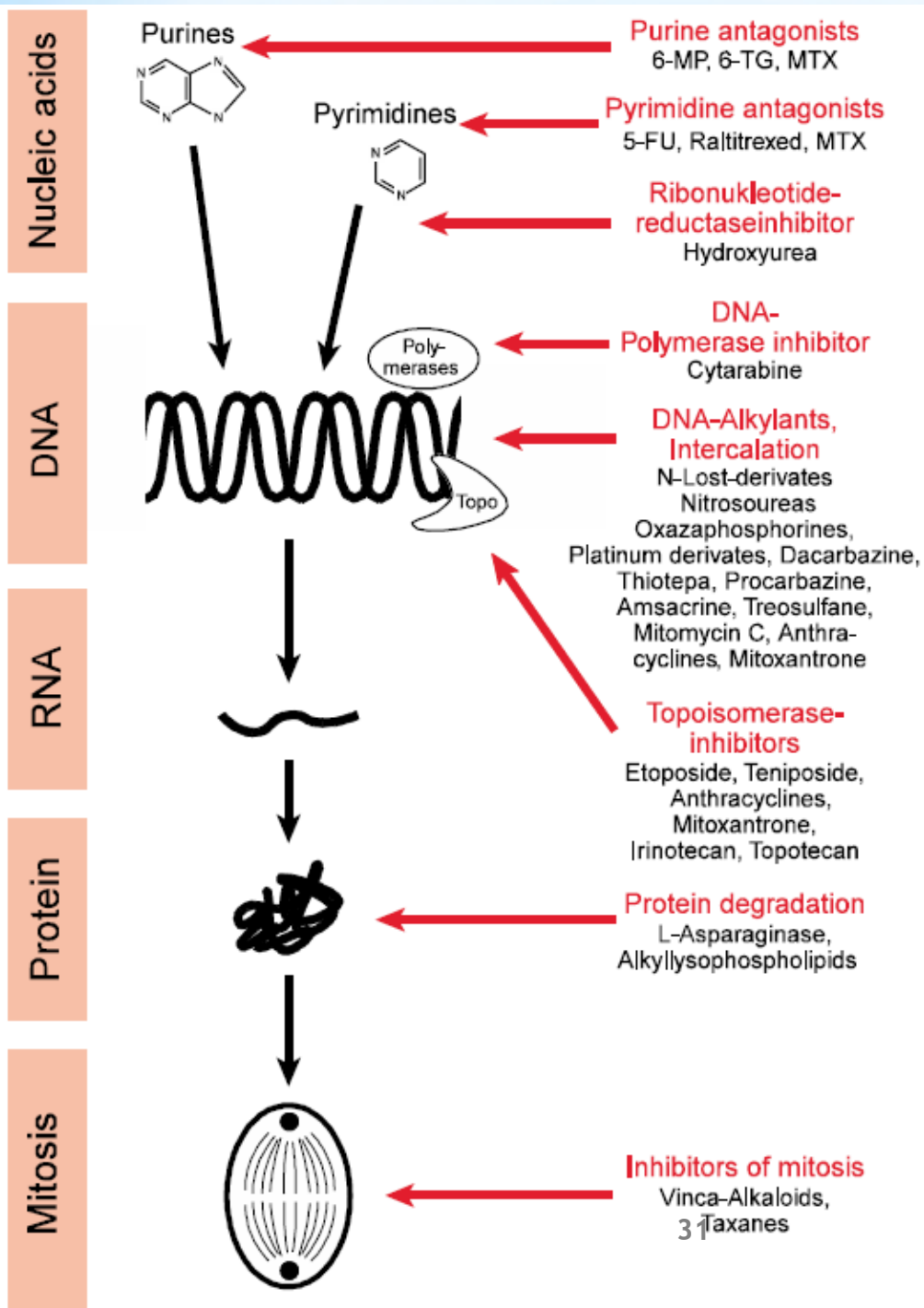
6. νεοσυμπληρωματική ή
νεοεπικουρική (neo-
adjuvant)

7. παρηγορητική (palliative)

8. διάσωσης (salvage)

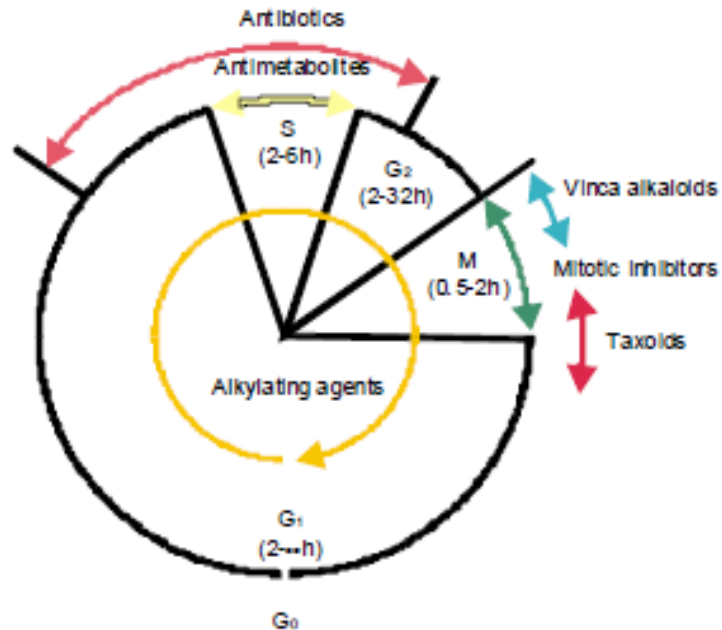
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

1. προσβολή και **βλάβη του DNA με άμεση ή/και χιαστές συνδέσεις με αυτό**, ή
εμμέσως με τη δημιουργία ελευθέρων ριζών (αλκυλίωση DNA) (π.χ.,
αζωτούχες μουστάρδες, νιτροζουρίες, σύμπλοκες πλατινούχες ενώσεις)
2. βλάβη του DNA λόγω **αναστολής των τοποϊσομερασών I και II** (π.χ.,
καμποτεκάνες, ανθρακυκλίνες, ποδοφυλλοτοξίνες)
3. **αναστολή του μεταβολισμού των βάσεων του DNA** και αναστολή της
σύνθεσής του (αντιμεταβολίτες) (π.χ., ανάλογα πουρινών και πυριμιδινών)
4. παρεμβολή στην **σύνθεση RNA και αναστολή της** (π.χ., τα αντιβιοτικά
δακτινομυκίνη και μιθραμυκίνη)
5. **παρεμβολή στο σχηματισμό μικροσωληνίσκων** - δηλητήρια της μιτωτικής
ατράκτου και αναστολή της μίτωσης (π.χ., αλκαλοειδή της vinca, ταξάνες)



Μηχανισμοί δράσης

Κυτταρικός κύκλος



Φάρμακα ειδικά κύκλου

- αντιμεταβολίτες
- μπλεομυκίνη
- αλκαλοειδή της vinca
- ποδοφυλλοτοξίνες
- υδροξουρία

**SCHEDULE
DEPENDENT**

Φάρμακα μη ειδικά κύκλου

- αλκυλιούντες παράγοντες
- αντιβιοτικά
- πλατίνες
- μιτοξανδρόνη

**DOSE
DEPENDENT**

Συνδυαστική ΧΜΘ

Σήμερα τα περισσότερα ΧΜΘ σχήματα έχουν την μορφή **συνδυασμού φαρμάκων** που χορηγούνται κατά ώσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα (**κύκλοι χορήγησης**) διότι:

1. **αθροίζεται η κυτταροτοξική δράση** έναντι του καρκινικών κυττάρων στόχων λόγω των διαφορετικών μηχανισμών δράσης
2. αυξάνεται η αντικαρκινική δράση σε **ανεκτά πλαίσια τοξικότητας** λόγω του διαφορετικού τοξικολογικού προφίλ των φαρμάκων
3. αυξάνεται η **αποτελεσματικότητα έναντι ευρύτερου φάσματος** καρκινικών κλώνων
4. επιβραδύνεται ή **εμποδίζεται η ανάπτυξη ανθεκτικών** καρκινικών κλώνων
5. διευκολύνεται η **προσαρμογή του τοξικού αποτελέσματος** στην ιδιοσυγκρασία και στις ανάγκες του κάθε ασθενούς

ΚΛΑΣΣΙΚΟΙ ΑΛΚΥΛΙΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

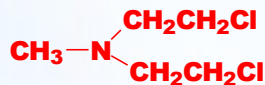
A. Μουστάρδες του αζώτου

οι κατεξοχήν
χρησιμοποιούμενοι
αλκυλιωτικοί παράγοντες
στην κλινική πράξη

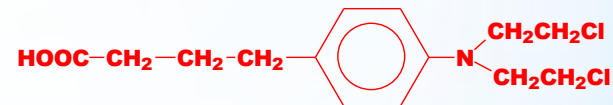


Γενική χημική δομή αζωτούχων μουσταρδών

Μεχλωρεθαμίνη (αζωθυπερίτης)



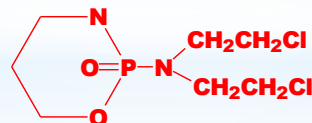
Χλωραμβουκίλη



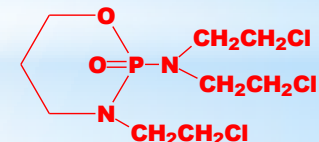
Μελφαλάνη



Κυκλοφωσφαμίδα

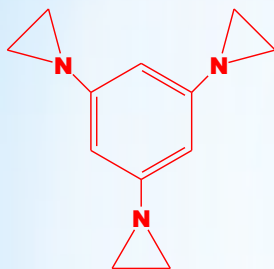


Ιφωσφαμίδα

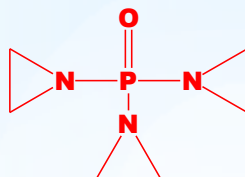


Β. Αζιριδίνες

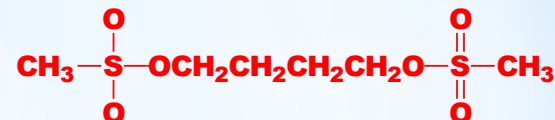
Τριαιθυλενεμελαμίνη



Θιοτέπα



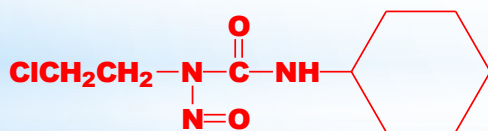
Μπουσουλφάνη



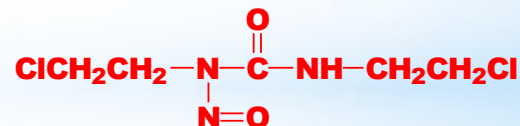
Δ. Νιτροζουρίες

διατηρούν τον
αιματοεγκεφαλικό φραγμό

Λομουστίνη (CCNU)

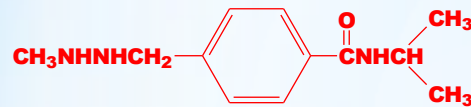


Καρμουστίνη (BCNU)

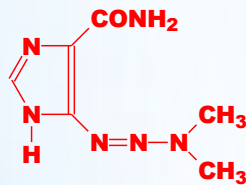


ΜΗ ΚΛΑΣΣΙΚΟΙ ΑΛΚΥΛΙΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Προκαρβαζίνη



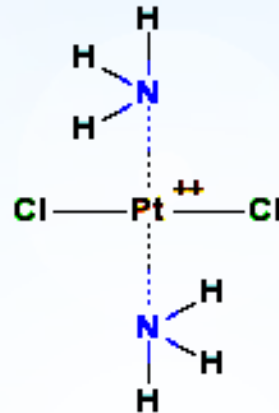
Δακαρβαζίνη (DTIC)



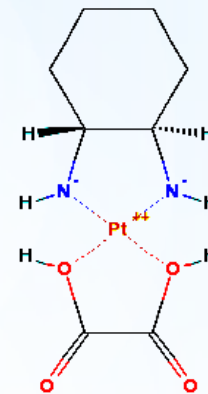
Τεμοζολαμίδη



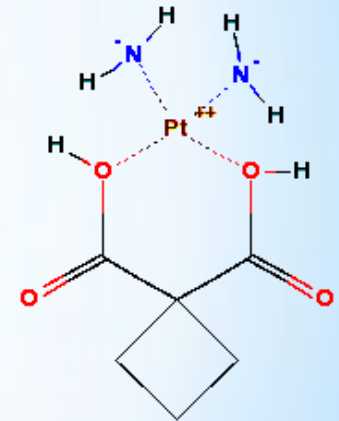
σύμπλοκα πλατίνας



Σισπλατίνη



Οξαλιπλατίνη



Καρβοπλατίνη

Αλκυλιούντες παράγοντες

Μυελοτοξικότητα

- * οξεία εμφάνιση, εντός 6-10 ημερών από τη χορήγησή τους και διάρκεια 14-21 ημέρες
- * παρατεταμένη δράση αν busulfan, melphalan και carmustine
- * συχνά παρατηρείται καταστολή και της χυμικής και της κυτταρικής ανοσίας

Table 101.1 Alkylating agents in the treatment of hematologic malignancies

Agent	Clinical uses	Mechanism of action	Common toxicities
Nitrogen mustard derivatives Mechlorethamine	HD, NHL	Bifunctional alkylating agent with two reactive groups ⁵	Acute ■ DLT ^a = Myelosuppression (onset 4–7 days) ■ Severe nausea/vomiting (onset 30 min to 2 h ⁷) ■ Extravasation (vesicant) Chronic ■ Secondary malignancies ■ Sterility
Cyclo-phosphamide	NHL, HD, BMT, CLL, ANLL, ALL, myeloma	Activated by hepatic oxidase enzymes to reactive agent phosphoramidate mustard	Acute ■ DLT = Myelosuppression (onset 7 days ⁸) ■ Dose-dependent nausea/vomiting (onset 8 h) ■ Alopecia (onset 3 weeks ⁸) ■ Hemorrhagic cystitis (onset ranges from 24 h to several weeks ⁹) ■ Nephrotoxicity Chronic ■ Nephrotoxicity
Melphalan	Myeloma, BMT	L-phenylalanine mustard; classic bifunctional alkylating agent	Acute ■ DLT = Myelosuppression: prolonged and cumulative (onset 7 days, nadir up to 4–6 weeks after therapy ¹⁰) ■ Dose-dependent nausea/vomiting/mucositis Chronic ■ Secondary malignancies, including AML and myelodysplasia

Chlorambucil	CLL, NHL, HD	Aromatic analog of nitrogen mustard; bifunctional alkylating agent with selective cytotoxicity for lymphocytes	Acute ■ DLT = Myelosuppression (onset 7 days, recovery 28 days¹¹) Chronic ■ Secondary malignancies, including acute leukemias
Alkyl sulfonates Busulfan	BMT, CML	Bifunctional alkylating agent with greater cytotoxicity to myeloid cell lines	Acute ■ DLT = Myelosuppression (onset 7–10 days¹²) ■ Mild nausea/vomiting ■ Hepatic VOD (with doses > 16 mg/day¹²) ■ Skin hyperpigmentation ■ Generalized tonic-clonic seizures Chronic ■ Sterility ■ Interstitial pulmonary fibrosis (may occur 1–10 years after therapy^{12,13}) ■ Secondary malignancies

Nitrosoureas Carmustine	Myeloma, HD, NHL, BMT	Metabolized to active alkylating agent plus isocyanate compounds that may exert additional cytotoxic effects	Acute ■ DLT = Myelosuppression (onset 14 days, complete recovery may take 6–8 weeks¹⁴) ■ Severe nausea/vomiting (onset 2–6 h) ■ Pain at injection site ■ Facial flushing, dizziness ■ Nephrotoxicity (glomerulosclerosis, tubular loss, interstitial fibrosis) ■ Hyperpigmentation Chronic ■ Pulmonary toxicity; interstitial pneumonitis and fibrosis
Triazines Procarbazine	HD	Atypical alkylating agent; requires hepatic activation to active compound which interferes with DNA, RNA, and protein synthesis	Acute ■ DLT = Myelosuppression (onset 14 days, recovery 28 days¹⁵) ■ Anorexia, nausea/vomiting ■ Facial flushing, pain at injection site Chronic ■ Sterility ■ Secondary malignancies
Dacarbazine	HD	Requires activation to reactive intermediates (methyl-carbonium ions) that alkylate nucleic acids; thus, DNA, RNA, and protein synthesis is inhibited	Acute ■ Severe nausea/vomiting (onset 1–2 h, may last up to 12 h¹⁶) ■ Myelosuppression (mild); (onset 7 days, recovery 21–28 days) ■ Anaphylactic reactions ■ Photosensitivity ■ Flu-like syndrome (may last several days after infusion¹⁷) ■ Extravasation (irritant) Chronic ■ Hepatocellular necrosis

Αντιμεταβολίτες

Ανάλογα φολικού οξέος

- μεθοτρεξάτη (ΟΜΛ, T-LGL)

Ανάλογα πουρινών (Α/ Γ)

- 6-μερκαπτοπουρίνη (ΟΜΛ, ΟΛΛ)
- φλουνταραμπίνη (ΧΛΛ, NHL)
- πεντοστατίνη (HCL)
- 2 δεόξυ χλωροαδενοσίνη (κλαδριβίνη, • HCL)

Ανάλογα πυριμιδινών (C/ T, U)

- κυταραμπίνη (ΟΜΛ, NHL)
- γεμοιταμπίνη (NHL)

Γενικός μηχανισμός δράσης:

- αναστέλλουν την σύνθεση των βάσεων του DNA ή δρουν ανταγωνιστικά ή μαζί με αυτές και τελικά εμποδίζουν την σύνθεση του DNA
- δρουν κυρίως στην S φάση του κυτταρικού κύκλου και είναι φάρμακα ειδικά του κυτταρικού κύκλου

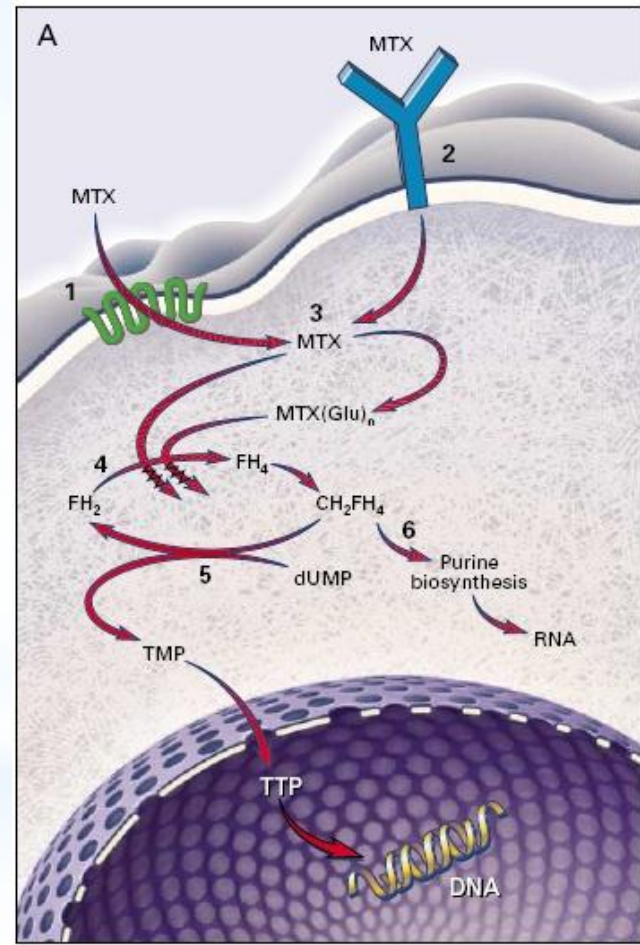
Μεθοτρεξάτη

* Μηχανισμός δράσης

- * αναστέλλει την διϋδροφολική ρεδοукτάση, μειώνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα του THF το οποίο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση πουρινών και θυμιδινών (σύνθεση DNA)

* Φαρμακολογία

- * η κυτταροτοξική της δράση εξαρτάται από τη συγκέντρωση της και το χρόνο χορήγησης



Μεθοτρεξάτη

* Φαρμακοκινητική

- * απορροφάται από τους ιστούς και τα υγρά του σώματος
 - * προσοχή σε ασθενείς με πλευριτική συλλογή, ασκίτη, 3^ο χώρο
- * χαμηλή δυνατότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στις συνήθεις δόσεις
- * νεφρική απέκκριση
 - * σε υψηλές δόσεις, εάν η συγκέντρωση της στα νεφρικά σωληνάρια ξεπερνά τη διαλυτότητα της στα ούρα μπορεί να δημιουργήσει κρυστάλλους και νεφρική ανεπάρκεια

* Δοσολογία

- * χαμηλή δόση: $< 1 \text{ gr/m}^2$
- * υψηλές δόσεις: $1 - 30 \text{ gr/m}^2$
- * ενδοραχιαίως: συνήθως 12 ή 15 mg

Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα της MTX
είναι η μυελοκαταστολή.

Ανάλογα πουργινών φλουνταραμπίνη

- * ο ενδοκυττάριος μεταβολίτης της αναστέλλει την DNA πολυμεράση-α και την ριβονουκλεοτιδική αναγωγή
- * προκαλεί πρόωρη διακοπή της επιμήκυνσης των DNA και RNA και κυτταρική απόπτωση
- * η δοσοπεριοριστική τοξικότητα της MTX είναι η μυελοκαταστολή
- * συχνά παρατηρείται και ανοσοκαταστολή και ο αριθμός των CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων μπορεί να χρειαστεί και ένα έτος για να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα

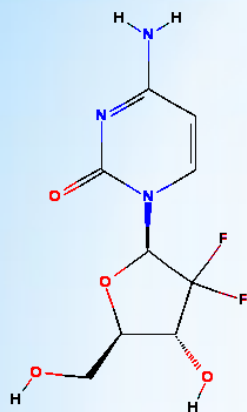
Ανάλογα πυριμιδινών κυτοσίνη αραβινοσίδη (Ara-C)

- * μηχανισμός δράσης
 - * ειδικό του κυτταρικού κύκλου
 - * μέσω της δεοξυκυτιδινικής κινάσης μετατρέπεται σε τριφωσφορική αραβινοσυλκυτοσίνη (ara-CTP), η οποία συναγωνιστικά αναστέλλει την DNA πολυμεράσης α → αναστολή στη σύνθεση του DNA
 - * προκαλεί απόπτωση αλλά και διαφοροποίηση των λευχαιμικών βλαστών
- * μικρή δραστικότητα έναντι συμπαγών όγκων
 - * αδυναμία μεταβολικής ενεργοποίησης της
 - * εκλεκτική δράση έναντι ταχέως διαιρούμενων κυττάρων
- * η δράση της εξαρτάται από τη δόση και το ρυθμό χορήγησης
 - * μικρός βιολογικός χρόνος ημίσειας ζωής

Υψηλές δόσεις Ara-C (HIDAC)

- * Αντοχή στη κλασσική δόση του Ara-C
 - * Μειωμένη δυνατότητα διέλευσης του φαρμάκου από τη κυτταρική μεμβράνη
 - * Μειωμένη παραγωγή φωσφορυλιωμένων παραγώγων κυτοσίνης αραβινοσίδης
 - * Αυξημένος καταβολισμός του φαρμάκου
 - * Αύξηση των ανταγωνιστικών μορίων τριφωσφορικής δεόξυκυτιδιλίνης
- * Οι HIDAC μπορεί να υπερκεράσουν την κυτταρική ανθεκτικότητα μέσω διαφορετικής ικανότητας μεταφοράς του φαρμάκου μέσα στα κύτταρα
 - * Η συνήθης χρησιμοποιούμενη δόση είναι 2 με 3 gr/m² σε IV χορήγηση 2-3 ωρών ανά 12 ώρες για 6 δόσεις

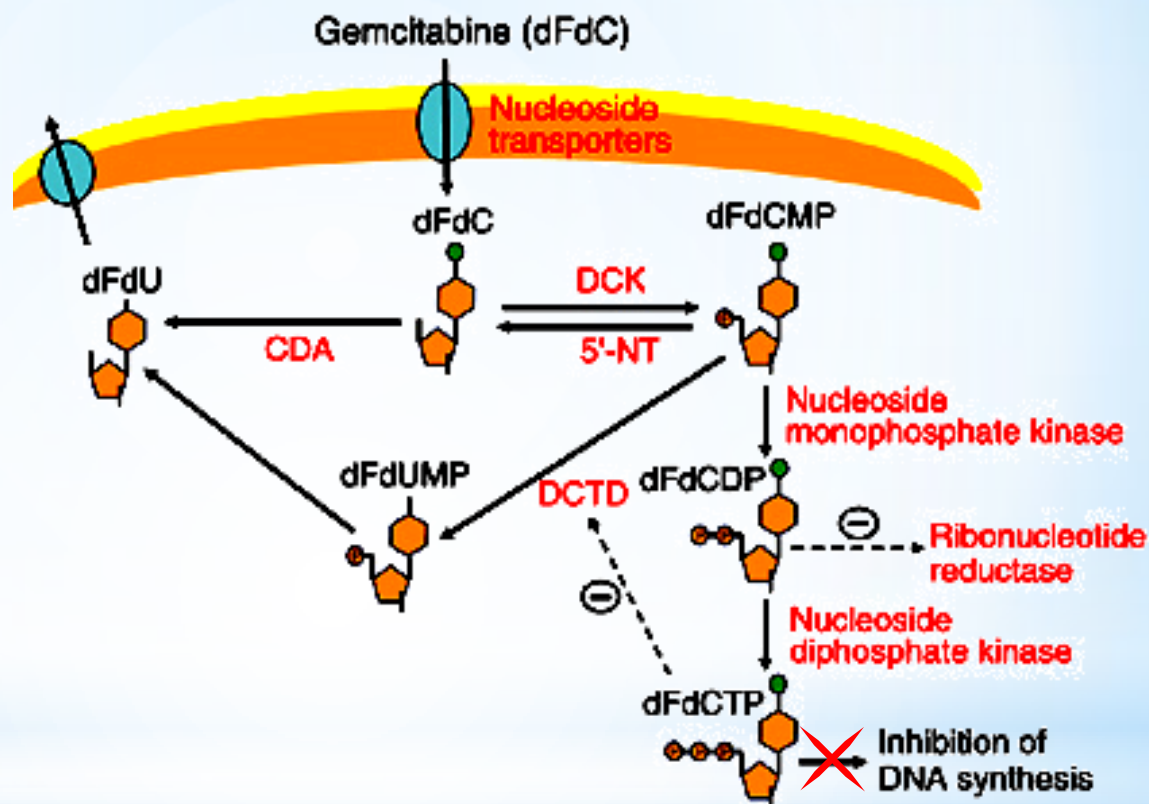
Σε χαμηλότερες δόσεις και συνεχή χορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντική μυελοκαταστολή.



γεμισιταμπίνη (2'2'-διφθόριο-δεοξυκυτιδίνη, dFdC)

Μηχανισμός δράσης:

Η dFdC μετατρέπεται σε 2'2'-διφθόριο-δεοξυτριφωσωρική κυτιδίνη (dFdCTP) και ενσωματώνεται στο DNA αντί της κυτοσίνης αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA.



Προσοχή: μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατοτοξικότητα, η οποία αποτελεί DLT

Table 101.2 Antimetabolite compounds and selected toxicities

Agent	Mechanism of action	Clinical uses	Common toxicities
Purine analogs			
Fludarabine, Fludara	Adenosine analog; incorporated into DNA resulting in chain termination; also inhibits ribonucleotide reductase, which depletes cells of deoxyribonucleotide triphosphate pools	CLL, NHL	■ DLT^a = Myelo-suppression (onset 10–14 days²¹) ■ Neurotoxicity ■ Immunosuppression (can last up to 2 years²²) ■ Mild nausea/vomiting ■ Interstitial pneumonitis (onset ranges from 3 days after first cycle to 6 days after seventh cycle²³)
Cladribine, 2-CDA, Leustatin	Adeosine analog; incorporated into DNA resulting in chain termination; also inhibits ribonucleotide reductase, which depletes cells of deoxyribonucleotide triphosphate pools	Hairy cell leukemia, NHL	■ DLT = Myelo-suppression (onset 7–14 days²⁴) ■ Immunosuppression (onset 4–6 months; typically lasts 1 year, may last up to 40 months²⁴) ■ Fever
6-Mercaptopurine, 6-MP	Hypoxanthine analog; interferes with purine biosynthesis; also incorporated into DNA resulting in chain termination ²⁵	ALL	■ Mucositis ■ Diarrhea ■ Mild myelosuppression (onset 7–10 days²⁴) ■ Hepatotoxicity, jaundice (onset typically 2–3 months²⁴)
6-Thioguanine, 6-TG	Guanine analog; incorporated into DNA resulting in chain termination ²⁵	AML, ALL	■ DLT = Myelo-suppression (onset 7–10 days²⁶) ■ Mild nausea/vomiting ■ Immunosuppression²⁶ ■ Mucositis ■ Diarrhea
Pyrimidine analogs			
Cytarabine, Cytosine arabinoside, Ara-C, Cytosar-U	Cytidine analog; incorporated into DNA resulting in chain termination; also inhibits DNA polymerase resulting in decreased DNA synthesis/repair	AML, ALL, CNS leukemia, NHL	Moderate dose ■ DLT = Myelo-suppression (onset 4–7 days²⁷) ■ Alopecia ■ Mild nausea/vomiting High dose (>1 g/m²) ■ Cerebellar toxicity (onset typically 5 days²⁸) ■ Myelosuppression ■ Severe nausea/vomiting (onset 1–3 h, typically lasts 3–8 h²⁷) ■ Conjunctivitis ■ Transient hepatic dysfunction (elevation of serum transaminases) ■ Pulmonary complications ■ "Ara-C syndrome": allergic reaction characterized by fever, myalgias, rash, conjunctivitis (onset 12 h after infusion²⁸)

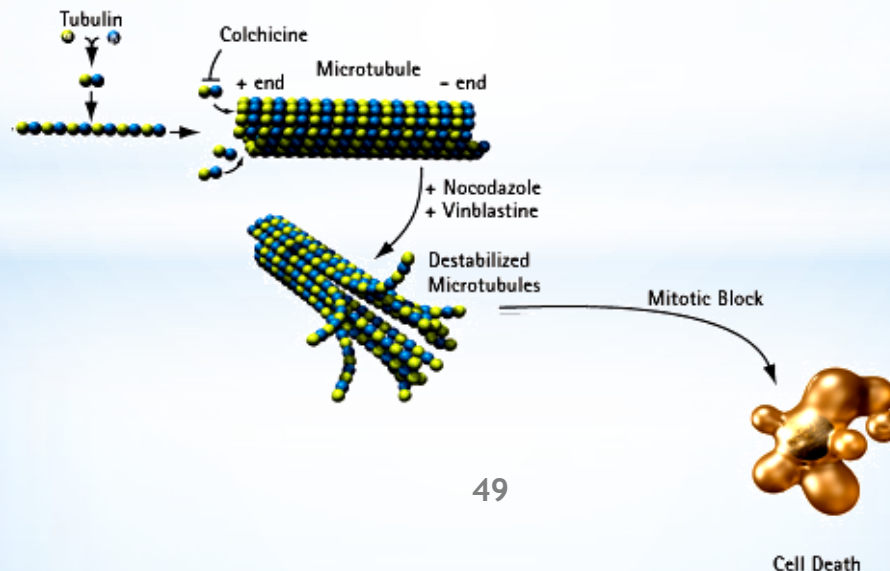
Agent	Mechanism of action	Clinical uses	Common toxicities
Gemcitabine, Gemzar	Cytidine analog; incorporated into DNA resulting in chain termination; ^{29,30} Also inhibits ribonucleotide reductase, depleting cells of deoxyribonucleotides required for DNA synthesis	Investigational use in Hodgkin's disease, cutaneous T-cell lymphoma, mantle cell lymphoma, CLL	■ DLT = Myelo-suppression (onset 7–10 days³¹) ■ Hepatic transaminase elevations (transient) ■ Proteinuria, hematuria ■ Generalized rash ■ Flu-like symptoms, fever (onset 6–12 hours³¹)
Decitabine, 2'-deoxy-5-azacytidine, Aza dC, DAC, dezocitidine	Cytidine analog; incorporated into DNA resulting in chain termination; once incorporated into DNA, inhibits DNA methyltransferase enzymes (DNMTs), preventing the transfer of a methyl group to DNA strands ³² . Formerly silenced genes are subsequently activated, altering cell differentiation and apoptosis pathways.	Investigational studies in refractory AML, CLL, Small lymphocytic lymphoma, MDS	■ Myelosuppression (onset 14 days, may last up to 30 days) ■ Nausea/vomiting ■ Fatigue, lethargy ■ Hepatic transaminase elevations
5-azacytidine	Cytidine analog; incorporated into DNA resulting in chain termination; once incorporated into DNA, inhibits DNA methyltransferase enzymes (DNMTs), preventing the transfer of a methyl group to DNA strands ³² . Formerly silenced genes are subsequently activated, altering cell differentiation and apoptosis pathways. Also incorporated into RNA, altering tRNA methylation and inhibiting protein synthesis ³² .	CML, AML, myelodysplasia	■ Myelosuppression ■ Nausea/vomiting ■ Diarrhea ■ Mutagenic potential
Pentostatin, 2-Deoxycoformycin, Nipent	Inhibits adenosine deaminase, which metabolizes adenosine and deoxyadenosine; leads to accumulation of deoxyadenosine triphosphate (dATP), which inhibits ribonucleotide reductase and causes cell death	Hairy cell leukemia	■ DLT = Myelo-suppression (onset 7–10 days³³) ■ Immunosuppression ■ Severe nausea/vomiting (onset 12–24 h after infusion¹¹) ■ Transient hepatic transaminase elevations ■ Nephrotoxicity and neurotoxicity (rare at current doses) ■ Transient lethargy, confusion
Folic acid analog Methotrexate	Folic acid analog; binds DHFR and inhibits conversion of folic acid to active "tetrahydro" form, which deprives cells of necessary precursor for thymidylate and purine synthesis ⁹	ALL, CNS leukemia, NHL, BMT	■ DLT = Myelo-suppression (onset 4–7 days) ■ Mucositis, stomatitis (onset 3–7 days¹¹) ■ Hepatic transaminase elevations (onset 12–24 h, usually lasts 10 days¹¹) ■ Pulmonary toxicity ■ Nephrotoxicity

Δηλητήρια ατράκτου - Αναστολείς μικροσωληνίσκων



Γενικός μηχανισμός δράσης:

- εμποδίζουν ή προάγουν τον πολυμερισμό των μικροσωληνίσκων της μιτωτικής ατράκτου διαταράσσοντας την ισορροπία μεταξύ πολυμερισμένης και αποπολυμερισμένης μορφής αυτών
- **δρουν στην G2/M φάσεις** του κυτταρικού κύκλου και είναι **φάρμακα ειδικά του κυτταρικού κύκλου**



ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Δακτινομυκίνη

Μπλεομυκίνη

Μιθραμυκίνη

Μιτομυκίνη-C

Ανθρακυκλίνες

- **Δαουνορουβικίνη**

- **Δοξορουβικίνη**

- **Επιρουβικίνη**

- **Ιδαρουβικίνη**

- **Ακλαρουβικίνη**

Ανθρακενεδιόνες

- **Μιτοξαντρόνη**

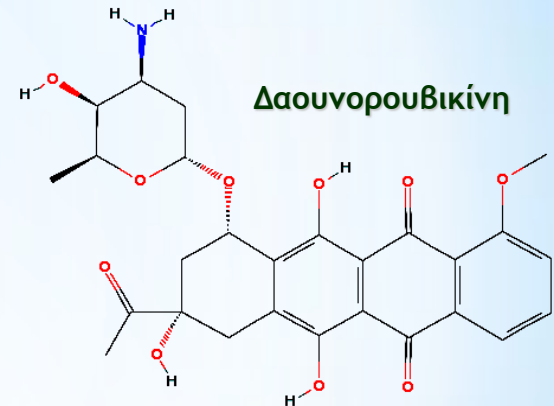
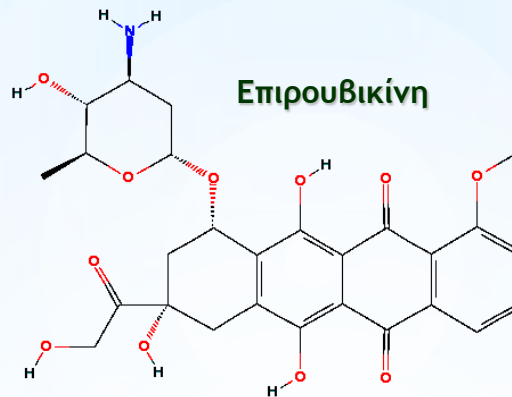
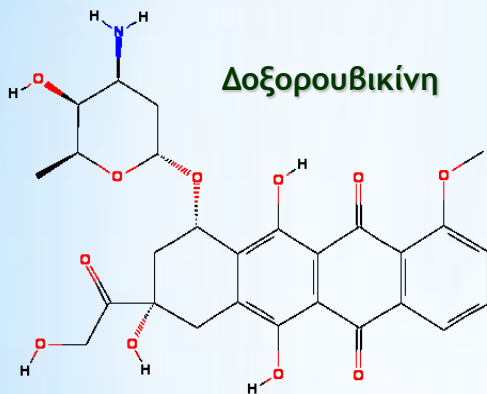
Γενικός μηχανισμός δράσης:

- προσβάλουν το DNA άμεσα με την παρεμβολή τους ανάμεσα στα ζευγάρια των βάσεων του DNA, ή με τη σύνδεσή τους με χιαστές συνδέσεις, ή εμμέσως με τη δημιουργία ελευθέρων ριζών
- ορισμένα αντιβιοτικά αναστέλλουν επίσης την τοποϊσομεράση II

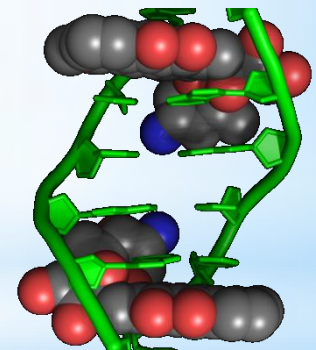
Μπλεομυκίνη

- * ειδικό του κυταρικού κύκλου που προκαλεί συσώρευση των κυττάρων στη φάση G2
- * συνδέεται με το DNA προκαλώντας σπάσιμο της μονής ή διπλής έλικας μέσω σχηματισμού ελεύθερων ριζών με αποτέλεσμα αναστολή στη σύνθεση του DNA
- * η κατακρήμνιση του DNA οφείλεται στην οξείδωση του συμπλέγματος DNA-bleomycin-Fe²⁺ και οδηγεί σε χρωσωμικές ανωμαλίες
- * σημαντικό συστατικό στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin
- * προκαλεί ήπια μυелоκαταστολή

Ανθρακυκλίνες



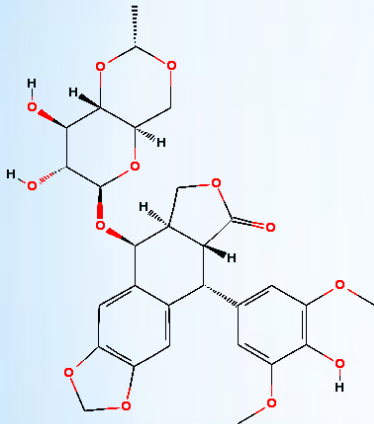
Μηχανισμός δράσης: 1. Παρεμβολή μεταξύ των βάσεων του DNA εμποδίζοντας τη σύνθεσή του, 2. Αναστολή τοποϊσομεράσης II, 3. Σχηματισμός συμπλεγμάτων μεταξύ φαρμάκου και μετάλλου (Cu^{++} , Fe^{++}) και προσβολή των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, 4. Δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου και προσβολή του DNA και υπεροξείδωση λιπιδίων.



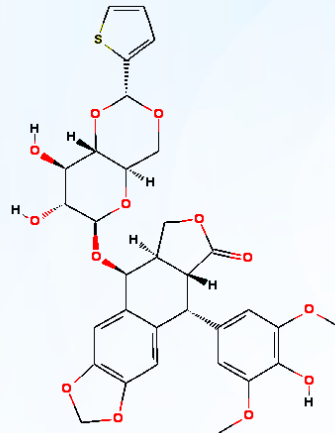
Προσοχή: Μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή μυοκαρδιοπάθεια και η καρδιοτοξικότητα αποτελεί δόσοπεριοριστική τοξικότητα. Επίσης, μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή λευκοπενία (η πιο συχνή βραχυπρόθεσμη τοξικότητα) και βλεννογονίτιδα.

Αναστολείς τοποϊσομεράσης II

Ετοποσίδη



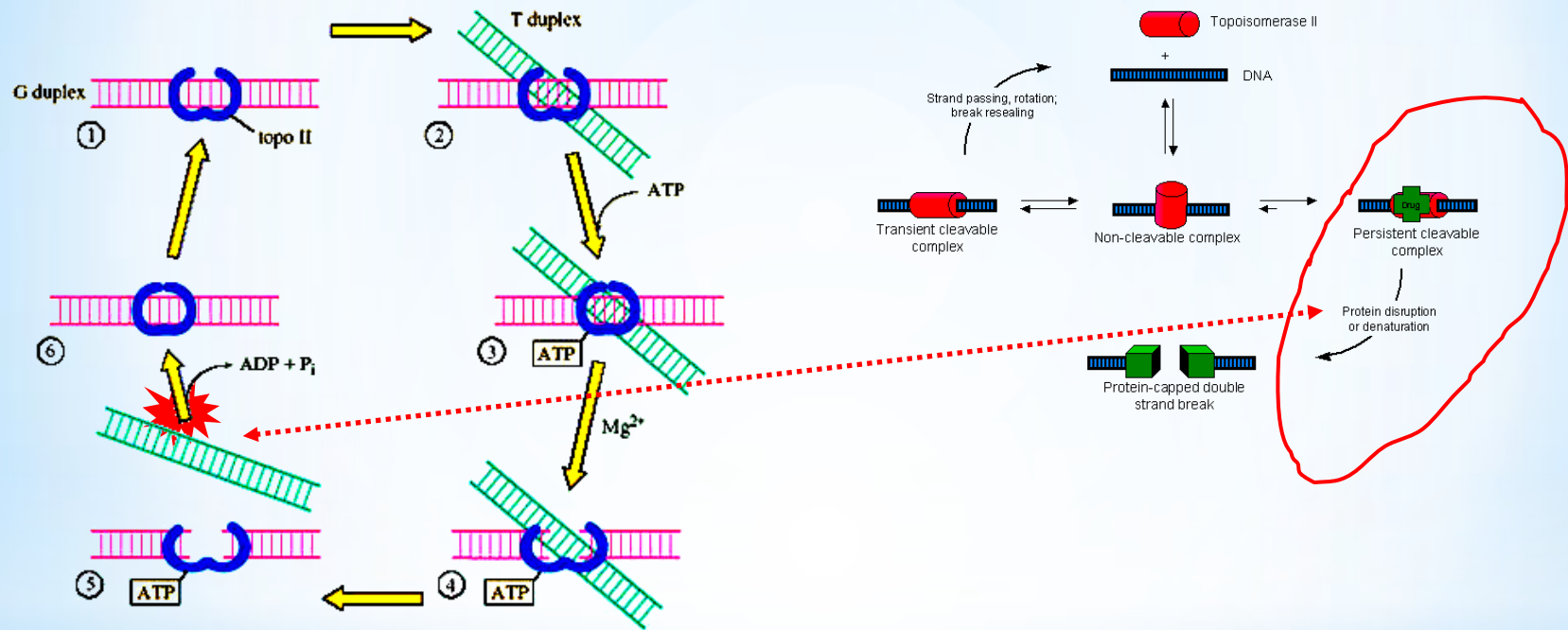
Τενιποσίδη



Γενικός μηχανισμός δράσης:

- αναστέλλουν την τοποϊσομεράση II εμποδίζοντας την επιδιόρθωση των ρήξεων της διπλής έλικας του DNA που συμβαίνουν από το ένζυμο κατά τη σύνθεσή του DNA
- αναστέλλουν την S/G2 φάση του κυτταρικού κύκλου και είναι φάρμακα ειδικά του κύκλου

Αναστολή της τοποϊσομεράσης II από την ετοποσίδη και την τενιποσίδη



Προσοχή: μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή ουδετεροπενία (δοσοπεριοριστική τοξικότητα) και δευτερογενή αιματολογικά νεοπλάσματα

Άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα

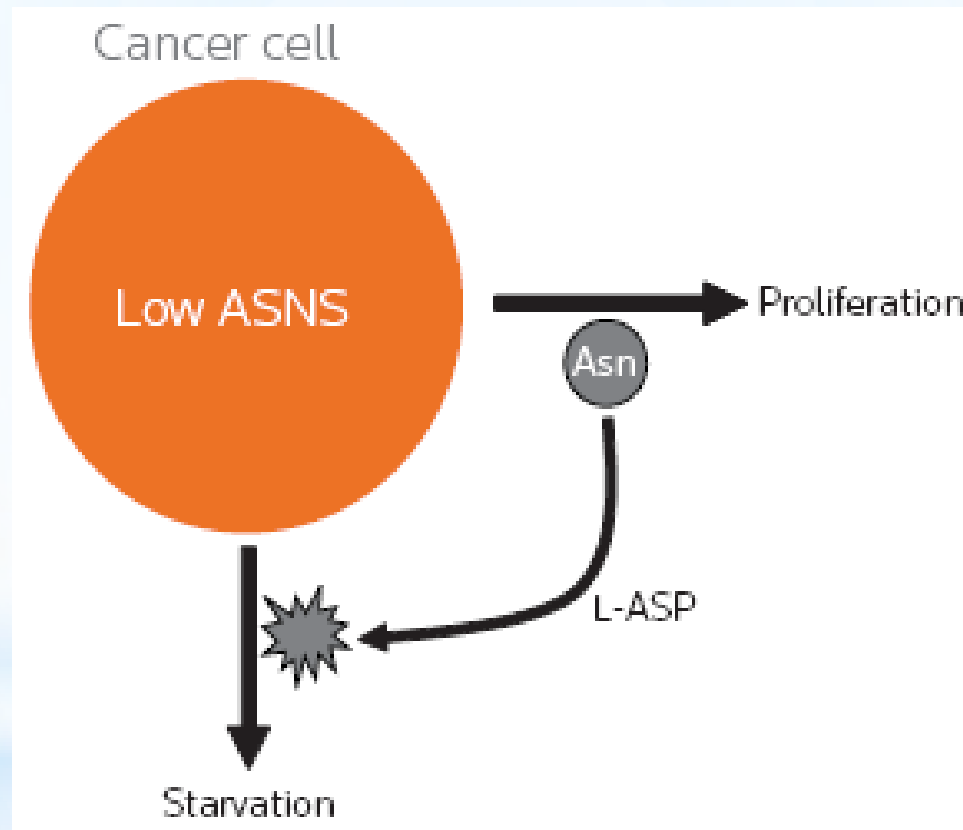
*L-asparaginase

*hydroxurea

L-asparaginase

- * χρησιμοποιείται μόνο στην ΟΛΛ
- * ένζυμο που καθαίρει το αμινοξύ L-asparagine από τον ορό
- * η δραστηριότητα της σχετίζεται με την κάθαρση του αμινοξέος L-asparagine στον ορό
- * μη μυελοκατασταλτικό φάρμακο
- * όχι απώτερες επιπλοκές
- * **χαρακτηριστικές παρενέργειες**

Μηχανισμός δράσης της L-asparaginase



Υδροξυουρία

- * αναστέλλει το ένζυμο ριβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση και τη σύνθεση του DNA
- * ειδικό του κυτταρικού κύκλου (S-phase)
- * μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, μελάνωμα
- * χορήγηση από του στόματος, 100% βιοδιαθεσιμότητα

* Η απουσία μυελοτοξικότητας συνδέεται με χειρότερα αποτελέσματα.



Carpenter JT Jr, Maddox WA, Laws HL, et al. Favorable factors in the adjuvant therapy of breast cancer. *Cancer*. 1982;50:18-23.

Yosef H, Slater A, Keen CW, et al. Prednimustine (Stereoyt) *versus* cyclophosphamide both in combination with methotrexate and 5-fluorouracil in the treatment of advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29:1100-5.

Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med*. 1974;291:998-1000.

Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:1844-52.

Rankin EM, Mill L, Kaye SB, et al. A randomised study comparing standard dose carboplatin with chlorambucil and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Br J Cancer*. 1992;65:275-81.

Singh S, Parulekar W, Murray N, et al. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23: 850-6.

Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, et al. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol*. 2005;6:637-8.

● *Original Contribution*

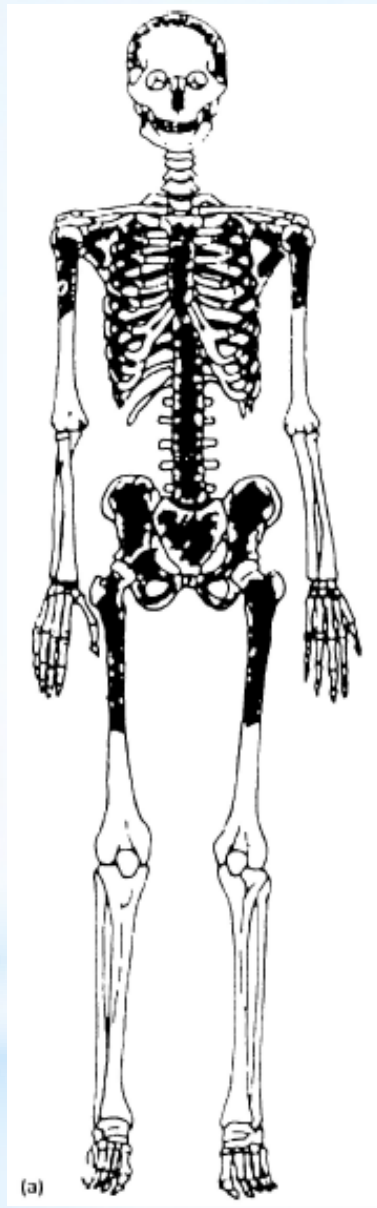
LATE EFFECTS ON HUMAN BONE MARROW AFTER EXTENDED FIELD RADIOTHERAPY

CLAUDE PARMENTIER, M.D.,* NADA MORARDET, M.D.†
AND MAURICE TUBIANA, M.D.‡

Institut Gustave-Roussy and Institut de Recherches de Radiobiologie Clinique, 94805 Villejuif, France

Thirty-two patients with lymphoma were treated by extended radiotherapy (RT) at a dose of 40 Gy and were studied by ferrokinetic studies and surface counting at various times following irradiation. Loss of hematopoietic activity in the irradiated areas is compensated by increased activity in the non-irradiated areas. Despite the return of peripheral blood counts to normal, the hyperactivity of the non-irradiated bone marrow persists over up to 13 years after RT, while the hematopoietic activity of the irradiated areas remains depressed and is only slightly higher than immediately after RT. The hypoactivity persisted even when the hemopoietic tissues had been subjected to the intense stimulation provoked by an aplasia caused by chemotherapy. However, a recovery was observed for dose of 20 Gy or lower. The hemopoietic activity of the irradiated bone marrow appears to be related to the volume of the marrow irradiated and is higher after a mantle + inverted Y field than after a mantle field. Bone marrow scintigraphies with ^{59}Fe in 7 out of 9 patients studied revealed an extension of hematopoiesis into a normally dormant area of the marrow, such as the femora. In 2 patients an erythropoietic activity was observed in spleens which had received a dose of 40 Gy, and extra medullary erythropoiesis was found in approximately two-thirds of the patients.

Extended field radiotherapy, Lymphoma, Hemopoietic sequelae, Radioiron.



Greven KM, Paunesku T. Radiation complications of the pelvis. *Cancer Treat Res.* 2006;128:125-53.

TABLE 1. Bone Marrow Activity Assessed by the Uptake of ^{111}In Indium Graded from 0 to 4; Effect of Dose and Volume

	<3000 rad	3-4000 rad	>4000 rad
Following TNI	2.8 ± 0.8 (20)	2.5 ± 1.1 (45)	1.3 ± 1.3 (59)
Less than TNI	1.0 ± 1.2 (4)	1.2 ± 1.5 (8)	0.8 ± 1.0 (16)

The numbers represent average grades $\pm$ square root of mean square difference (number of observations). TNI = Total nodal irradiation.

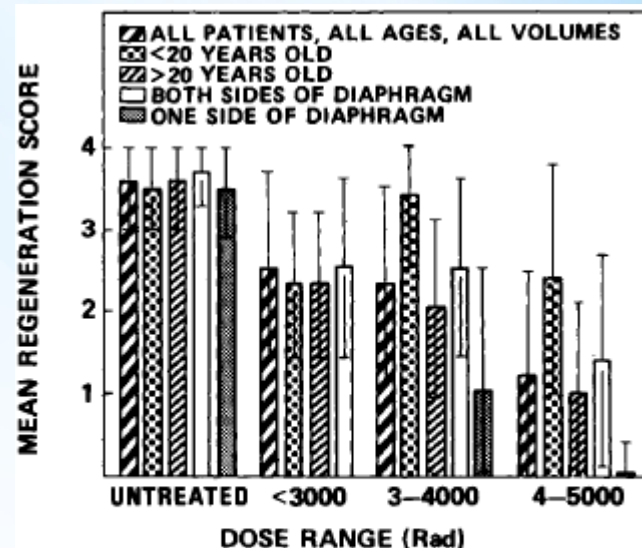


FIG. 6. Bar graph representation of regeneration in evaluated sites versus dose range. The effects of age, dose and volume treated are seen in the dose ranges 3-4000 rad and 4-5000 rad.

TABLE 3. Bone Marrow Activity Assessed by the Uptake of ^{111}In Indium Graded from 0 to 4; Effect of Time Following Radiation (Months) in Patients Treated with Total Nodal Irradiation

Time following XRT	<3000 rad	3-4000 rad	>4000 rad
12-36	2.7 ± 0.7 (17)	2.1 ± 1.2 (13)	1.1 ± 1.2 (36)
36-60	2.7 ± 0.2 (3)	2.6 ± 1.5 (9)	1.3 ± 1.5 (12)
60+	3.5 ± 0.1 (4)	3.1 ± 0.9 (25)	1.7 ± 1.3 (27)

TABLE 2. Bone Marrow Activity Assessed by the Uptake of ^{111}In Indium Graded from 0 to 4; Effect of Age (Years) in Patients Treated with Total Nodal Irradiation

Age at time of XRT	<3000 rad	3-4000 rad	>4000 rad
0-20	3.0 (1)	3.7 ± 0.6 (11)	2.6 ± 1.4 (12)
20-40	3.1 ± 0.6 (7)	2.3 ± 0.6 (16)	1.2 ± 1.2 (25)
40-70	2.6 ± 0.9 (12)	1.9 ± 1.1 (18)	0.8 ± 0.8 (22)

Sacks EL, Goris ML, Glatstein E, et al. Bone marrow regeneration following large field radiation: influence of volume, age, dose, and time. Cancer. 1978;42:1057-65.

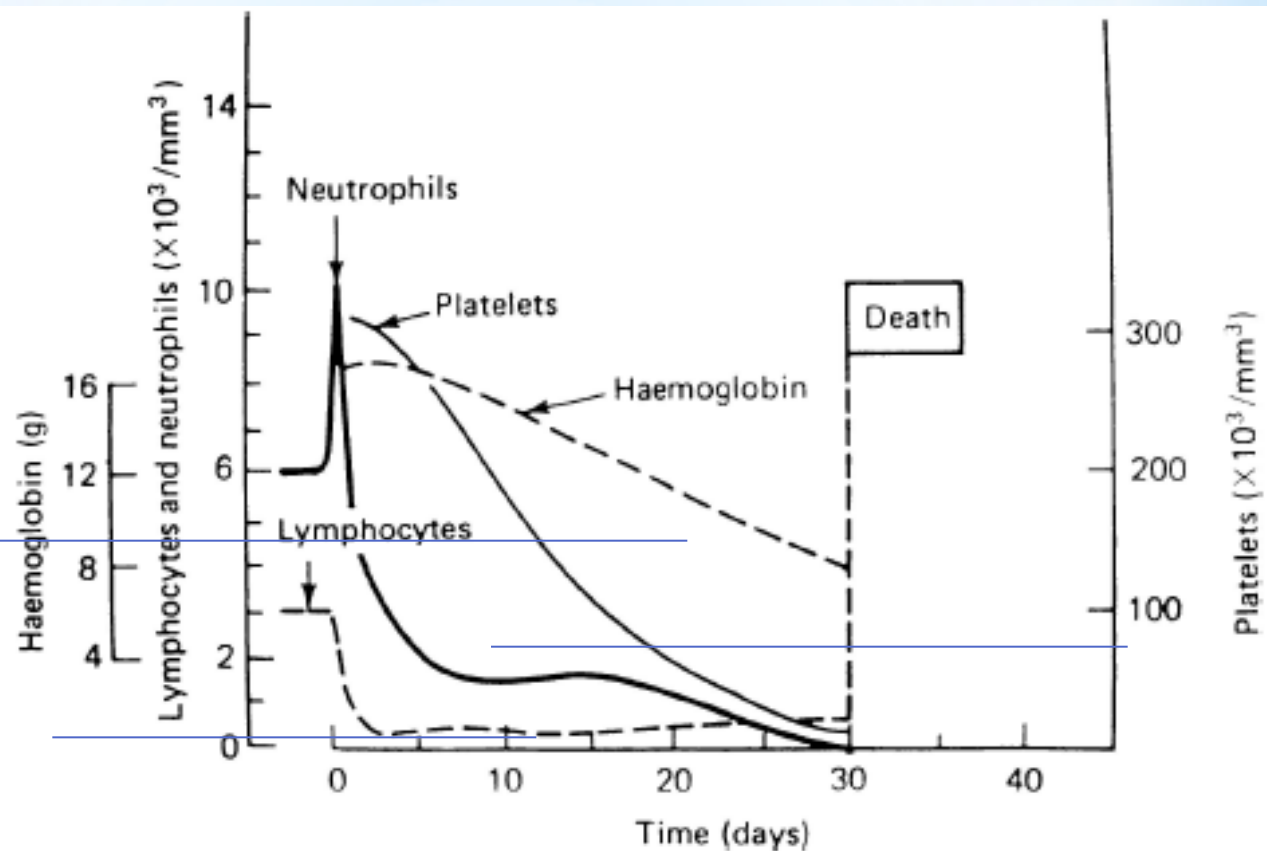


Figure 4. Temporal sequence of changes in numbers of neutrophils, platelets, and lymphocytes, and hemoglobin after lethal total body irradiation.¹¹⁴

Greven KM, Paunesku T. Radiation complications of the pelvis. Cancer Treat Res. 2006;128:125-53.

Όψιμη αιματολογική τοξικότητα

ΜΥΕΛΟΕΙΔΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (THERAPY-RELATED MYELOID NEOPLASMS, t-MN)

- * μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ), οξεία λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά /μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ/ΜΥΣ) που αναπτύσσονται μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις (δευτεροπαθή, δΜΔΣ/ΟΛ)

Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.

- ετερογενής και μη σαφώς ορισμένη ομάδα ασθενών
- μικρότερη μέση επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς με de novo ΟΛ, ΜΔΣ, ή ΜΔΣ/ΜΥΣ
- αποτελούν το 10 με 20% των ασθενών με ΟΛ, ΜΔΣ και ΜΔΣ/ΜΥΣ:
 - 55-80% σχετίζονται με τη ΧΜΘ,
 - 6-21% με Α/Θ και
 - 2-9% με χημικούς και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες

Sekeres MA. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9:57-63.

Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, List A, Fryzek J, Paquette R, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. J Natl Cancer Inst. 2008;100:1542-51.

Συχνότητα εμφάνισης

- υποκείμενο κακόηθες νόσημα
- χορηγούμενη θεραπεία
- διάρκεια της έκθεσης
- συνολική δόση και
- τρόπος χορήγησης

Mauritzson N, Albin M, Rylander L, et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia*. 2002;16:2366-78.

Levine EG, Bloomfield CD. Secondary myelodysplastic syndromes and leukaemias. *Clin Haematol*. 1986;15:1037-80.

Χρόνος εμφάνισης t-MN

- * η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 61 έτη
- * οι ασθενείς που έλαβαν ΧΜΘ ή Α/Θ σε ηλικία >50 ετών έχουν μέσο χρόνο εμφάνισης της νόσου μικρότερο από αυτό που μεσολαβεί σε μικρότερες ηλικίες
- * τα παιδιά βρίσκονται σε μικρότερο κίνδυνο από τους ενήλικες και τα νεαρότερα παιδιά σε μικρότερο κίνδυνο από τα μεγαλύτερα σε ηλικία (αλκυλιούντες παράγοντες)
- * ο κίνδυνος που συνδέεται με αναστολείς της τοποϊσομεράσης II φαίνεται να είναι σταθερός σε όλες τις ηλικίες
- * ο κίνδυνος εμφάνισης t-MN ελαττώνεται μετά τα 10 έτη από τη κυτταροτοξική θεραπεία αλλά δε μηδενίζεται
- * η λανθάνουσα περίοδος εμφάνισης t-MN με άλλους παράγοντες δεν είναι τόσο σαφής

Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin Oncol.* 1992;19:47-84.
De Gramont A, Louvet C, Krulik M, Smadja N, Donadio D, Laporte JP, et al. Preleukemic changes in cases of nonlymphocytic leukemia secondary to cytotoxic therapy. Analysis of 105 cases. *Cancer.* 1986;58:630-4.
Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Smith TL, Cork A, McCredie KB, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol.* 1986;4:1748-57.

1. t-MN μετά από έκθεση σε αλκυλιούντες παράγοντες ή A/Θ

- * λανθάνουσα περίοδος 5 έως 10 ετών (ίσως και 20 έτη μετά από A/Θ)
- * η μελφαλάνη φαίνεται να είναι περισσότερο λευχαιμογόνος από τα υπόλοιπα

Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. Semin Oncol. 1992;19:47-84.

- * χαμηλές δόσεις A/Θ σε μεγάλους όγκους ΜΟ είναι ασθενώς λευχαιμογόνες ενώ υψηλές δόσεις σε μικρούς όγκους ΜΟ δεν έχουν λευχαιμογόνο δράση
- * ο κίνδυνος ανάπτυξης t-MN μετά από χημειοακτινοθεραπεία, σύγχρονη ή ετερόχρονη, που περιλαμβάνει αλκυλιούντες παράγοντες είναι μικρός

Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. Semin Oncol. 1992;19:47-84.

van Leeuwen FE. Risk of acute myelogenous leukaemia and myelodysplasia following cancer treatment. Baillieres Clin Haematol. 1996;9:57-85.

Χαρακτηριστικά

- 2/3 των ασθενών με μυελοδυσπλασία (συνήθως τριγραμμική), μυελική ανεπάρκεια και πανκυτταροπενία
- >90 τοις εκατό των ασθενών φέρουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κυρίως -5 ή -7 που έχουν συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση
- οι διπλοειδείς καρυότυποι έχουν μικρή συχνότητα εμφάνισης
- οι ανωμαλίες στα χρωμοσώματα 5 και 7 εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες όπως η προκαρβαζίνη και οι νιτροζουρίες, σε σύγκριση με όσους είχαν λάβει κυκλοφωσφαμίδη, άλλη ΧΜΘ ή μόνο Α/Θ
- οι θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές: πλήρης ύφεση αναμένεται μόνο στο 25% των ασθενών, μέση επιβίωση 3 με 6 μήνες

Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. J Clin Oncol. 1986;4:1748-57.

2. t-MN που αναπτύσσεται μετά από τη χορήγηση αναστολέων της τοποϊσομεράσης II

- πολύ συντομότερη λανθάνουσα περίοδο (1 έως 3 έτη)
- πολύ συχνά παρουσιάζεται ως ΟΛ (κυρίως οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία) ενώ σπάνια ως ΜΔΣ

Pedersen-Bjergaard, J, Rowley, JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood*. 1994;83:2780-6.

Ratain, MJ, Rowley, JD. Therapy-related acute myeloid leukemia secondary to inhibitors of topoisomerase II. From the bedside to the target genes. *Ann Oncol*. 1992;3:107-11.

Pedersen-Bjergaard, J. Insights into leukemogenesis from therapy-related leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352:1591.

Tebbi, CK, London, WB, Friedman, D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25:493-500.

Pui, CH, Relling, MV. Topoisomerase II inhibitor-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2000;109:13-23.

Xue, Y, Lu, D, Guo, Y, Lin, B. Specific chromosomal translocations and therapy-related leukemia induced by bimolane therapy for psoriasis. *Leuk Res*. 1992;16:1113-23.

Σχετίζεται με

- * επιποδοφυλλοτοξίνες
όπως οι ετοποσίδη και
τενοποσίδη και

- * κυτταροτοξικά
αντιβιοτικά όπως οι
δοξορουβικίνη,
δαουνορουβικίνη,
επιρουμπικίνη,
μιτοξαντρόνη και
ακτινομυκίνη

- * χαρακτηριστικές
κυτταρογενετικές
αλλοιώσεις:

- * συχνά αφορούν 11q26
ανωμαλίες, όπως η
αντιμετάθεση t(9;11),
11q23 (MLL γονίδιο) ή
21q22 ανωμαλίες, όπως
οι αντιμεταθέσεις
t(8;21) και t(3;21)

3. άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα

- αντιμεταβολίτες - θειοπουρίνες όπως η φλουδαραβίνη
- ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η μυκοφαινολάτη mofetil και
- φάρμακα που επηρεάζουν το σχηματισμό της μιτωτικής ατράκτου (συνήθως σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες), όπως τα αλκαλοειδή της vinka βινκριστίνη, βινμπλαστίνη, βινδεσίνη και οι ταξάνες πακλιταξέλη και ντοσεταξέλη
- Ο ρόλος άλλων παραγόντων, όπως της υδροξυουρίας, της L-ασπαραγινάσης, ραδιοϊσοτόπων, καθώς και των αιματοποιητικών αυξητικών παραγόντων δεν είναι σαφής.

4. άλλοι παράγοντες

* δεξαζοξόνη

* ¹³¹I

* imatinib

* ταμοξιφαίνη

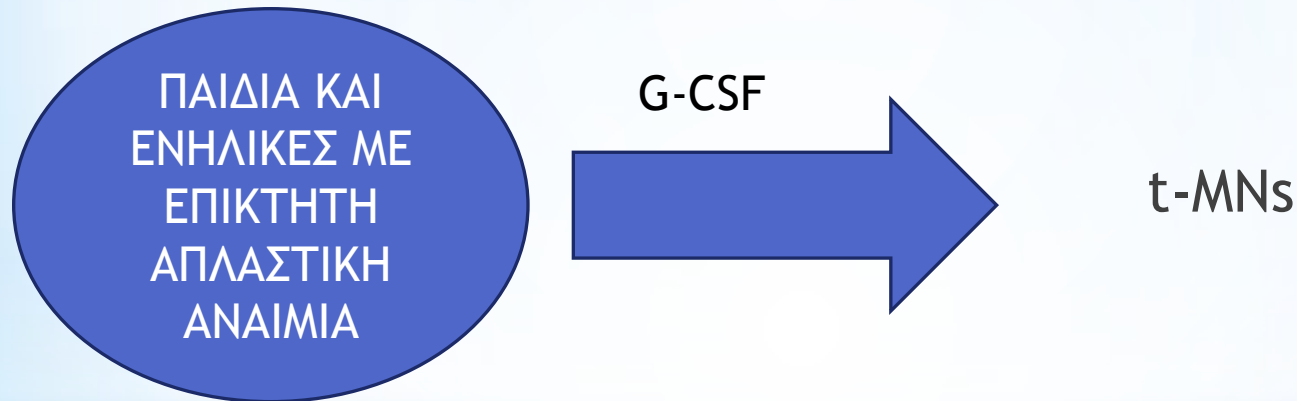
* gefitinib

* lenalidomide

- Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. Blood. 2003;101:3862-7.
- Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2007;99:196-205.
- * Smith RE. Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Clin Breast Cancer. 2003;4:273-9.
- * Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. J Clin Oncol. 2003;21:1195-204.
- * Lyman GH, Dale DC. Long-term outcomes of myeloid growth factor treatment. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9:945-52.

5. Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) και Ca μαστού

Αλλά και...



Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol.* 1998; 103:297-303.
Ohara A, Kojima S, Hamajima N, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. *Blood.* 1997; 90:1009-13.

6. Αυτόλογη μεταμόσχευση ολικού μυελικού μοσχεύματος ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ)

- Δεν έχει διευκρινιστεί αν τα δΜΔΣ μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση οφείλονται στις υψηλές δόσεις ΧΜΘ που προηγούνται ως σχήματα προετοιμασίας, στην ίδια τη διαδικασία της μεταμόσχευσης ή τις προηγούμενες θεραπείες που έχουν λάβει οι ασθενείς.
- Το είδος της μεταμόσχευσης (ΜΟ ή αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα), οι προηγούμενες θεραπείες, τα σχήματα προετοιμασίας και ο αριθμός των CD34+ κυττάρων και συγκεκριμένοι κληρονομήσιμοι πολυμορφισμοί σε γονίδια που αφορούν το μεταβολισμό των φαρμάκων, την επιδιόρθωση του DNA και τη λευχαιμογένεση φαίνεται πως διαδραματίζουν ρόλο στην ανάπτυξη δΜΔΣ μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση.

Del Cañizo M, Amigo M, Hernández JM, et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndromes following autologous transplantation. *Haematologica*. 2000;85:403-9.

Hoffmann M, Henrich D, Hackenberg U, et al. [Complications after high dose therapy and autologous stem cell transplantation. Retrospective study of an unselected patient sample]. *Med Klin (Munich)*. 2001;96:196-201.

Hake CR, Graubert TA, Fenske TS. Does autologous transplantation directly increase the risk of secondary leukemia in lymphoma patients? *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:59-70.

- ❖ Αυτόλογη μεταμόσχευση έχει πραγματοποιηθεί και σε ασθενείς με Ca μαστού και σε μερικές περιπτώσεις ασθενών έχει αναφερθεί ανάπτυξη δΜΔΣ.

Roman-Unfer S, Bitran JD, Hanauer S, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplasia following intensive chemotherapy for breast cancer. Bone Marrow Transplant. 1995;16:163-8.

Laughlin MJ, McGaughey DS, Crews JR, et al. Secondary myelodysplasia and acute leukemia in breast cancer patients after autologous bone marrow transplant. J Clin Oncol. 1998;16:1008-12.

Πρωτοπαθή νοσήματα υψηλού κινδύνου

- * μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης δΜΔΣ και δΟΛ σε ασθενείς με:
 - * λέμφωμα Hodgkin (HL),
 - * πολλαπλό μυέλωμα και
 - * Ca μαστού
- * αλλά και σε ασθενείς με:
 - * NHL,
 - * οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία,
 - * αληθή πολυκυτταραιμία,
 - * Ca πνεύμονα,
 - * των ωοθηκών,
 - * της γαστρεντερικής οδού,
 - * των όρχεων και
 - * των μαλακών ιστών

Zeidman A, Dayan DB, Mittelman M. Secondary myelodysplastic syndromes and acute leukemias. Haematologia (Budap). 1995;27:23-8.

Giles FJ, Koeffler HP. Secondary myelodysplastic syndromes and leukemias. Curr Opin Hematol. 1994;1:256-60.

Ώψιμη ουδετεροπενία (LON, Late-Onset Neutropenia)

- * έχει παρατηρηθεί μετά τη χρήση του χιμαιρικού antiCD20 μονοκλωνικού αντισώματος rituximab, τόσο για κακοήγη λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα όσο και για μη κακοήθεις νόσους (π.χ. νοσήματα συνδετικού ιστού)

Tesfa D, Ajeganova S, Häggglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. Arthritis Rheum. 2011;63:2209-14.

- * η συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 3 και 27%
- * ίσως σοβαρή (βαθμού III-IV)
- * συνοδεύεται με εμπύρετο και λοίμωξη σε περίπου 17% των περιπτώσεων, σπάνια όμως η λοίμωξη είναι κλινικά σημαντική
- * εμφανίζεται κατά μέσο όρο 38 με 175 ημέρες μετά την τελευταία δόση rituximab, με διάμεση διάρκεια 5 έως 77 ημέρες
- * επαναχορήγηση rituximab μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή

Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2209-14.

Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:308-18.

Παράγοντες κινδύνου

- * αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- * ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για λέμφωμα σχετιζόμενο με λοίμωξη από HIV
- * ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανάλογα πουργινών ή άλλη κυτταροτοξική θεραπεία
- * προχωρημένα στάδια νόσου
- * πολλαπλές χορηγήσεις rituximab

Παθογένεια

- * άγνωστος μηχανισμός
- * άμεση τοξικότητα θεωρείται απίθανη

Grant C, Wilson WH, Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *Curr Opin Hematol*. 2011;18:49-54.
Cattaneo C, Spedini P, Casari S, et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1013-7.

- * σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί αναστολή της ωρίμανσης της μυελικής σειράς

Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2209-14.

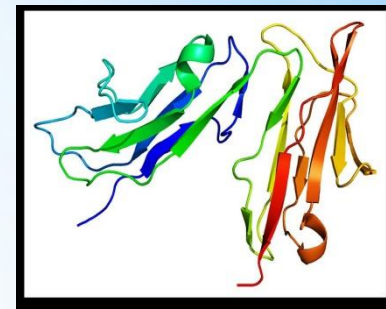
* στην παθογένεια της νόσου φαίνεται να εμπλέκονται πολυμορφισμοί του FcγamaRIIIA

* LON αναπτύσσεται συχνότερα σε ασθενείς με τον πολυμορφισμό VV σε σχέση με ασθενείς με VF και FF πολυμορφισμό

Li SC, Chen YC, Evens AM, et al. Rituximab-induced late-onset neutropenia in newly diagnosed B-cell lymphoma correlates with Fc receptor FcγRIIIa 158(V/F) polymorphism. Am J Hematol. 2010;85:810-2.

Weng WK, Negrin RS, Lavori P, Horning SJ. Immunoglobulin G Fc receptor FcγRIIIa 158 V/F polymorphism correlates with rituximab-induced neutropenia after autologous transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28:279-84.

Keane C, Nourse JP, Crooks P, et al. Homozygous FCGR3A-158V alleles predispose to late onset neutropenia after CHOP-R for Diffuse Large B-cell Lymphoma. Intern Med J. 2012;42:1113-9.

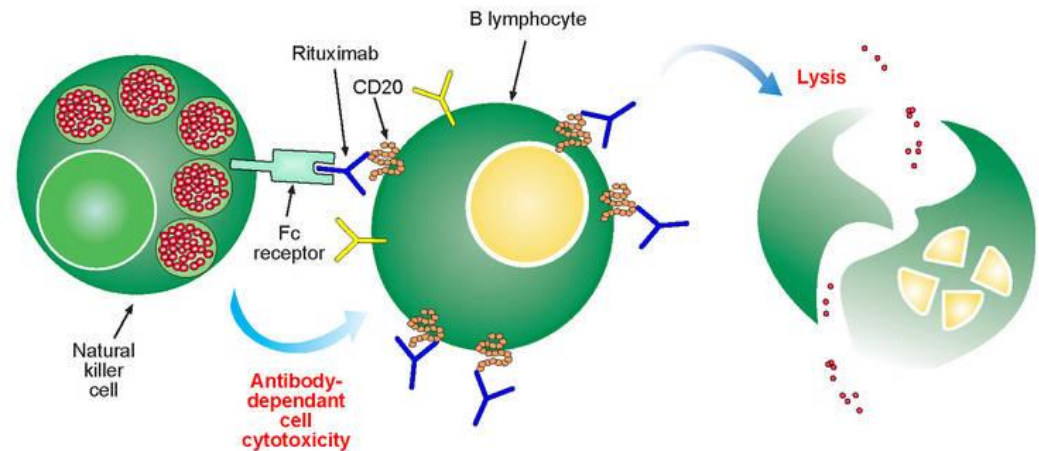


* Οι FcγammaRIII είναι υποδοχείς με χαμηλή συγγένεια προς τις IgG που αναγνωρίζουν κατά την ανοσολογική απόκριση.

* Οι πολυμορφισμοί στις θέσεις 48 και 158 των υποδοχέων FcγRIIIA έχουν αναφερθεί να επηρεάζουν τη δέσμευση της IgG1 και της ADCC.

* Οι πολυμορφισμοί στη θέση 158 οδηγούν στην έκφραση είτε βαλίνης (V) είτε φαινυλαλανίνης (F), η πρώτη εκ των οποίων συνδέεται με αυξημένη κάθαρση των B λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος και απάντηση στο rituximab.

⑤ Antibody-dependent cell cytotoxicity by natural killer cells



Binding of Rituximab to CD20 on B lymphocytes opsonises the cells. Rituximab is an IgG class antibody which has a Fc portion detectable by Fc receptors on natural killer cells. Recognition of IgG opsonised cells by natural killer cells induces degranulation and lysis of the cell by antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC).

Αντιμετώπιση αιματολογικής τοξικότητας

* ηλικία

* φύλο

* γενική κατάσταση

* διατροφή

* συννοσηρότητα

* προηγούμενη γενική αίματος

* προηγούμενη ΧΜΘ ή Α/Θ

* διήθηση ΜΟ

* γενετικοί πολυμορφισμοί

Table 2. Factors Associated With High Risk for Chemotherapy-Induced Myelotoxicity

Host-related factors

Age > 65 yr
Female gender
ECOG PS > 1
Malnutrition
Immunosuppression
Comorbidities: COPD, diabetes, renal impairment,
liver disease
Open wounds or recent surgery
Active infection or preexisting fungal infections
Drug-drug interactions

Disease- and treatment-related factors

High tumor burden/extensive disease
History of chemotherapy or radiation
Preexisting cytopenias
Bone marrow involvement with tumor
Type of chemotherapy
Dose intensity of chemotherapy
Elevated lactate dehydrogenase level
Hypoalbuminemia
Hyperbilirubinemia, hematologic malignancy,
hospitalization

Note. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = performance status; COPD = chronic obstructive pulmonary disease. Information from Scripture & Figg (2006), Daniel & Crawford (2006), Aapro et al. (2011), and Schwenkglenks et al. (2011).

Kurtin S. Myeloid toxicity of cancer treatment. J Adv Pract Oncol. 2012;3:209-24.

Αντιμετώπιση αιματολογικής τοξικότητας (II)

ανάλογα με το είδος:

* μεταγγίσεις ερυθρών

* αντιβιοτικά

* EPO

* μεταγγίσεις PLTs

* G-CSF

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Αντιμετώπιση δευτεροπαθών μυελικών νεοπλασμάτων

- * κλινική παρακολούθηση
- * ψυχοκοινωνική υποστήριξη
- * συχνή εκτίμηση της ποιότητας ζωής
- * μεταγγίσεις ΜΣΕ και PLTs, ΕΡΟ
- * αντιμετώπιση των λοιμώξεων
- * αποσιδήρωση
- * αζακυτιδίνη, ντεσιταμπίνη
- * αλλογενή μεταμόσχευση ΜΑΑΚ

Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!