



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Kemoterápia, célzott terápia, immunterápia

Dank Magdolna

ONKOLGIAI KÖZPONT

ONKOLÓGIAI TANSZÉK-KLINIKAI ONKOLÓGIAI
TANSZÉKI CSOPORT

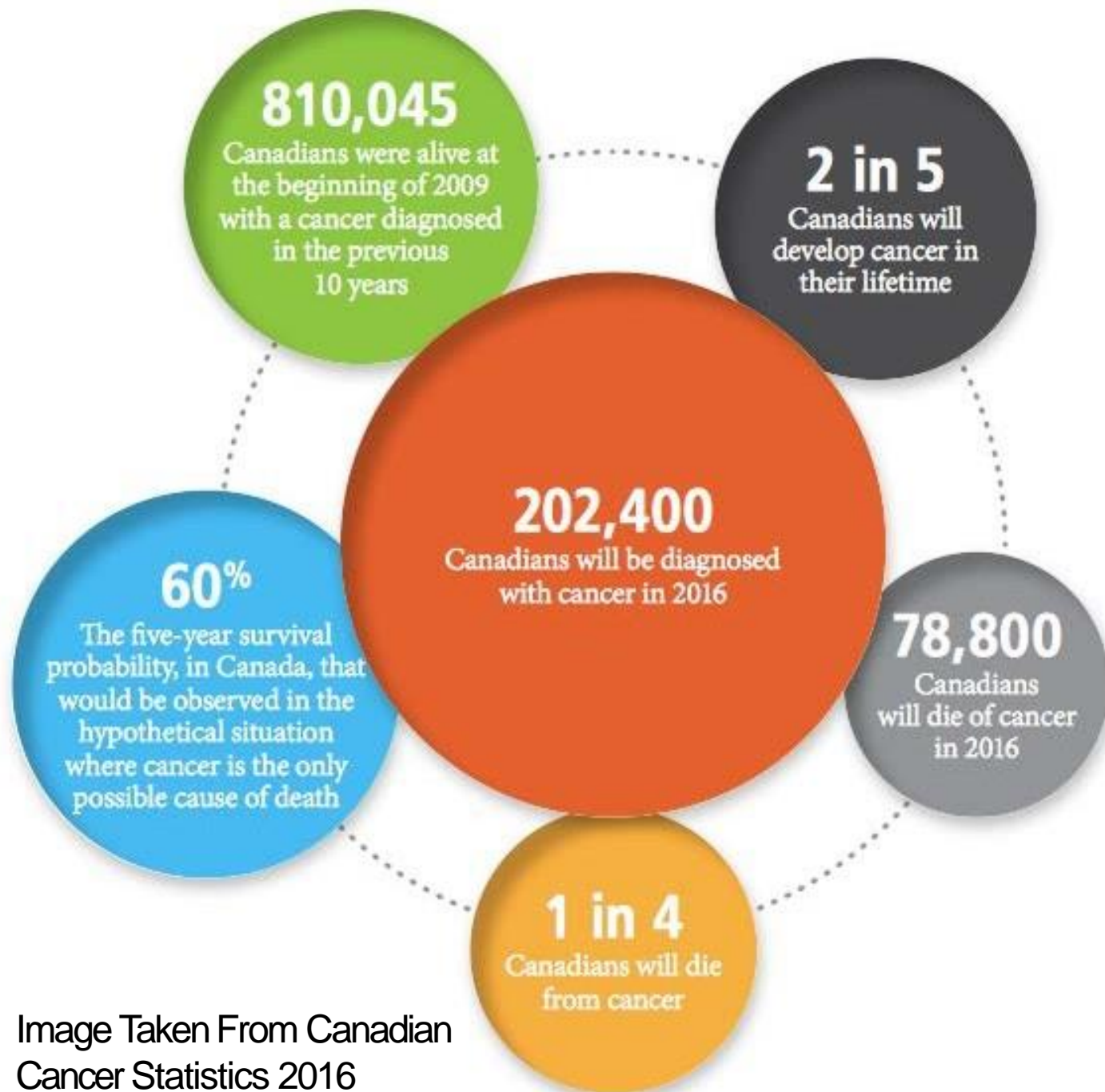
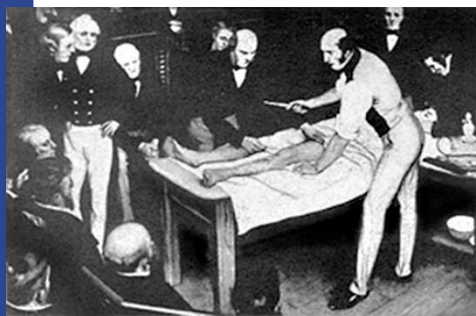


Image Taken From Canadian Cancer Statistics 2016

A daganatellenes terápiák fejlődése

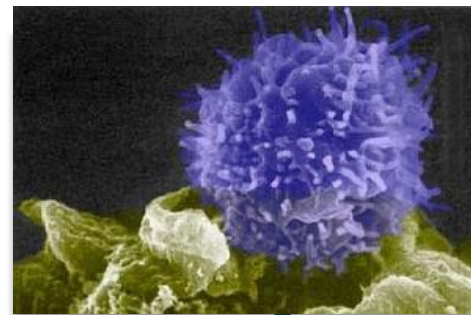
DeVita VT Jr, Chu E. *Cancer Res* 2008; 68(21):8643-53; The American Cancer Society. The History of Cancer. Available from: cancer.org/cancer/cancerbasics/thehistoryofcancer/; Finn OJ. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 8:viii6-9; Mansh M. *Yale J Biol Med* 2011; 84(4):381-9; Kirkwood JM, et al. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(5):309-35; National Cancer Institute (NCI) Cancer Drug Information: Vemurafenib. Available from: cancer.gov/cancertopics/druginfo/vemurafenib; NCI Cancer Drug Information: Dabrafenib. Available from: cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-dabrafenib; NCI Cancer Drug Information: Trametinib. Available from: cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-trametinib.



Sebészet
1846



Kemoterápia
1946

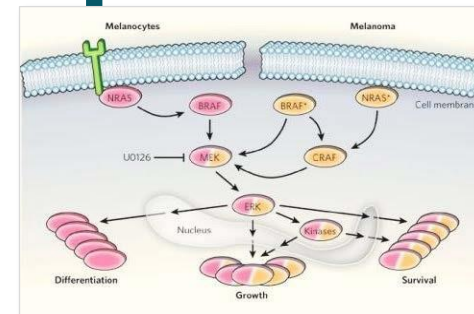
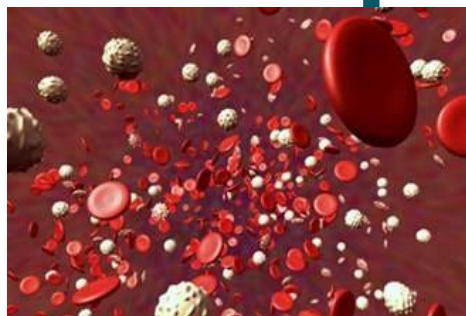


Immuno-onkologia
Sipuleucel-T 2010
Ipilimumab 2011

Sugárkezelés
1901

Immunoterápia
Interferon- α 1995
Interleukin-2
1998

Célzott terápia
1997



Szisztémás onkológiai ellátás

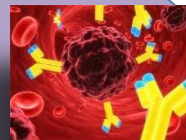
Kemoterápia

Cél: gyorsan
osztódó tumor és normál sejtek
Nemkívánatos események:
szerteágazóak a terápia nem
specifikus jellegének
köszönhetően



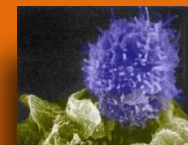
CÉLZOTT TERÁPIA

Cél: specifikus molekulák,
amelyek részt vesznek a
tumor növekedésében és
progressziójában.
Nemkívánatos
események: specifikusak



I-O TERÁPIA

Cél: immunrendszer
Nem kívánatos
események: jellemzőek,
immunrendszer-aktivitással



A nemkívánatos események különböző spektruma az egyes terápiákban

Különböző ellátási stratégiát igényelnek

American Cancer Society. *Treatment types* <http://www.cancer.org/>; Bristol-Myers Squibb. YERVOY™(ipilimumab) prescribing information updated May 2013; Topalian SL, et al. *N Eng J Med* 2012;366(26):2443–2452 and oral presentation at ASCO2013: *J Clin Oncol* 2013;31(15 suppl):abstract 3002; 3. Hamid O, et al. *N Eng J Med* 2013;369(2):134–144; 4. Dendreon. PROVENGE®(sipuleucel-T) prescribing information updated July 2011; Bristol-Myers Squibb. YERVOY (ipilimumab) Immune-related Adverse Reactions (IrAR) Management Guide and Online Tool at <https://www.yervoy.co.uk/>; Bristol-Myers Squibb. YERVOY (ipilimumab) SmPC updated July 2013, available at <http://www.ema.europa.eu>.



Kemoterápiás kezelések

Definíció

A daganat kezelése speciális kémiai anyagokkal, a rosszindulatú sejteket és szöveteket roncsoló szerekkel. A kifejezés két szóból áll: "vegyi" és "kezelés".

Cytotoxic

- Szó szerint „sejtet mérgező”



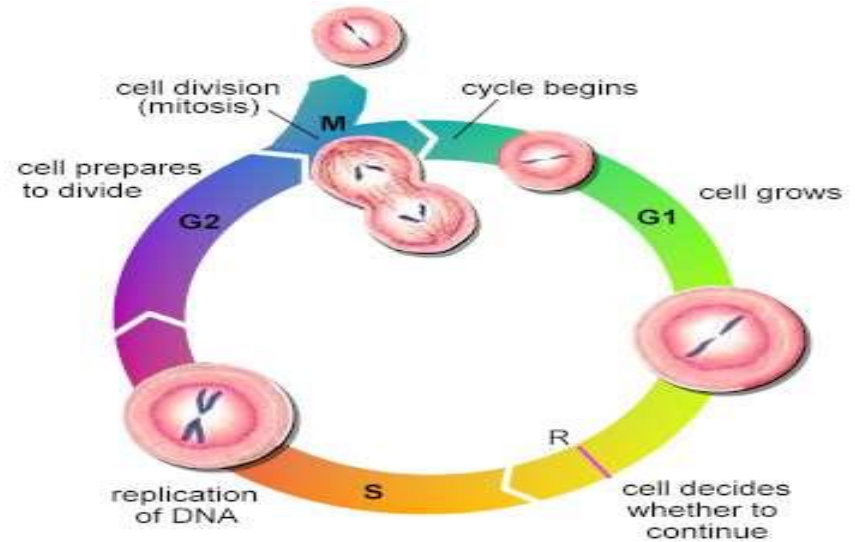
A tumorsejt és a kemoterápia

Sejtciklus specifikus:

leginkább az aktív sejtek ellen hatékony, ezért fázis specifikus
Hosszan tartó expozíció vagy ismételt adagolás.

Sejtciklus nem specifikus:

leghatékonyabb az aktív osztódó
Sejtek ellen, de hatásosak a G0-ban is.

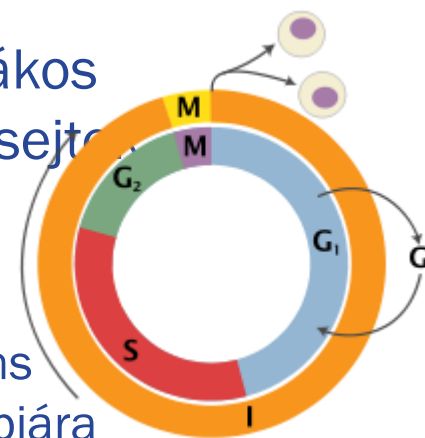


A kemoterápia hatásmechanizmusa

- ↪ A kemoterápiás szerek károsítják az osztódó sejteket (mitózis): közvetlen DNS károsodás, antimetabolitok, enzimgátlás (topoizomeráz I. és II.), mikrotubulus gátlás.
- ↪ Apoptózis - programozott sejtes halál
- ↪ Hatékonyan célozza a gyorsan osztódó sejteket - a rákos sejtek sokkal gyorsabban osztódnak, mint a normál sejtek

↪ De:

- ↪ vannak olyan rosszindulatú daganatok, amelyek lassabb növekedési rátával rendelkeznek, mint például az indolens limfómák, sokkal mérsékeltebben reagálnak a kemoterápiára
- ↪ a gyorsan osztódó normál sejtek szintén érzékenyek - mellékhatások



Kemoterápia

A kemoterápia célja lehet:

- ↳ Gyógyítás
- ↳ A túlélés meghosszabbítása
- ↳ Palliatív ellátás (tünetek csökkentése)



Kemoterápia

Több mint 50 különböző kemoterápiás gyógyszer

Járóbeteg vagy fekvőbeteg kezelés
a toxicitástól függően

A beadás módjai:

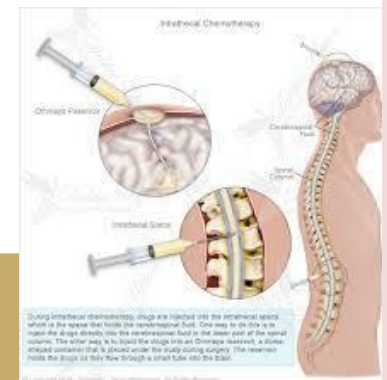
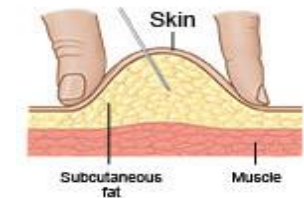
- ↪ **Orális** pl. kapecitabin, idarubicin
- ↪ **intravénásan/** tartós központi vénás katéter
- ↪ **SC:** pl. trastuzumab
- ↪ **Intrakavitális:** például húgyhólyag
- ↪ **Intrathechalis:** Végzetes lehet, ha helytelen gyógyszert adnak be!



Subcutaneous Injection

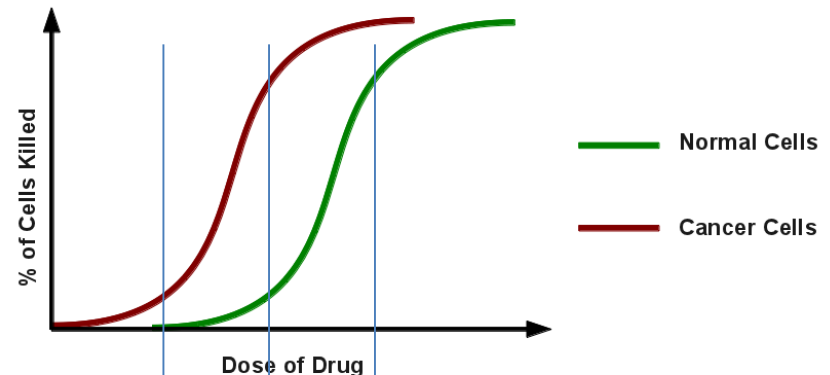


Pinch and inject



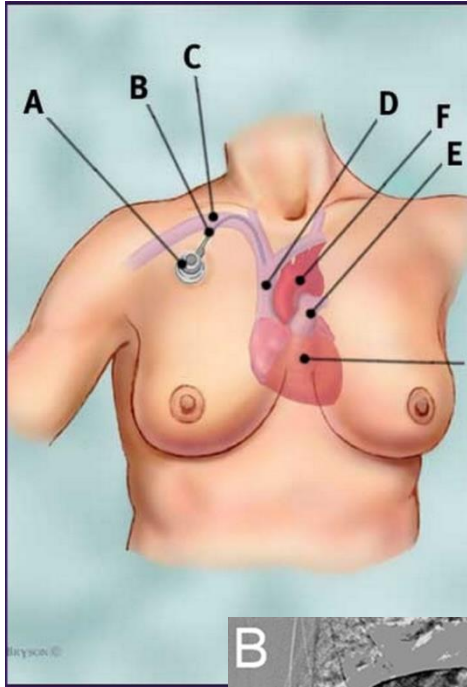
Dozírozás

- ↪ *Alacsony adag* - hatástalan
- ↪ *Nagy dózis* - tűrhetetlen mellékhatások
- ↪ *terápiás ablak*



- ↪ testsúly (mg / kg), TF (testterület, mg / m²), AUC (görbealatti terület)
- ↪ <https://patient.info/doctor/body-surface-area-calculator-mosteller>

Kemoterápia beadásának módja

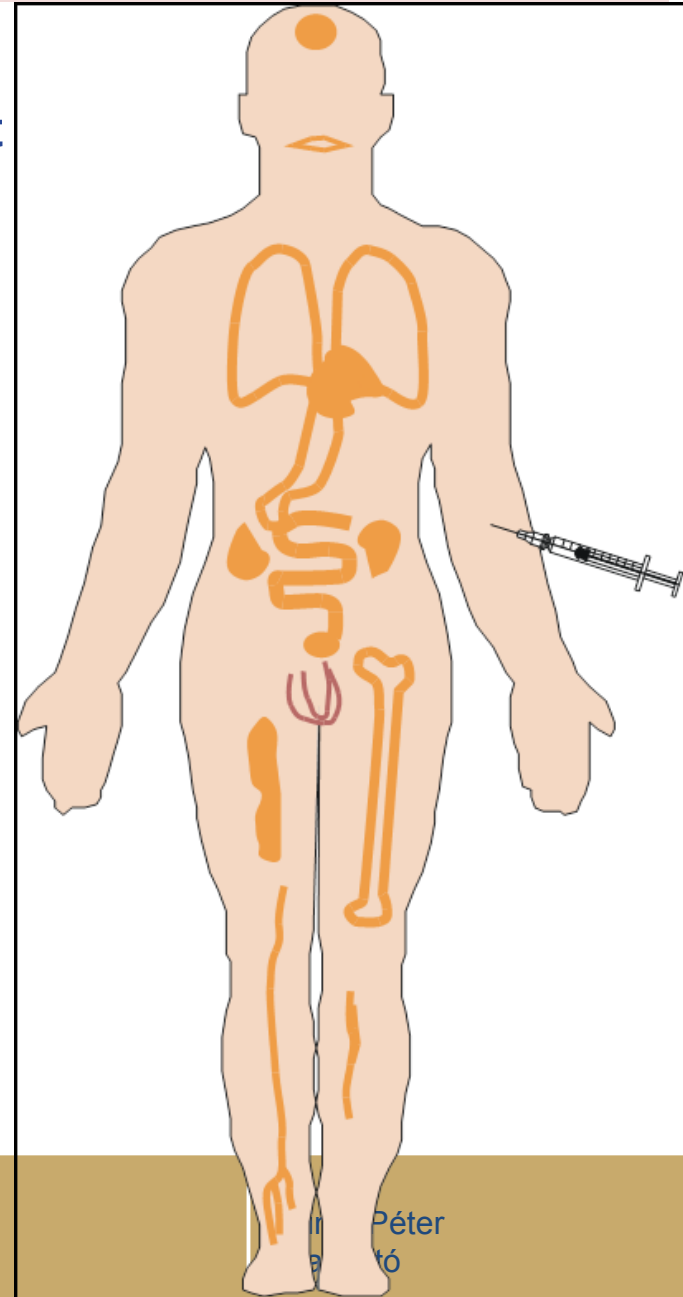


Mellékhatások

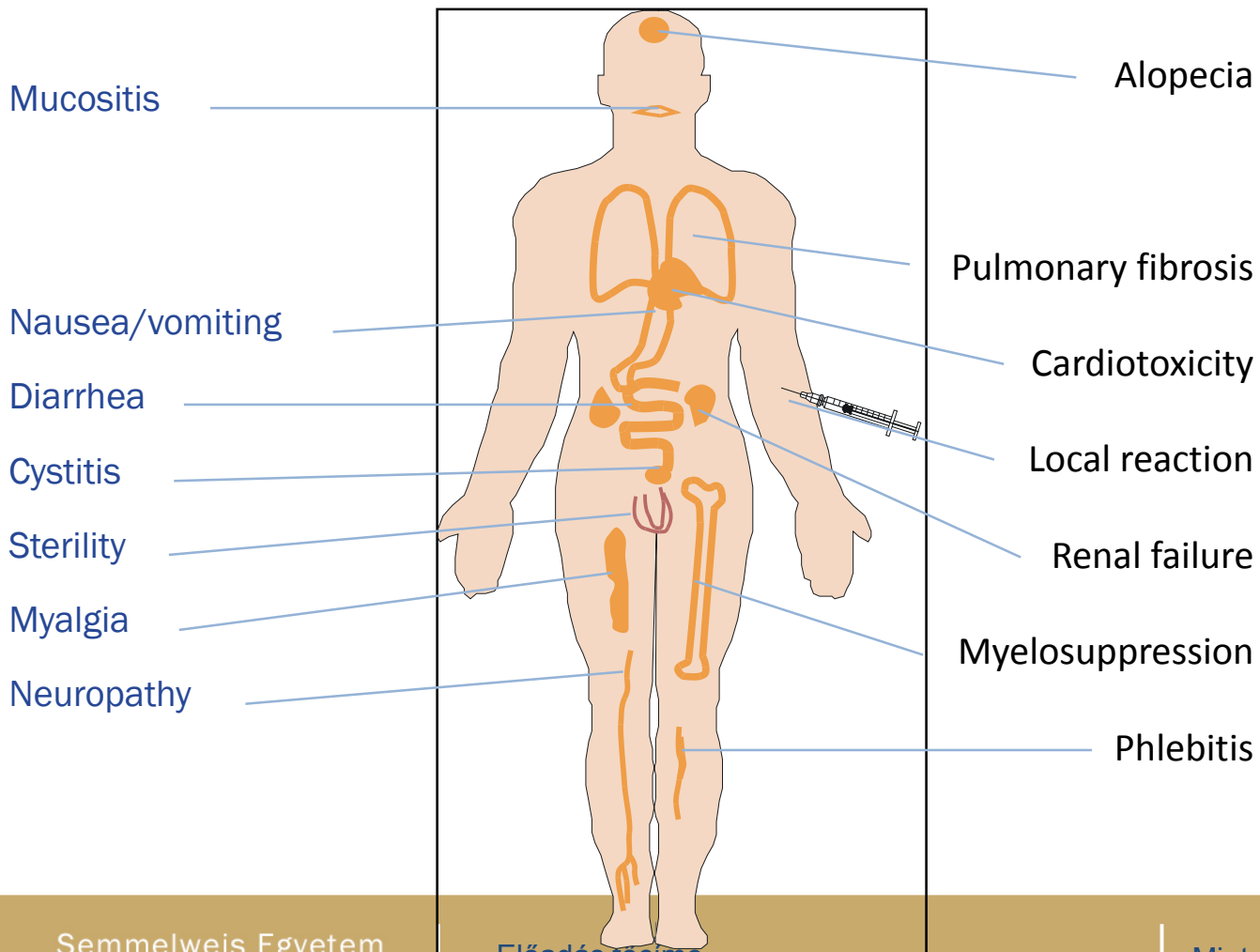
A kemoterápiás kezelés károsítja a szintén

gyorsan osztódó egészséges sejteket is, mint
amilyen hemopoetikus őssejtek, az
emésztőszervek sejtjei (száj-, gyomor-és
bélnyálkahártya), hámsejtek (hajhagymák,
bőr) és ivarsejtek.

- **Emésztőrendszert érintő:** stomatitis/mucositis, étvágytalanság, hányinger/hányás, hasmenés.
- **Hámsejteket érintő:** fényérzékenység, hajhullás, körömelváltozások.
- **Vérsejtek érintő:** citopéniák (fáradékonyság, spontán bevérzések, infekciók).
- **Ivarsejteket érintő:** nemzőképesség csökkenhet.



Mellékhatások



Kemoterápia mellékhatások

- ↪ A kemoterápia a gyorsan osztódó sejteket célozza meg.
- ↪ A kemoterápia nem képes nem képes különbséget tenni normális és rákos sejtek között.
- ↪ Az egészséges sejtek, amelyekben magas a növekedés és a multiplikáció, a csontvelő, a haj, a GI-mucosa és a bőr sejtjei.
- ↪ A mellékhatások gyógyszer specifikusak lehetnek. antraciklinek és cardiotoxicitás; taxánok; oxaliplatin és neuropáthia / székrekedés; bleomicin és tüdőfibrozis
- ↪ A mellékhatások súlyossága a kemoterápiák szerint különböző.
- ↪ A mellékhatások leggyakrabban 7-14 nappal a kezelés után fordulnak elő.



Példa a 4. fokozatú mucositisra



Mellékhatás: kültakaró, kinézet



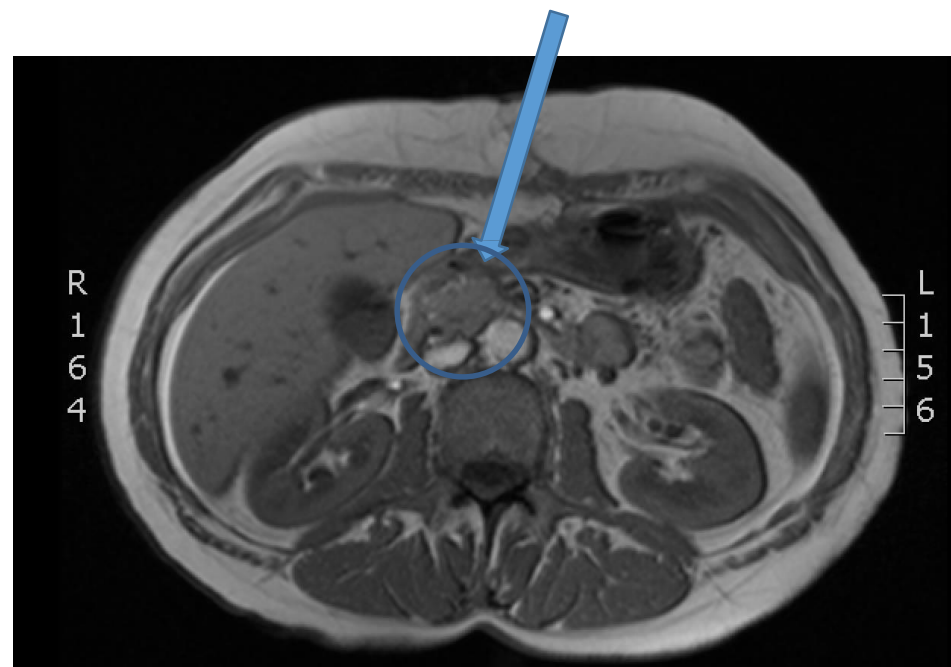
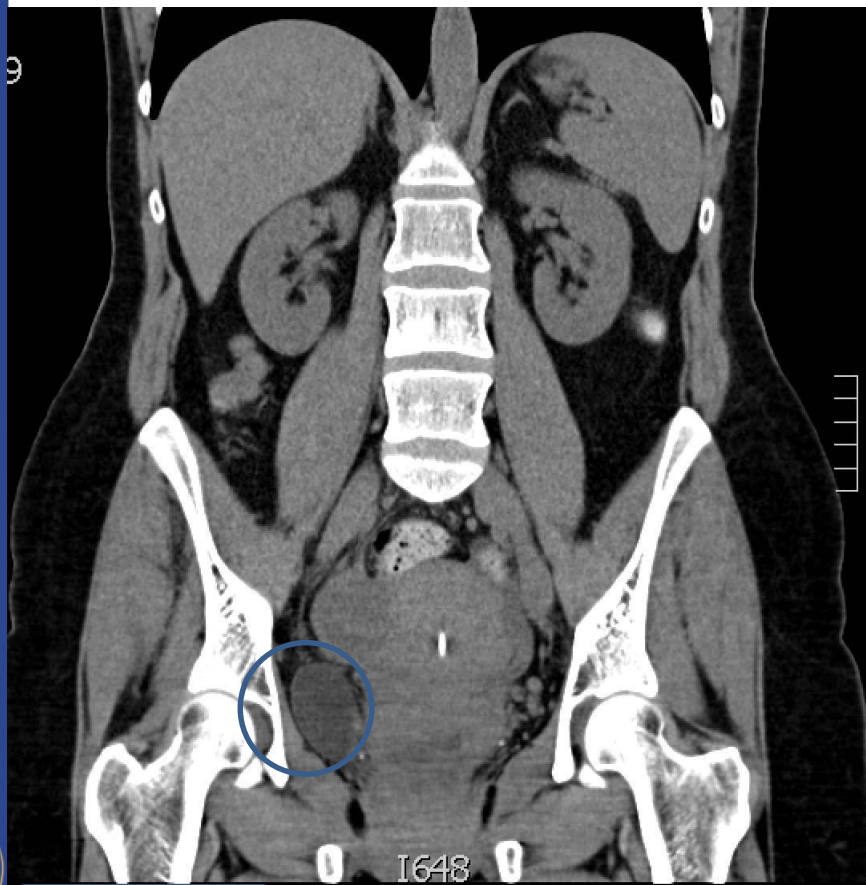
Egyéb mellékhatások

- ↪ Fáradtság: gyakran több tényezőre vezethető vissza
- ↪ Perifériás neuropátia
- ↪ Csökkent vesefunkció
- ↪ A hallás megváltozása (nagy dózisú Cisplatin)
- ↪ Szívtoxicitás (Doxorubicin / Idarubicin)
- ↪ Késői hatások: infertilitás, másodlagos malignitás, növekedési lemaradás.



Klinikai eset

- **2008. november: A 40-es nő fájdalommal jelentkezett, amit petefészek terime okozott. A laparaskópos biopsziában rosszul differenciált szerózus tumorról számoltak be.**
 - **Teljes hasi hysterectomia és bilaterális salphingo oophorectomia és omentectomia történt.**
- 
- The image shows a side-by-side comparison of two types of surgical incisions. On the left, labeled 'Open Surgery', is a large, vertical, jagged incision on a person's abdomen. On the right, labeled 'Laparoscopic Surgery', are several small, circular incisions. Above the images is a purple banner with the text 'Compare the Wounds (Smaller Wounds, Fewer Problems, Same Results)'. Below each image is a purple label with the respective surgery type.
- *A bilaterális petefészek-daganatot; a daganatos cseplest és 1,5 cm-es paracoecalis daganatot eltávolították. Az aorta és a VCI között 5 x 3 cm-es kóros lágyrész részleges eltávolítása (maradék 1.9 cm-es betegség, R2).*
 - *CA-125 = 78*
 - *Szövettan: Omentum, peritoneum és nyirokcsomó áttétet adó petefészek rosszul differenciált szerózus karcinóma. Peritonealis lavage: pozitív*

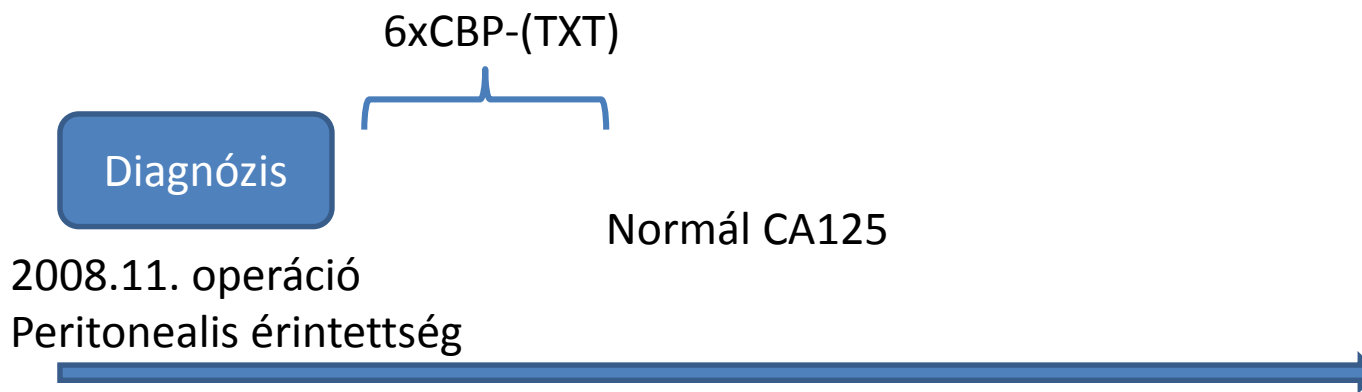


Diagnózis

2008.11. műtét
Peritoneális érintettség

Terápiás terv

- **Kemoterápia: Carboplatin és paclitaxel x6ciklus**
- **A paclitaxellel szembeni allergiás reakció a 2. ciklus után, carboplatin monoterápiával folytatódott 2009 januárjában**
- **MRI- kóros képlet 1 cm. Fibrotikus. Tu? Normál CA125**



Magdolna Dank MD Semmelweis Univ



Relapszus

2010. november

CT: 2,3 cm-es terime a májkapuban és 1,3 cm-es aorto-cavalis területen. Normál CA125

Biopszia: magas grádusú karcinóma

Család története emlő- és egyéb rákos megbetegedésekről.

Megállapították, hogy egy káros BRCA1 csíravonal mutációval rendelkeznek.



6xCBP-(TXT)

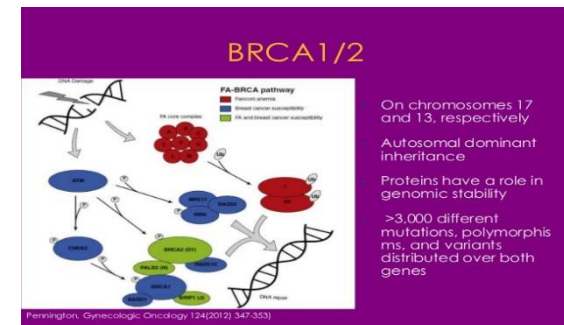
2010.11.: valószínű
nycs. met.

Diagnózis

Normál CA125

2008.11. operáció

Peritonealis érintettség



További teendő?

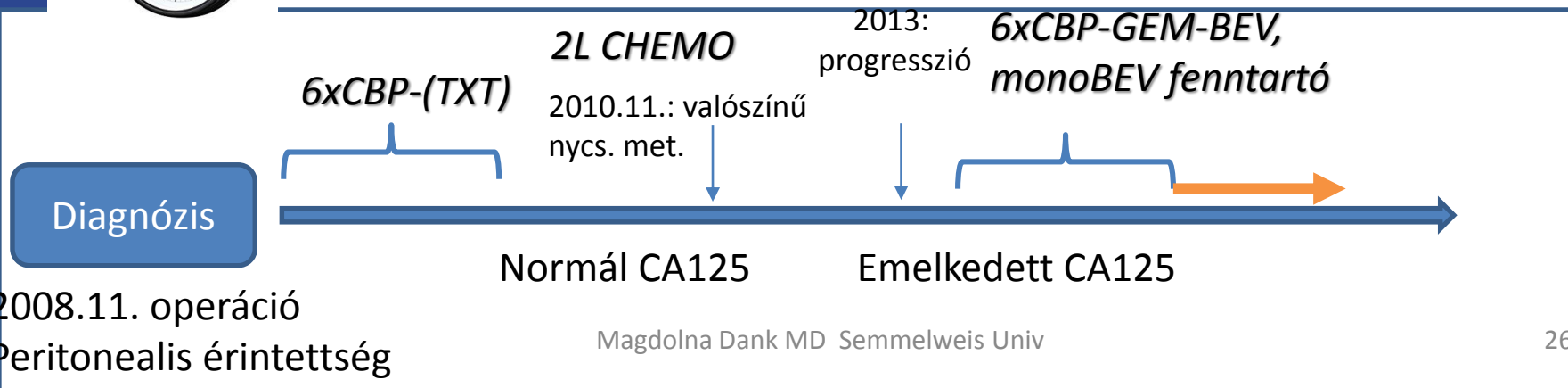
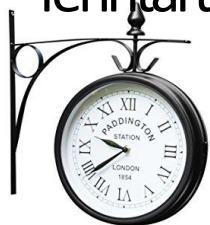
1. További kemoterápia ?
2. Obszerváció ?

Ismét kemoterápia,
paclitaxel és karboplatin: 2. vonal

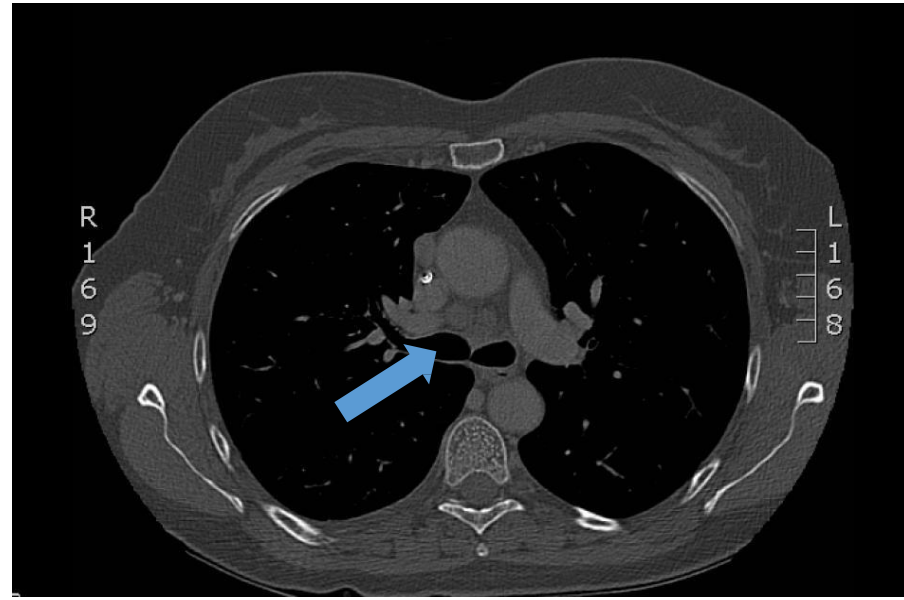
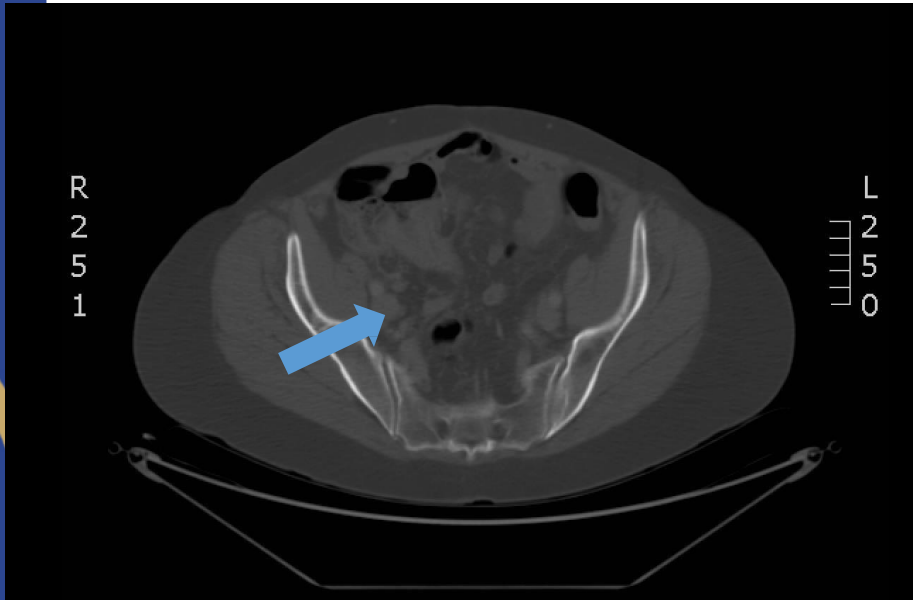


Folytatás

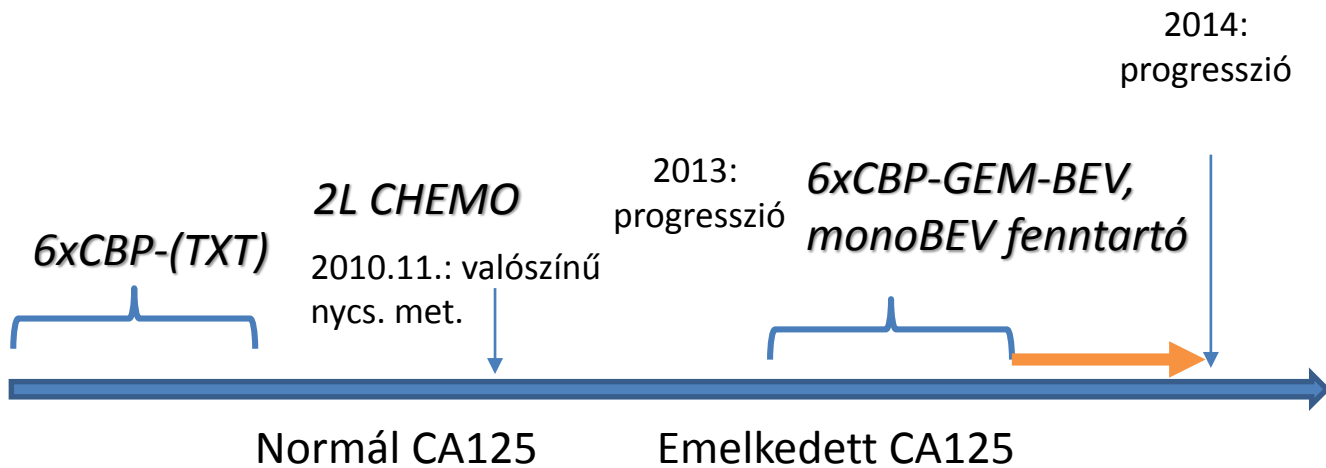
- 2012. augusztus: CT / PET nincs jele a betegségnek.
- 2013 január: A CA125 emelkedni kezdett, 2013 márciusában elérte a 930 IU /l értéket
- CT / PET: nyirokcsomó érintettség; perihepatikus és periszpénikus lerakódások (peritoneum) és csomók a pleura bázisá
- 2013. március: harmadik vonalú kemoterápia (Carboplatin AUC4; Gemcitabin 800 mg / m²; Bevacizumab 15 mg / kg). 6 ciklus, majd fenntartó bevacizumab.



Relapszus - 2014



Diagnózis



2008.11. operáció
Peritonealis érintettség

4. vonal kemoterápia

2014. november

Carboplatin és pegilált liposzómális doxorubicin

CA125 1 ciklus után normalizálódott (24 iu/l)

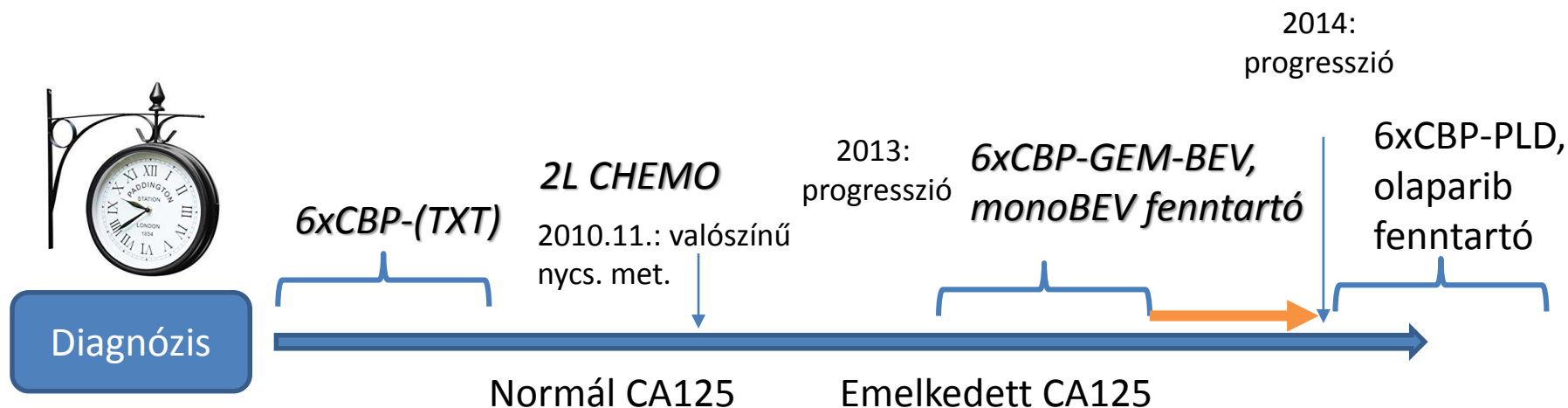
6 ciklus fejeződött 2015 márciusig

2015. március: CT: Kiváló válasz. Minden fennmaradó eltérés <1 cm

2015 április 2015-nov. (19 m hosszú PFS)

Olaparib 400 mg (kapszula) BD

Október 2015: Nos. Normál CA125. A kezelés folytatása



2008.11. operáció
Peritonealis érintettség

Neoadjuváns terápia lokálisan előrehaladott emlődaganatban

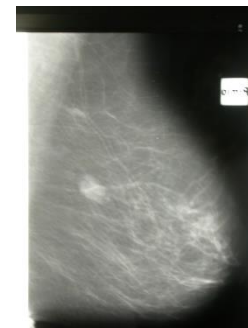
Kiinduláskor



3 ciklus KT után



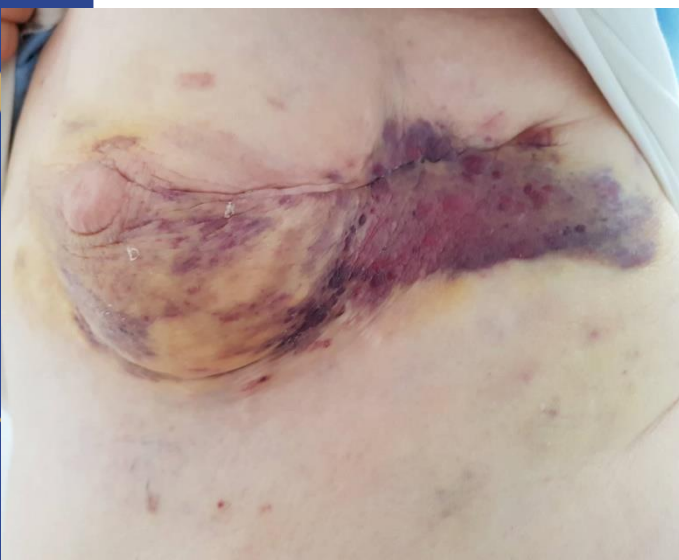
PST végén



Lokális relapszus 5 évvel az emlőműtét után



Első vonal kemoterápia



2018. június



2018. augusztus



2018. szeptember



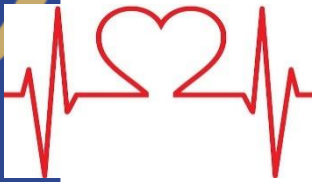
77 éves nőbeteg. 2008: melldaganat - műtét történt: quadrantetomia + axillaris block dissectio

Szövettan: pT1b, pN2 invazív duktális karcinóma grade 2. ER: 100%, PR: 70%, Ki-67: 10%, HER-2 negatív

Adjuváns terápia: besugárzás + endokrin terápia

8 évvel később:





Onkokardiológiai eset

70 éves férfi, ex sportoló.

Családi anamnézis: CV kockázat - AMI, NIDDM - és HCC, leukémia

Anamnézis:

Elhízás, primer hipertónia, krónikus alkoholfogyasztás és dohányzás, csípőprotézis, szürkehályog műtét, köldöksérv műtét

CV anamnézis:

2010: RCA BMS stent beültetés, kettős thrombocyta agg. gátló kezelés, krónikus szívelégtelenség.

2015. Effort angina, dyspnea EKG: széles LBBB, új paroxizmális AF, BB + OAC

2015. Kontroll: Echokardiográfia: Inferior-laterális ischémia, paradox szeptális mozgás, enyhén csökkent LVF, EF 45%, EDD 62 mm, ESD 52 mm; Koronarográfia: RCA nem szignifikáns 40% - os szűkülete

2017,05. Echokardiográfia: szinus ritmus, csökkent LVF, EF 38%, dilatációs kamrák, I. fokozat MI

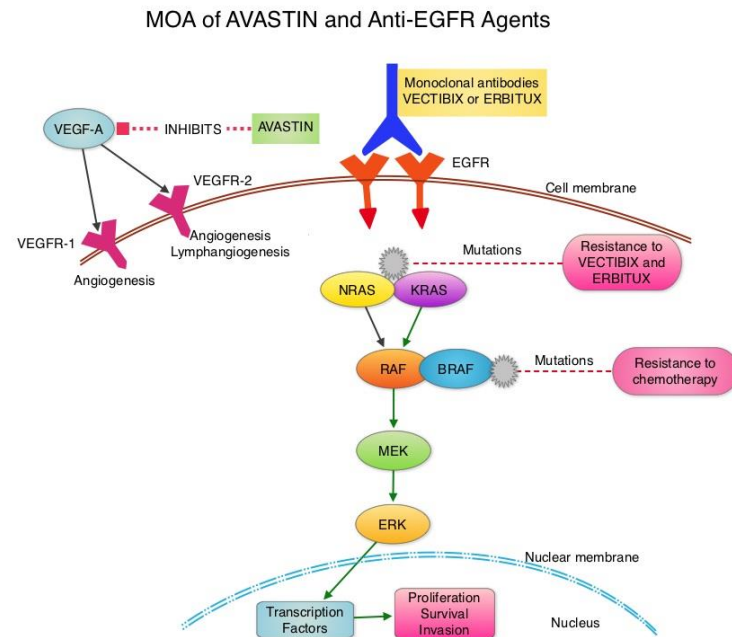
Jelenlegi gyógyszeres kezelés: ACEi, BB, klopidoгрél



↪ 2018.01. Éles jobb oldali szubkostális fájdalom

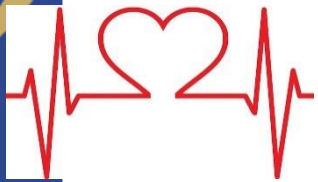
↪ **Hasi UH:** mtpx. májattétek, hepatomegalia

↪ **Mellkasi-hasi-medence CT:** mtpx. májmetasztázis (2-3 cm), mtpx. pulmonalis noduláris metasztázis, bal mellékvese metasztázis gyanú, rektoszignoideális falmegvastagodás



Colonosopia: szigma exulcerált, nem-sztenotizáló tumora

Szövettan: intestinalis adenocarcinoma, KRAS, NRAS, BRAF vad típusú

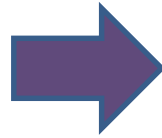


Staging:

Elsődleges: rectosigm. tumor

Mtpx. Máj-áttétek. Néhány pulmonalis csomó.

Koponya MR: nincs intracranialis metasztázis



Műtét: nem ajánlott a kiterjedt betegség és a megnövekedett kardiopulmonális kockázat miatt

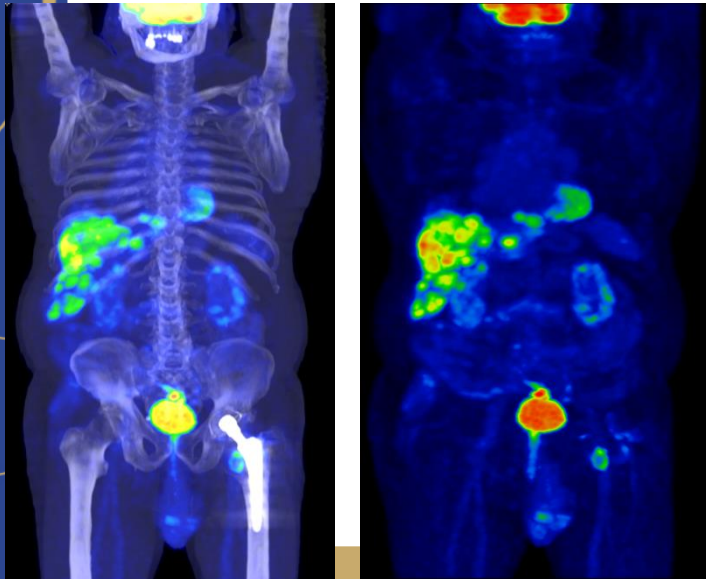
1. vonalban ajánlott: a FOLFOX-Cetuximab (KRAS NRAS vad)

A kardiológus véleménye: EF 40%, I. fokozat MI.

Dóziscsökkentett kemoterápia kezdhető rendszeres kardiológiai kontrollal

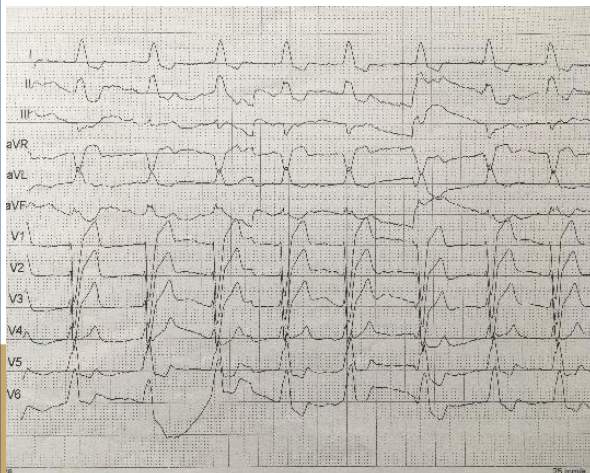


FOLFOX+Cetuximab kezelés, dózis redukció 66%-ra

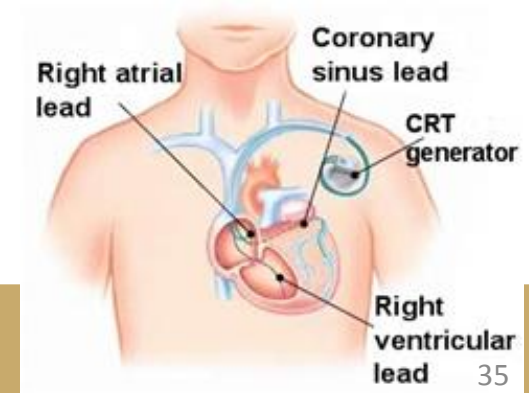


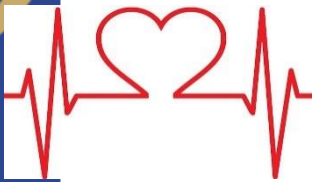
Rendszeres kardiológiai követés

- ↪ Echokardiográfia 3 ciklus után: Diffúz hipokinézis, DCM, I. fokozatú diasztolés diszfunkció, EF 32%.
- ↪ Koronarográfia: nincs szükség beavatkozásra
- ↪ EKG: normofrekvencia, sinus rhythm, LBBB, QRS 170 ms
- ↪ **A kardiológus véleménye:** A csökkenő ejekciós frakciót, valamint az ismert bal-szár blokk és a kamrai diszinszinkronséget illetően ajánlott a CRT-D készülék implantátuma
- ↪ A CRT-D készülék beültetését azonnal elvégezték



Előadás főcíme
Előadás alcíme
Magdolna Dank MD, Semmelweis Univ

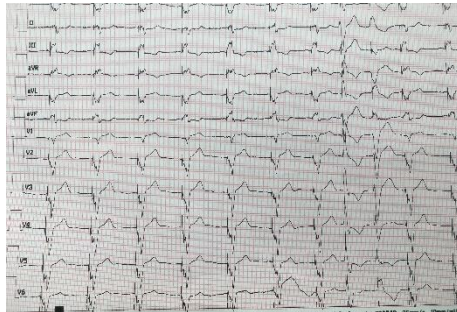




Összegzésképpen:
FOLFOX-Cetuximab 14 ciklusát
csökkentett dózisban kardiológiai
követés mellett lehet megadni

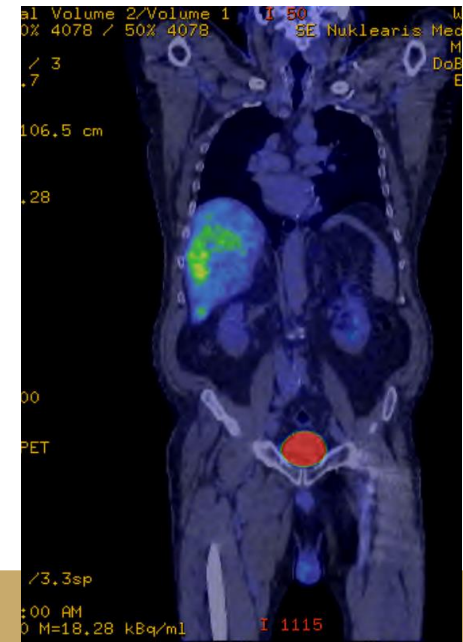
Angina, dyspnoe: nem jelentkezett
a CRT implantátum óta

EKG: normofrekvencia, szinus
ritmus, nem PM-függő, PM jó
érzékelés és ingerlés funkció, QRS
160 ms



Restaging:

- ↪ Rectosigm. Tumor:
morfometabolikus
regresszió
- ↪ Mtpx. májattétek, tüdő
disszemináció: stabil
betegség.



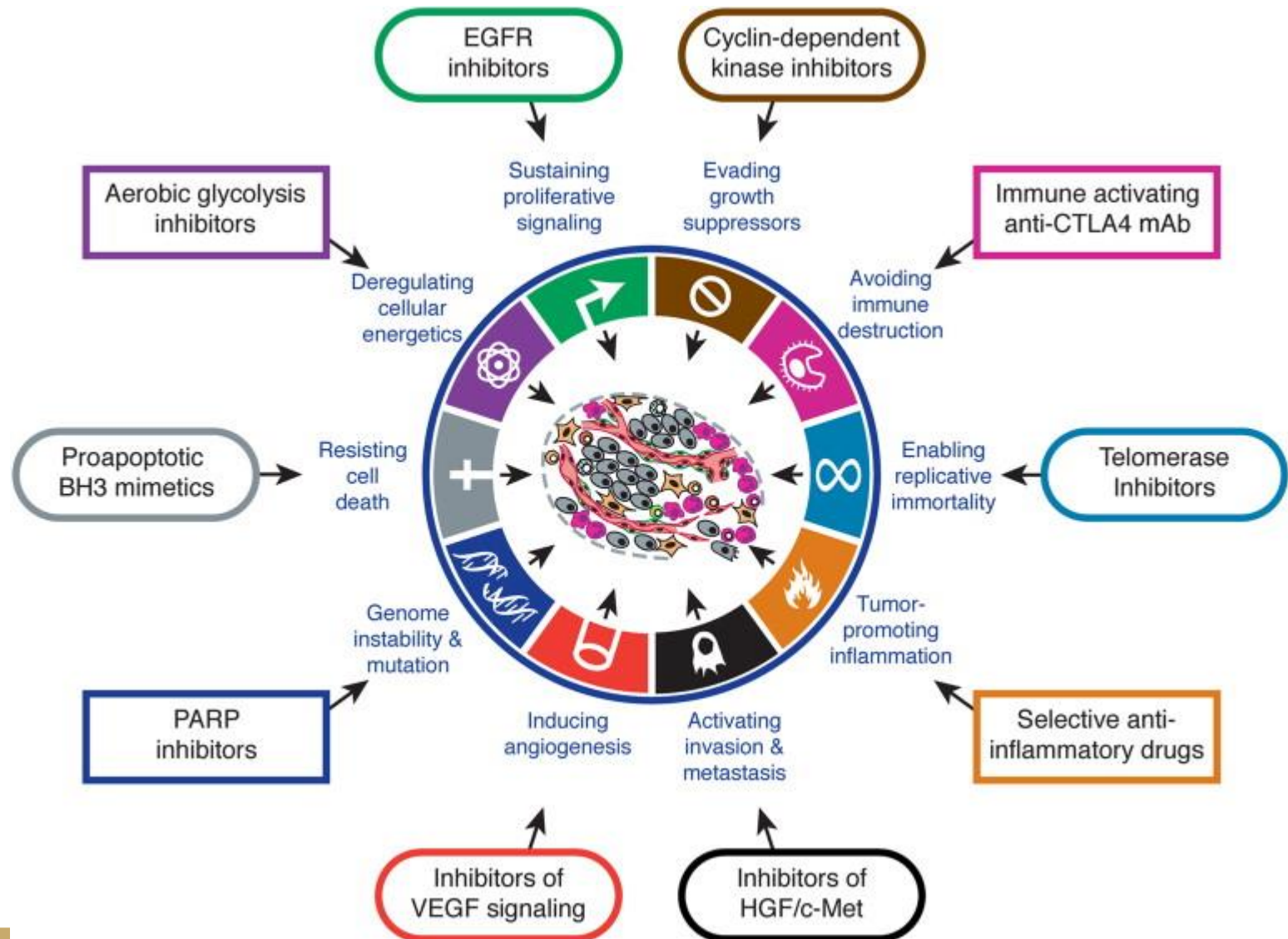
Ő egy emlődaganatos beteg, mtpx csontmetasztázisokkal ...
10 hónap hosszú trasztuzumab és pertuzumab kezelés után.



Linder Erzsébet üdvözetével!!



Személyre szabott medicina - Personalized medicine



Hormonterápia: folyamatosan fejlődő 50 év óta

Antiestrogen

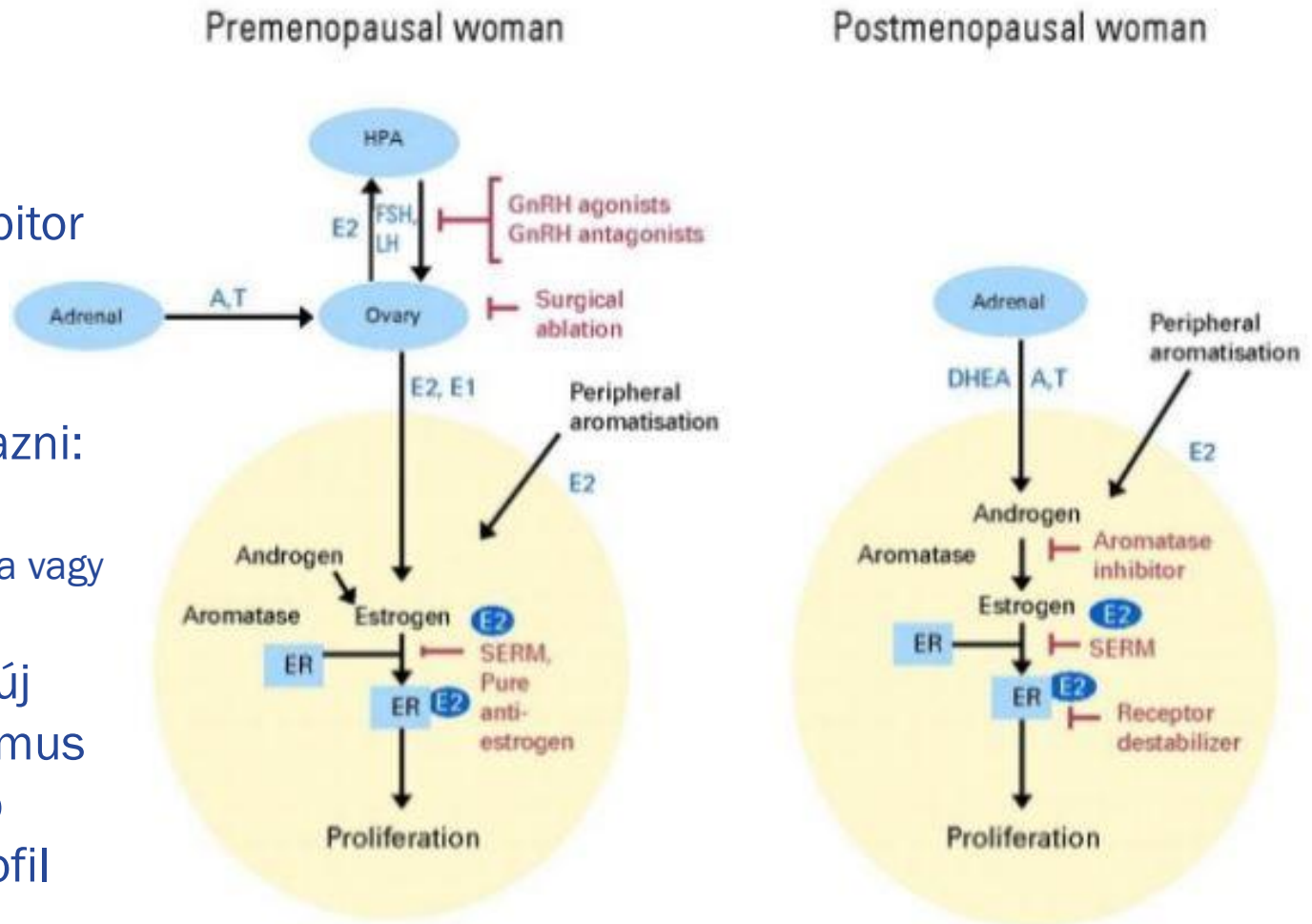
Aromatase inhibitor

GNRH analog

Könnyű alkalmazni:

- ➔ Naponta per os
- ➔ Injekció havonta vagy három havonta

Új gyógyszerek új hatásmechanizmus vagy kedvezőbb mellékhatás profil



ER+ Breast Tumor Cell

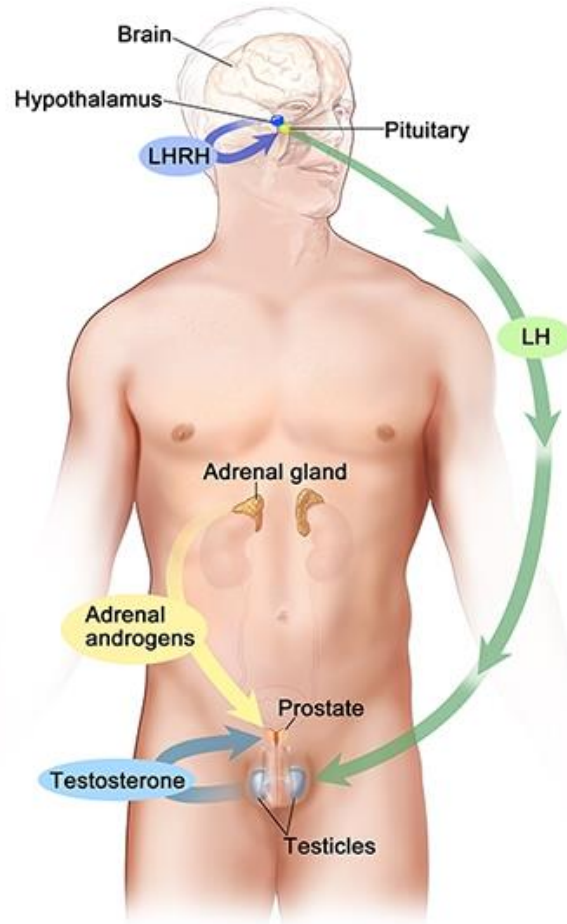


Endokrin terápia

- **Emésztőrendszer: székrekedés vagy hasmenés, étvágytalanság vagy fokozott étvágy, amely súlygyarapodáshoz vezethet**
- **Menopauzás tünetek: hüvelyszárazság, hőhullámok, verejtékezés**
- **Haj elvékonyodása**
- **Izom és csont panaszok: fájdalom az ízületekben**
- **Súlygyarapodás: testmozgás elengedhetetlen**
- **Fejfájás - enyhe fájdalomcsillapítók hasznosak**
- **Memória problémák, hangulatváltozások és depresszió**



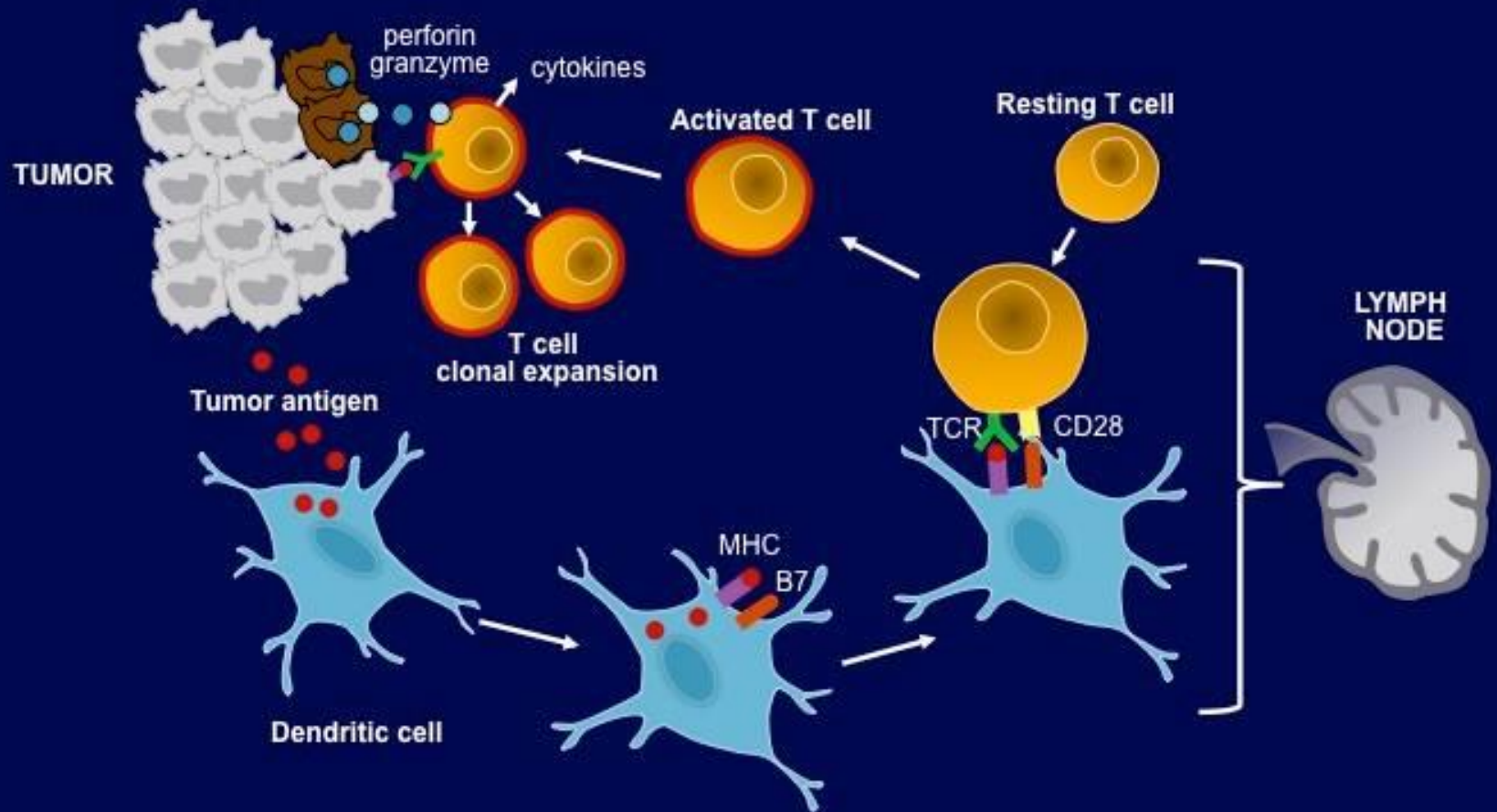
Androgén hatás gátlása férfiben



- Csökkent libidó
- Merevedési zavar
- Hőhullámok
- A csontsűrűség romlása/csonttörések
- Az izomtömeg és a fizikai erő elvesztése
- Hyperlipidemia
- Inzulínrezisztencia
- Hízás
- Hangulatingadozás
- Fáradtság
- Az emlőszövet növekedése (gynecomastia)

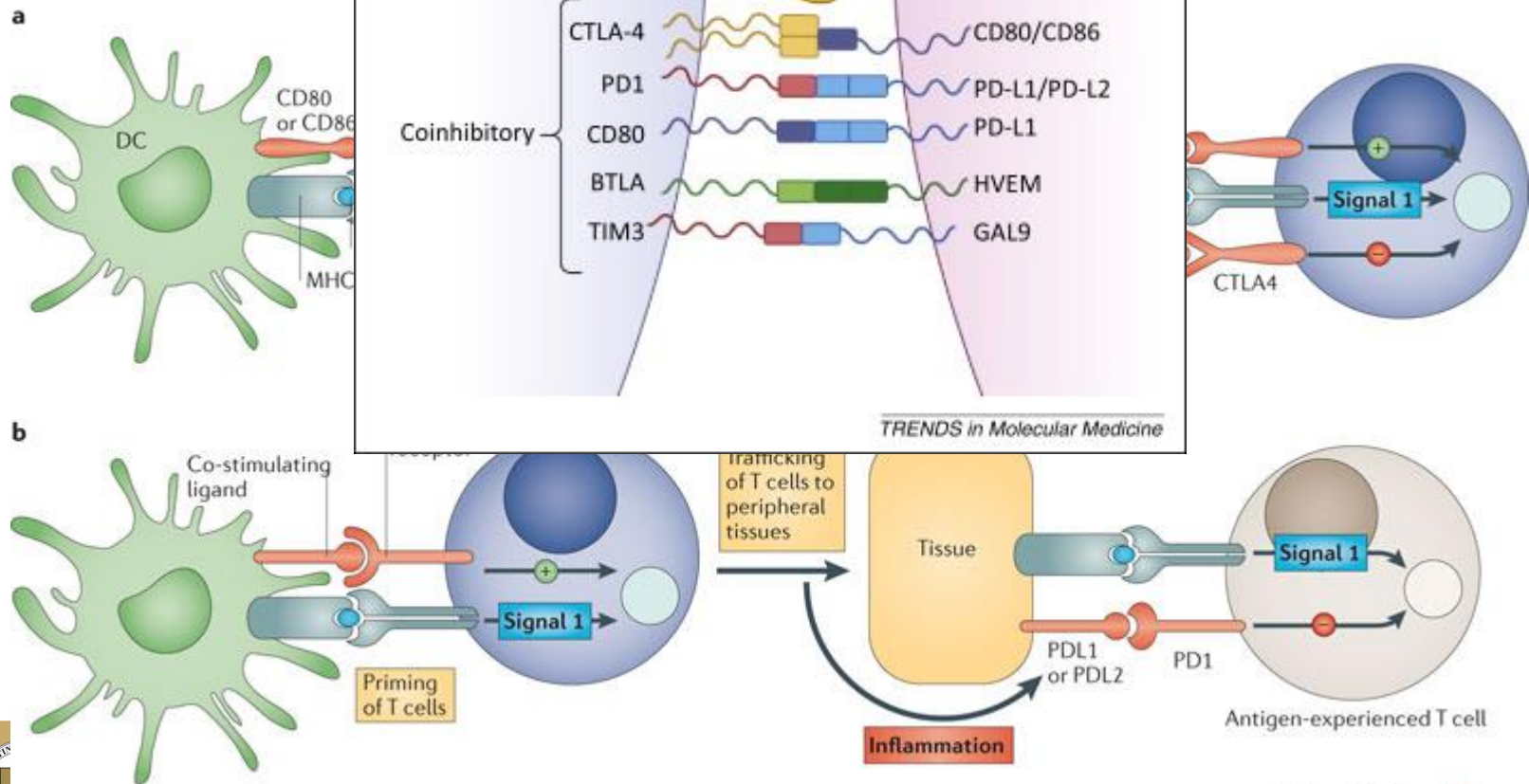
© 2013 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

Tumor-immunológia



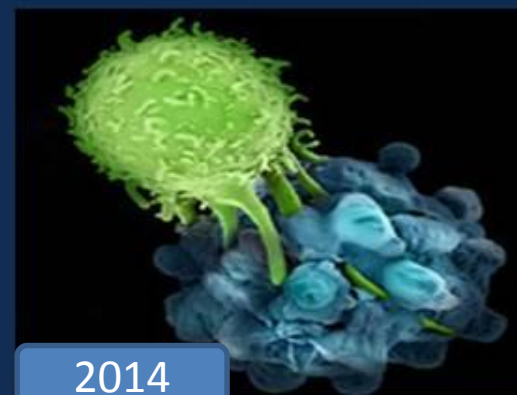
CTLA4-gátló:
 PD-1/PD-L1-g
 avelumab, du

lizumab,



Immunotherapy – The Beginning of the End for Cancer: Transforming Cancer into Chronic Disease

“**Immunotherapies** will likely become the treatment backbone in up to 60% of cancers over the next 10 years compared with <3% today.”



CTLA-4 inhibitor hatása – az első siker



Hamankaya K, et al: EADO 5th Congress / 7th World Congress of Melanoma 2009.

irAE: immune-related adverse event
mWHO: modified World Health Organization (criteria)
PD: progressive disease

Checkpoint inhibitorok mellékhatásai

- ↪ Általában a túlzott (auto) immunválasz következménye
- ↪ A mellékhatások kezelésében sokszor szükséges a kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszánsok alkalmazása
- ↪ Terápia felfüggesztése és / vagy szteroid kezelés?
- ↪ Rendszeres laboratóriumi vizsgálatok szükségesek! (máj- és vesefunkció, pajzsmirigy-funkció, koleszterin, trigliceridek)

Immunterápiák mellékhatásai

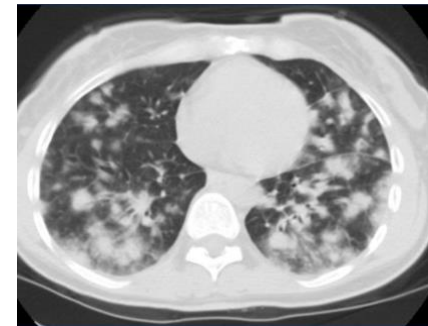
- ↪ **Bőr:** (immunmediált) dermatitis (erythema, makulopapularis kiütés stb. Akár 40-50%!), Pruritus, alopecia, vitiligo, erythema multiforme, pikkelysömör stb.
- ↪ **GI-traktus:** hasmenés (immunmediált) colitis (hasmenés, teneszmus, melena), stomatitis, hányinger, hányás, hasnyálmirigy-gyulladás, hepatitis (májfunkció, amiláz, lipáz!)
- ↪ **Tüdő:** immunmediált pneumonitis, interstitialis tüdőbetegség: asymptomatic, száraz köhögés (!), dyspnoe, GGO.
- **Endokrin:** hypothyreosis, hyperthyreosis, hyperglycaemia, hipophysitis, hypopituitarizmus, diabetes mellitus
- **Neurológia:** perifériás neuropathia, Guillan-Barré sy, mysasthenia gravis, autoimmun neuropathia (n. facialis paresis)
- **Vese:** immunmediált tubulointerstitialis nephritis, akut veseelégtelenség
- **Egyéb:** uveitis, magas vérnyomás, izom, ízületi fájdalom, fáradtság



How to Recognize and Manage Ipilimumab-Induced Dermatologic Adverse Events
By Jennifer Nam Choi,
MD, October 15 2013



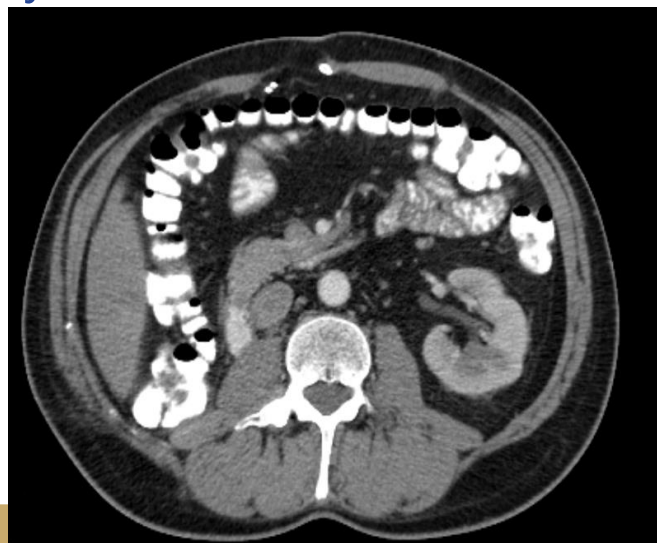
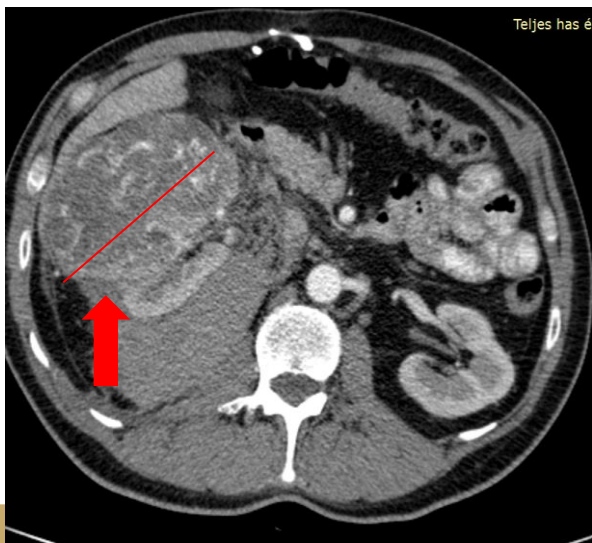
Meng Li, Qiuwei Pan, Maikel P. Peppelenbosch
Should Nivolumab-Induced Colitis Be Treated by Infliximab
Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 15, Issue 10, October 2017, Pages 1637



Putting Cancer in check with immunotherapy: Melanoma and beyond
Michael Postow MD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Vesesejtes daganat nivolumab kezelése

- ↪ 45 éves, polytrauma + splenectomia, cholelithiasis a kőrelőzményben
- ↪ 2014.09: hirtelen éles fájdalom a jobb szubkostális régióban:
- ↪ A CT-vizsgálat rupturált vesetumort és retroperitoneális hematómát mutatott
- ↪ Radikális nefrektómia történt: 14 cm RCC, Fuhrman G3, pT2
- ↪ 2014.10. CT vizsgálat: St. p. nephrectomiam I.d., szoliter metasztázis gyanús eltérés a bal tüdő alsó lebenyében



- ↪ 2014.11. Multidiszciplináris konzuláció: beteg jó általános állapotú; pazopanib (2x400 mg) terápia ajánlott, rendszeres CT-vizsgálattal
- ↪ Dóziscsökkentésre volt szükség hasmenés miatt (400 és 200 mg között)
- ↪ 2015.07 CT vizsgálat: pulmonális és a retroperitoneális progresszió
- ↪ 2015.08. 2L terápia: nivolumab kezelés



1.vonal pazopanib

2.vonal nivolumab

Diagnózis

RCC + met pulm

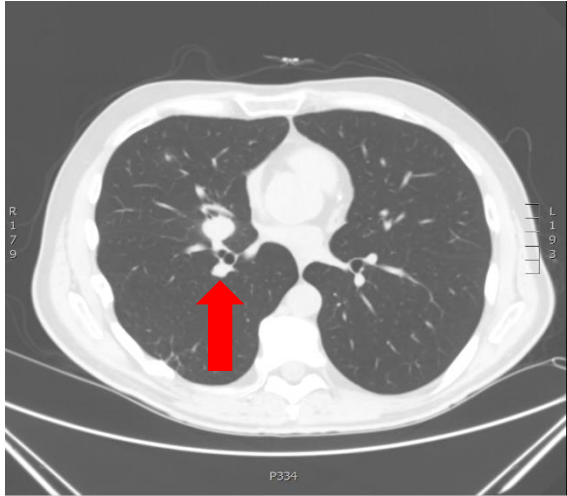
2015.07: PD:
tüdő +
retroperit.lgl

2015.12:
pseudo-
progresszió
(lung +
retroperit)

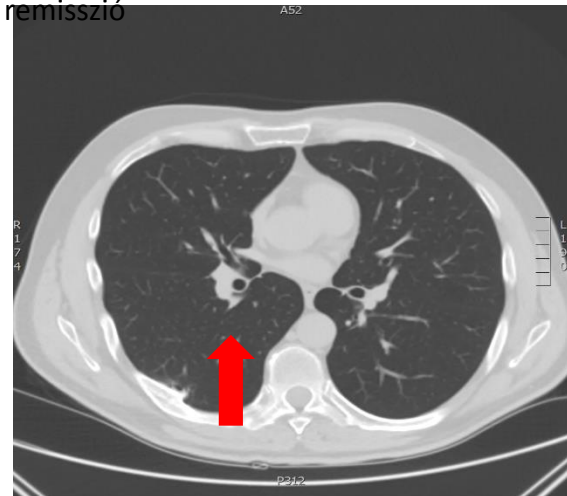
2016.01:
stable
disease

2016.04:
parciális
remisszió

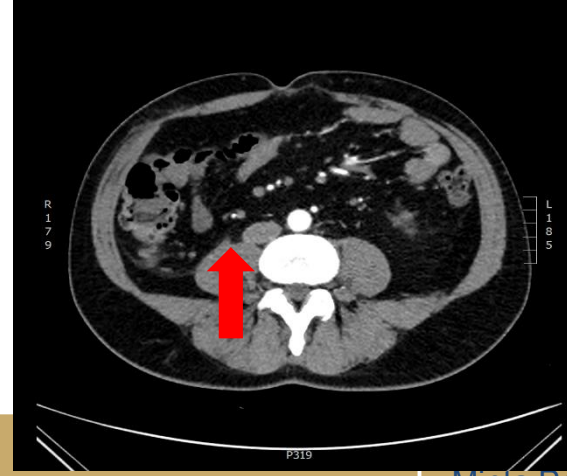
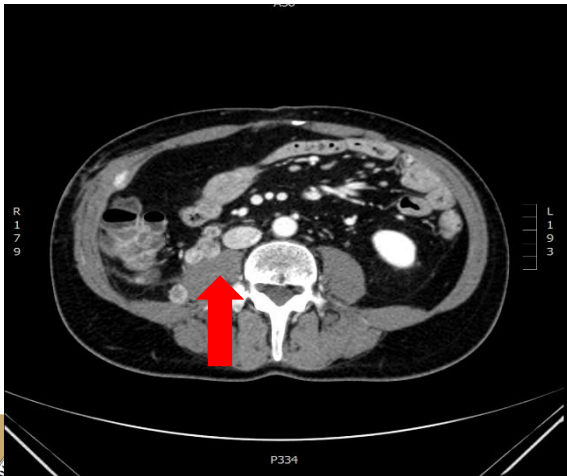
2016.11: további
regresszió



2015.07



2016.11



Diagnózis

RCC + met pulm

1.vonal pazopanib

2.vonal nivolumab

2015.07: PD:
tüdő +
retroperit.lgl

2015.12:
pseudo-
progresszió
(lung +
retroperit)

2016.01:
stable
disease

2016.04:
parciális
remisszió

2016.11: további
regresszió

Mellékhatások!!!

- 2016.05: Konzultáció endokrinológussal: emelkedett TSH (12 mU / L) - immunmediált thyreoditis, hypothyreosis valószínű, L-Thyroxin kezelés javasolt
- 2017.05 .: Tartós felső légúti panaszok, fül-orr-gégész konzultáció, akut sinusitis
- Antibiotikumok, antihisztamin és alacsony dózisú szteroidok: nincs javulás, immunmediált eredet valószínű
- Terápiás dózisú (0,5-1mg/kg) kortikoszteroid kezelés megkezdődött (32 mg metilpredszinszolon), a nivolumab-kezelést felfüggesztették

1.vonal pazopanib

2.vonal nivolumab

Diagnózis

RCC + met pulm

2015.07: PD:
tüdő +
retroperit.lgl

2015.12:
pseudo-
progresszió
(tüdő +
retroperit)

2016.01:
stable
disease

2016.04:
parciális
remisszió

2016.11: további
regresszió

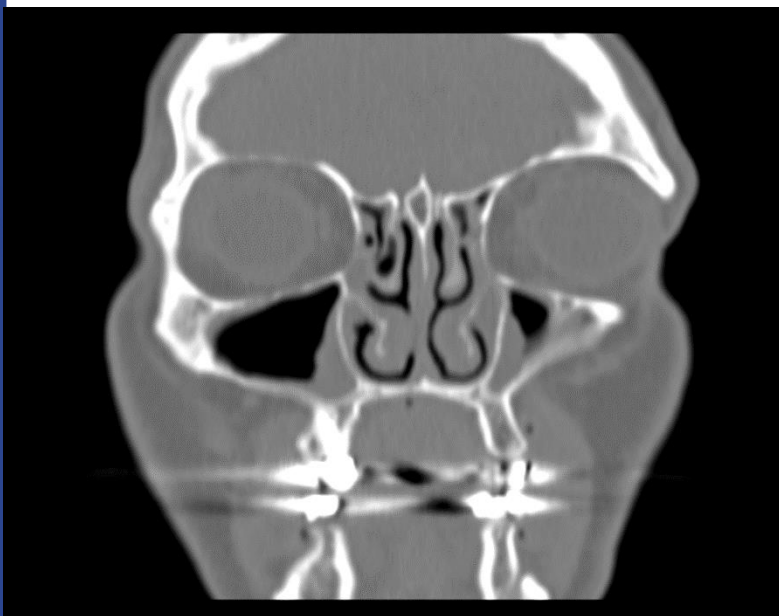
Mellékhatások!!!

2018: CR

2019.08.

Agyi áttét

2017.08: Nivolumab reintrodukción



2017.08. CT scan: sinusitis

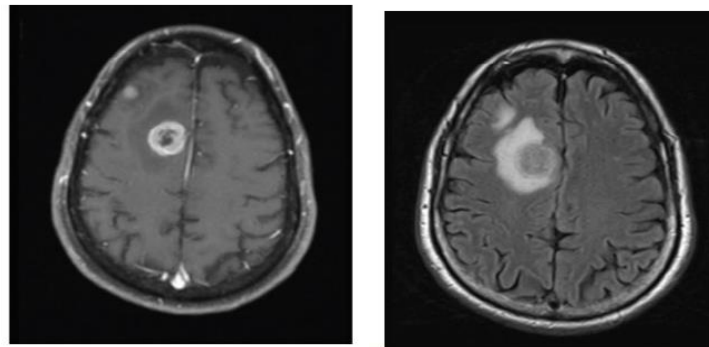
CT-vizsgálat 42 ciklus után: A cél elváltozások részleges regressziója + pansinusitis. Krónikus maxillaris és ethmoidealis sinusitis (alacsony dózisu kortikoszteroid szükséges) Pancreas atrophia, kolecisztolithiasis. Kreon terápia steatorrhea és hasi diszkomfort miatt.

2018.09: C69 Nivolumab !? A CT-vizsgálat nem mutatott helyi vagy távoli kiújulást

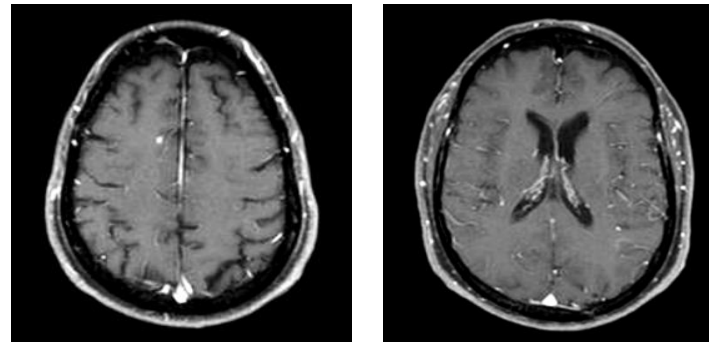
Esetismertetés: melanoma malignum és agyi metasztázisok: kombinált immunterápia (Ipilimumab és nivolumab)

71 éves férfi, *BRAF* V600E-mutáns MM, ~7 agyi met., szteroid és sugárterápia nélkül

Kiinduláskor



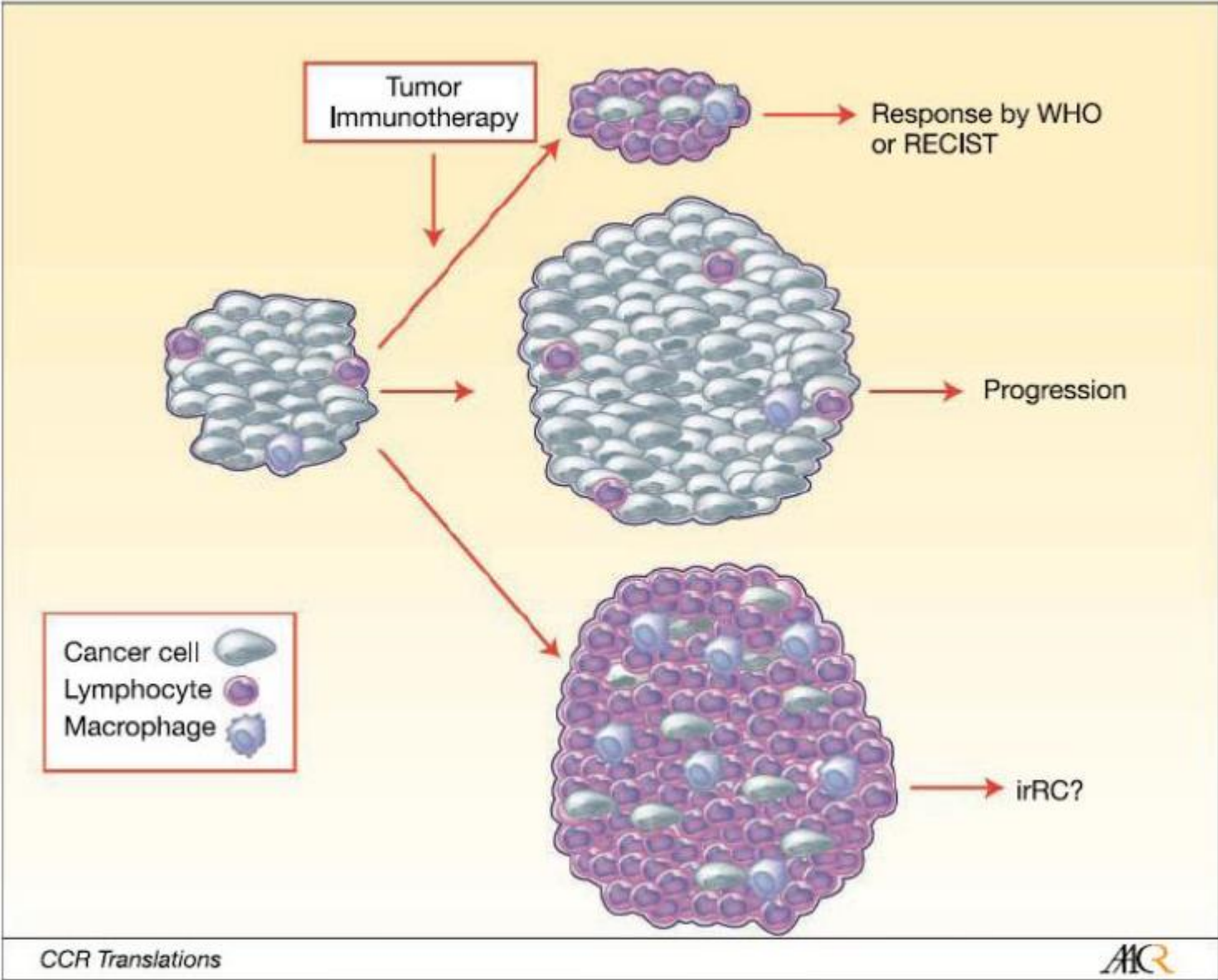
Egy évvel később



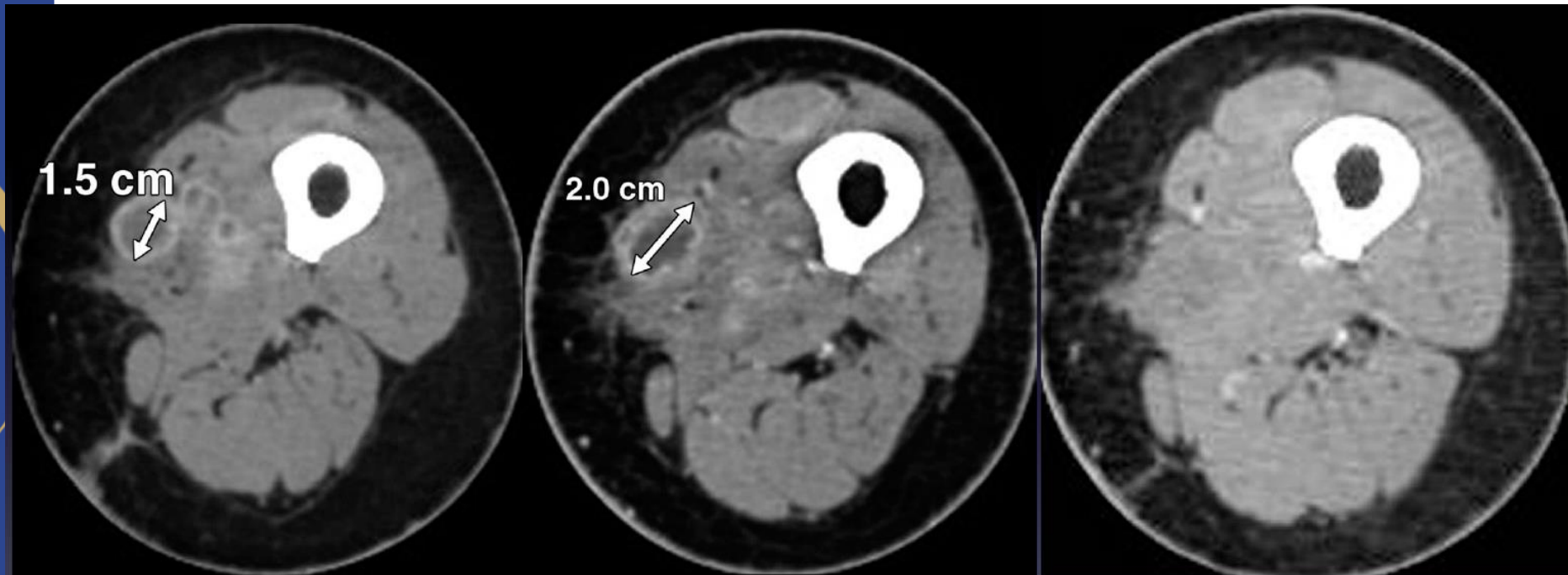
One size does not fit all

Thank You





Metasztatikus melanoma ipilimumab terápiaja



baseline

w 12

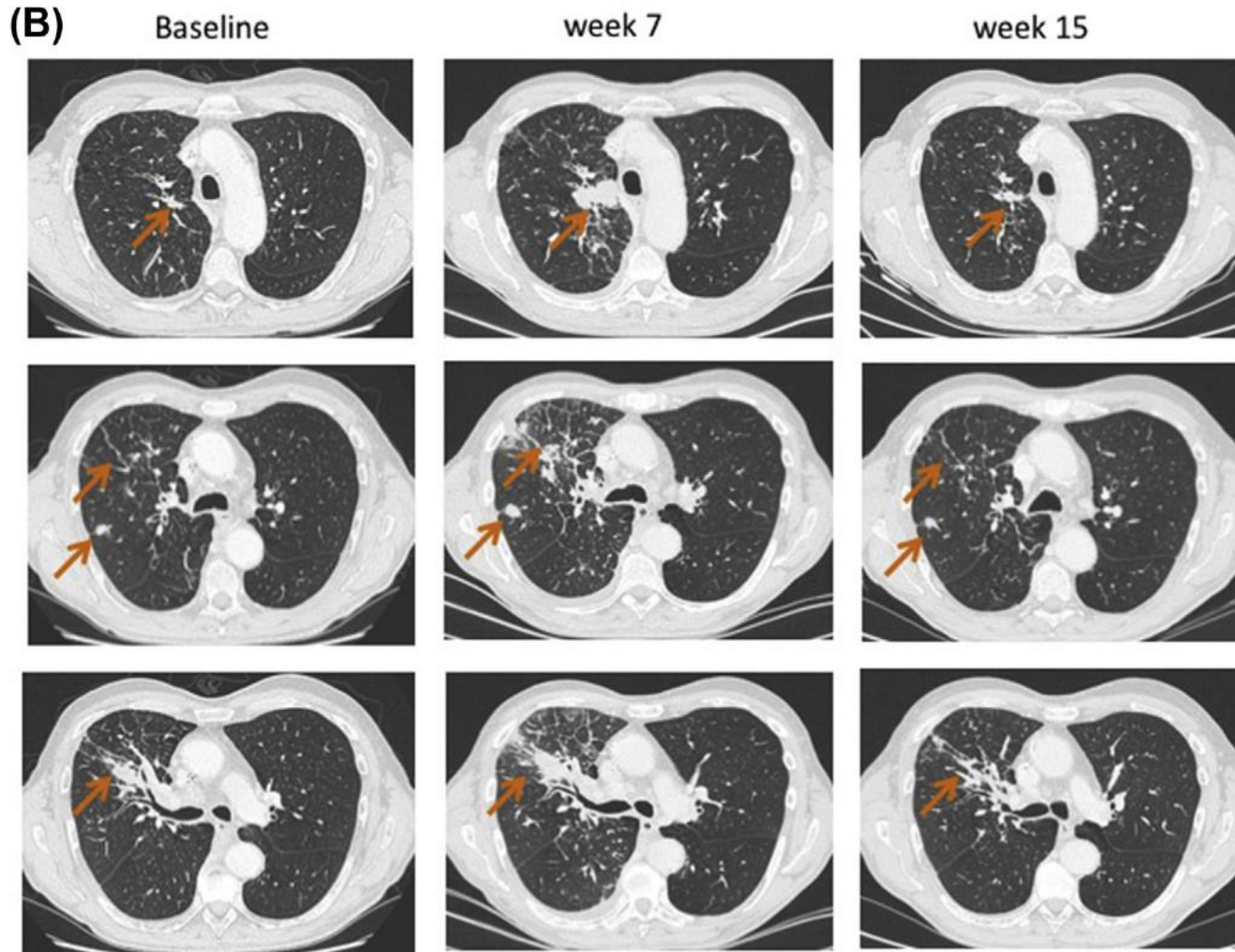
w 24



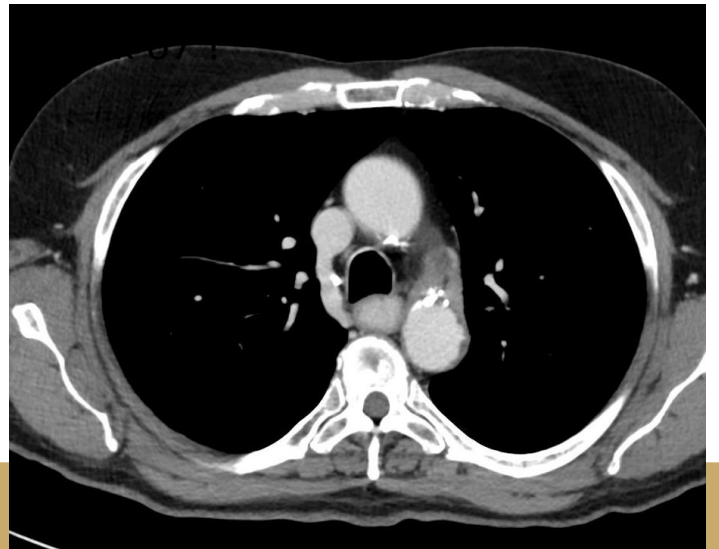
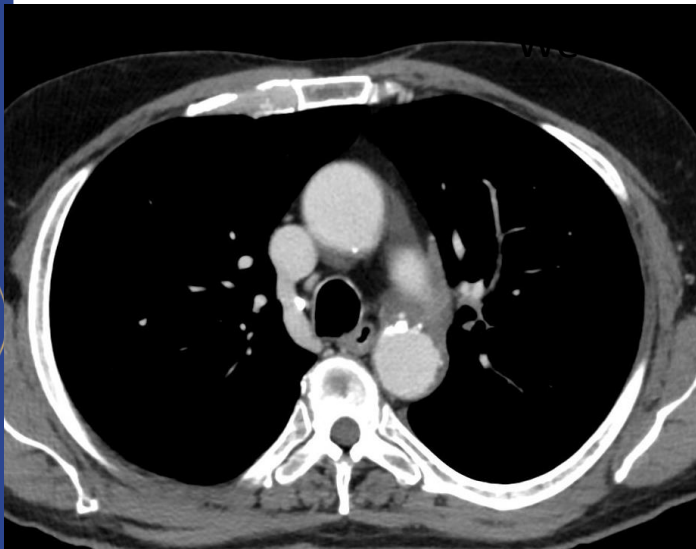
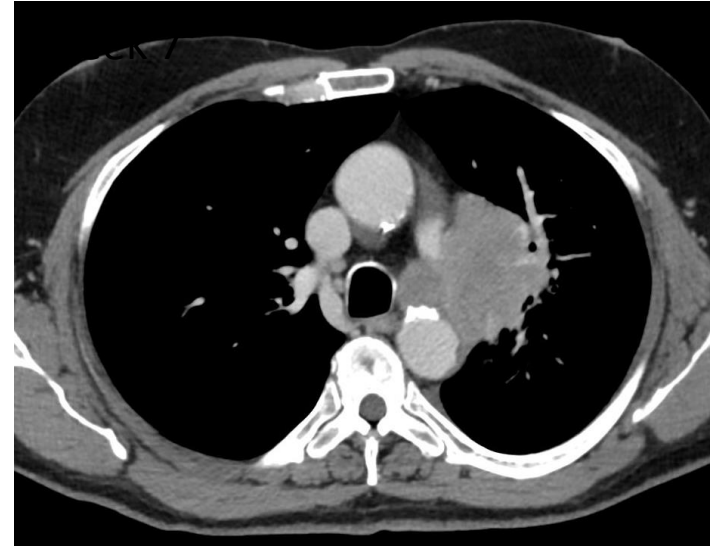
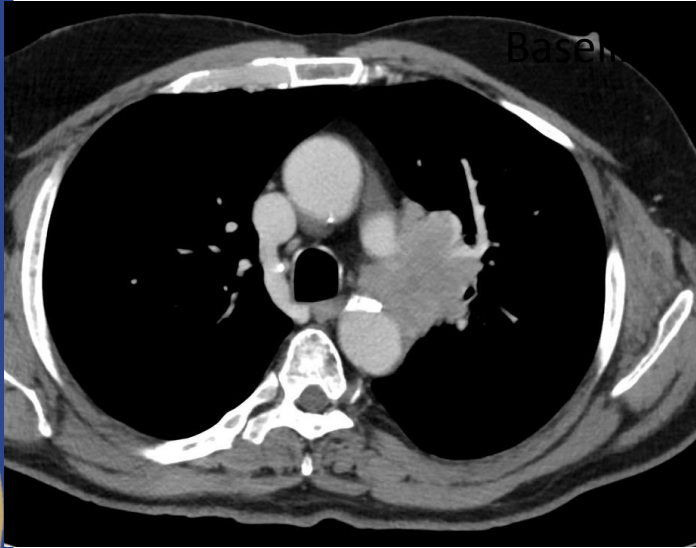
NSCLC immunoterápiája

- ↪ 160 beteg
- ↪ 20 atípusos tumorválasz (13 %)
 - ↪ 8 pszeudoprogredió (5 %)
 - ↪ 12 disszociált válasz
- ↪ 13 beteg (11 %) RECIST 1.1 alapján PD volt, de a terápia folytatása szignifikáns klinikai előnyt hozott

Pszedoprogresszió NSCLC immunterápiája során



Pszeudoprogresszió NSCLC avelumab kezelése során



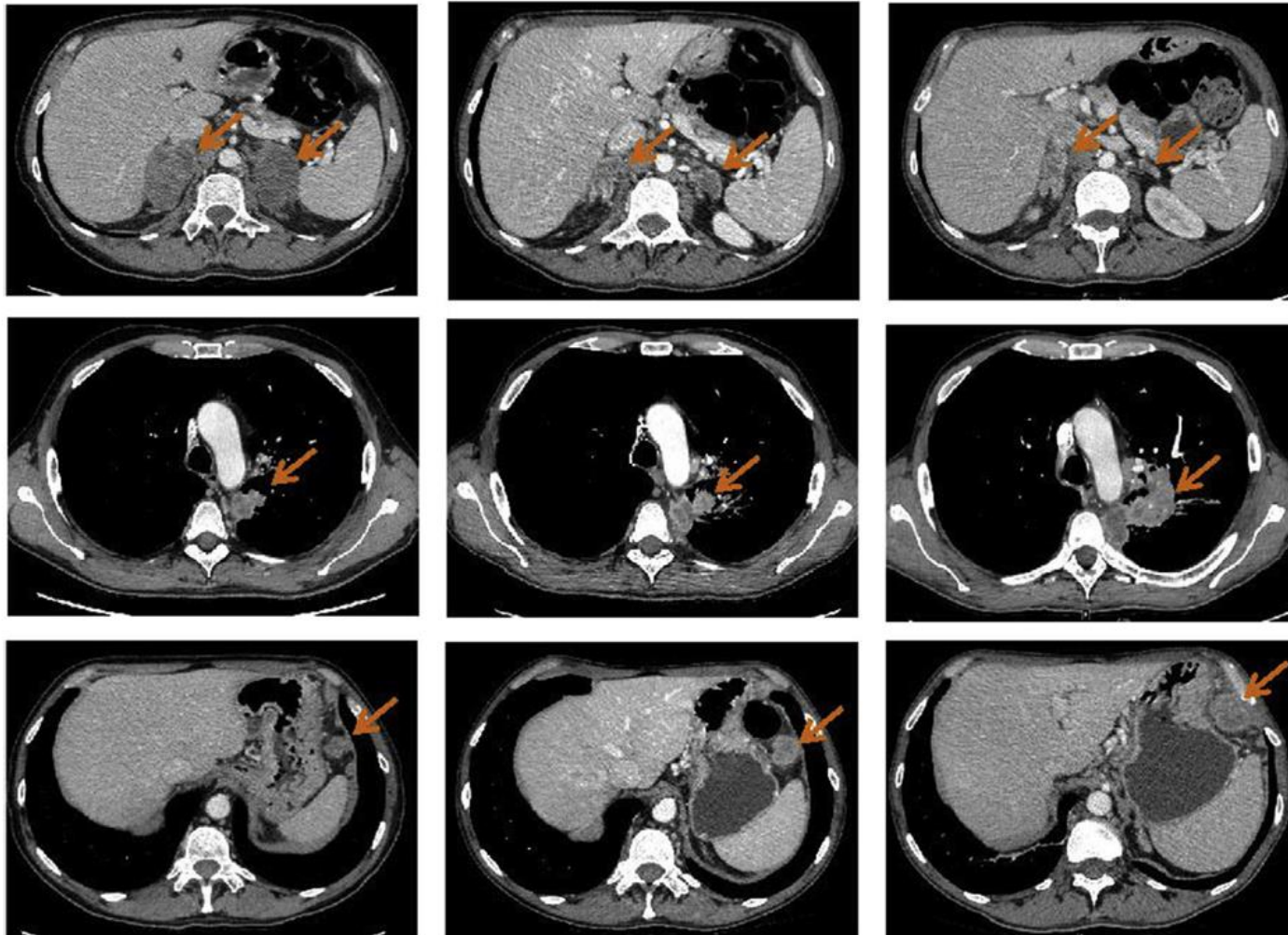
Disszociált válasz NSCLC

immunterápiája során

(A) Baseline

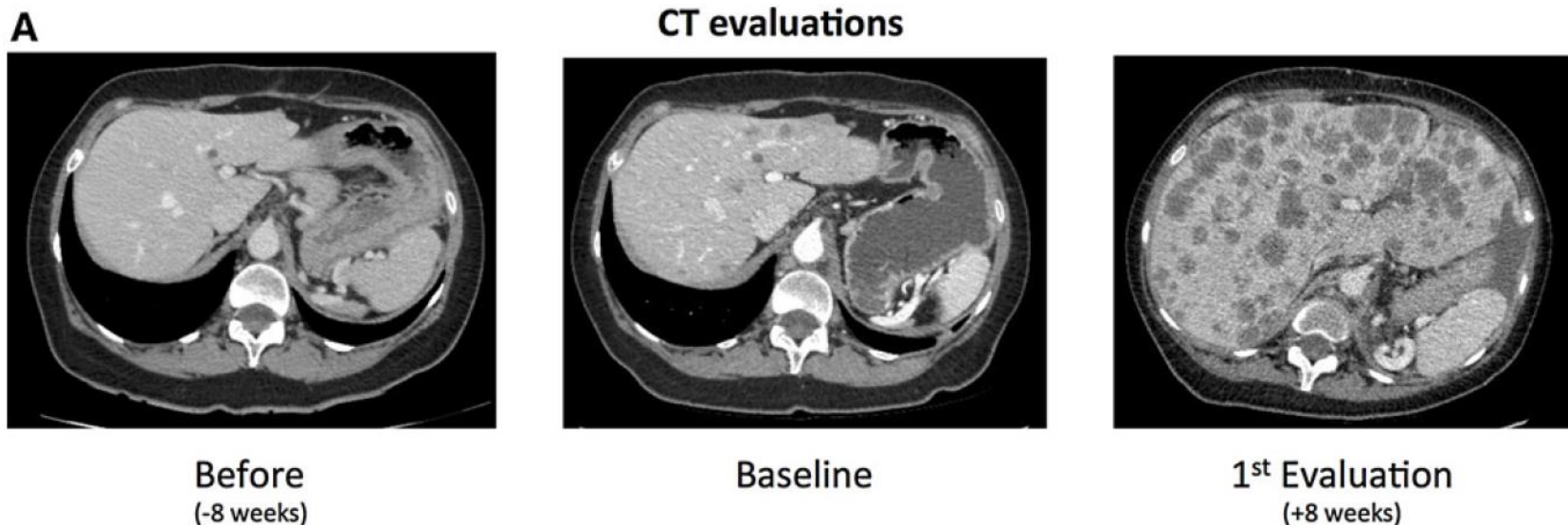
Week 7

Week 12



Hyperprogresszív válasz immunterápia során

- ◆ 131 beteg anti-PD-1/PD-L1 monoterápián
- ◆ 12 esetében (9 %) hyperprogresszió
- ◆ Tumor növekedési ráta (TGR) ≥ 2 szeres növekedése
- ◆ 65 éves kor fölött gyakoribb, más korrelációt nem találtak még



Tumorválasz értékelés immunterápiában - irRC

- ◆ Permisszív, nem restriktív
- ◆ RECIST/mWHO módosítása immunológiai kritériumokkal
- ◆ Bidirekcionális mérés - SPD
- ◆ Az első képalkotó vizsgálat kritikus (pseudo-progresszió)
- ◆ Új laesio mellett is lehet responder, ha az eredetileg kijelölt index laesiok regrediálnak
- ◆ PD 4 hét múlva konfirmálandó

TABLE 2. Immune-Related Response Criteria Defined²⁸

Immune-related complete response (irCR)	Complete disappearance of all lesions (whether measurable or not, and no new lesions)
	Confirmation by a repeat, consecutive assessment no less than 4 weeks from the date first documented
Immune-related partial response (irPR)	Decrease in tumor burden $\geq 50\%$ relative to baseline
	Confirmed by a consecutive assessment at least 4 weeks after first documentation
Immune-related stable disease (irSD)	Not meeting criteria for irCR or irPR, in the absence of irPD
Immune-related progressive disease (irPD)	Increase in tumor burden $\geq 25\%$ relative to nadir (minimum recorded tumor burden)
	Confirmation by a repeat, consecutive assessment no less than 4 weeks from the date first documented



irRC módosítások

	RECIST 1.1	irRC (+ unidimensional variant)	“irRECIST /irRECIST1.1” variants
Bi/unidimen.?	Unidimensional	Bidimensional	Unidimensional
N Target	5	15; (≥5 × 5mm)	10 / 5 (≥10mm/ ≥10mm (15 for nodes))
New target lesions added to sum or measures (SOM)?	No	(≥5 × 5mm); Yes - does not automatically define PD	(RECIST or RECIST 1.1 rules) Yes
How many ?	NA	10 visceral, 5 cutaneous	10 / 5 (RECIST 1.1 rules)
Definition of progression (PD)	≥ 20% ↑ compared to nadir (≥ 5mm ↑)	≥ 25% ↑ compared to baseline (BL), nadir/ reset BL	≥ 20% ↑ compared to nadir (≥ 5mm ↑)
Confirmation ?	No	Yes, required	Yes, recommended
How confirmed?	NA	Not defined	Not defined; not improved? Imager feels is worse?

Egységes gyakorlat hiánya



iRECIST

- ↪ Konszenzus guideline, amit a RECIST Working Group, farmakológiai cégek, szabályozó hatóságok és az onkológiai szakma képviselői együtt hoztak létre
 - ↳ Konzisztens vizsgálat tervezés és adatgyűjtés
 - ↳ Adatbank prospektív létrehozása
 - ↳ iRECIST validálása és/vagy RECIST update
- ↪ (Még) nem validált tumorválasz értékelő kritérium rendszer – alapvetően kutatási célból
- ↪ Nem terápiás döntéshozatali ajánlás !
- ↪ Az iRECIST alapja a RECIST 1.1
- ↪ Nomenklatura: RECIST szerinti válasz + “i” pre-fix
 - ↳ Pl.: iPR, iCR, iSD



iRECIST – ami azonos

RECIST 1.1	iRECIST
Mérhető és nem-mérhető léziók definíciója	✓
Target (T) és non target (NT) léziók definíciója	✓
Nyirokcsomó érintettség mérése és kezelése	✓
Léziók méret-összegzésének módja (SOM)	✓
Komplett (CR) és parciális válasz (PR), stabil állapot (SD) definíciója időtartamának meghatározása	✓
CR és PR megerősítése, ha szükséges	✓
T és NT progressziójának definíciója (iRECIST megnevezés: i-unconfirmed progression (iUPD))	✓

iRECIST – ami változott

RECIST 1.1	iRECIST
Új léziók kezelése	<i>Új</i>
Követési időpont válasz értékelése RECIST1.1 PD után	<i>Új</i>
Progresszió megerősítése szükséges	<i>Új</i>
Ha a progresszió nem konfirmálható, annak oka rögzítendő	<i>Új</i>
A klinikai állapot rögzítése is szükséges	<i>Új</i>



Új léziók (NL)

- ↳ Új léziók (NL) RECIST 1.1 elvek szerint ítélandók meg:
 - ↳ Osztályozás mint mérhető és nem-mérhető
 - ↳ Max. 5 (régiónként 2) mérhető lézió választható ki (NL-T)
 - ↳ De nem adódik hozzá a baseline TL-hoz, hanem összegük az ú.n. i-sum of measurements (iSOM)
 - ↳ A többi mérhető és nem mérhető léziót NL-NT-ként rögzítjük
 - ↳ Az új léziók a további kontrollok során nem befolyásolják a stabil állapot (iSD) és parciális válasz (iPR) megítélést, mindaddig, amíg progresszió nem következik be



Válasz értékelés adott követési időpontban („Timepoint Response”)

- ↪ Kezdeti követés RECIST 1.1 szerint
- ↪ RECIST 1.1 PD után iRECIST iSD, iPR vagy iCR is lehetséges
 - ↪ Az első RECIST 1.1 PD iRECIST szerint „unconfirmed” - iUPD
 - ↪ iUPD-t a következő 4-8 hetes scan konfirmálhatja - iCPD
- ↪ Az időpont válasz értékelése dinamikus
 - ↪ Összevetjük a baseline-nal (iCR, iPR, iSD)
 - ↪ A NADIR-ral (PD)
 - ↪ Az utolsó i-válással



Progresszió

↪ RECIST 1.1 PD után a kezelés csak klinikailag stabil betegnél folytatható *(protokoll specifikus ajánlás lehet)*

- ↳ Nem romló performance status
- ↳ Nincs releváns rosszabbodás a betegség-specifikus tünetekben
- ↳ Nincs szükség intenzívebb betegség-specifikus tüneti terápiára

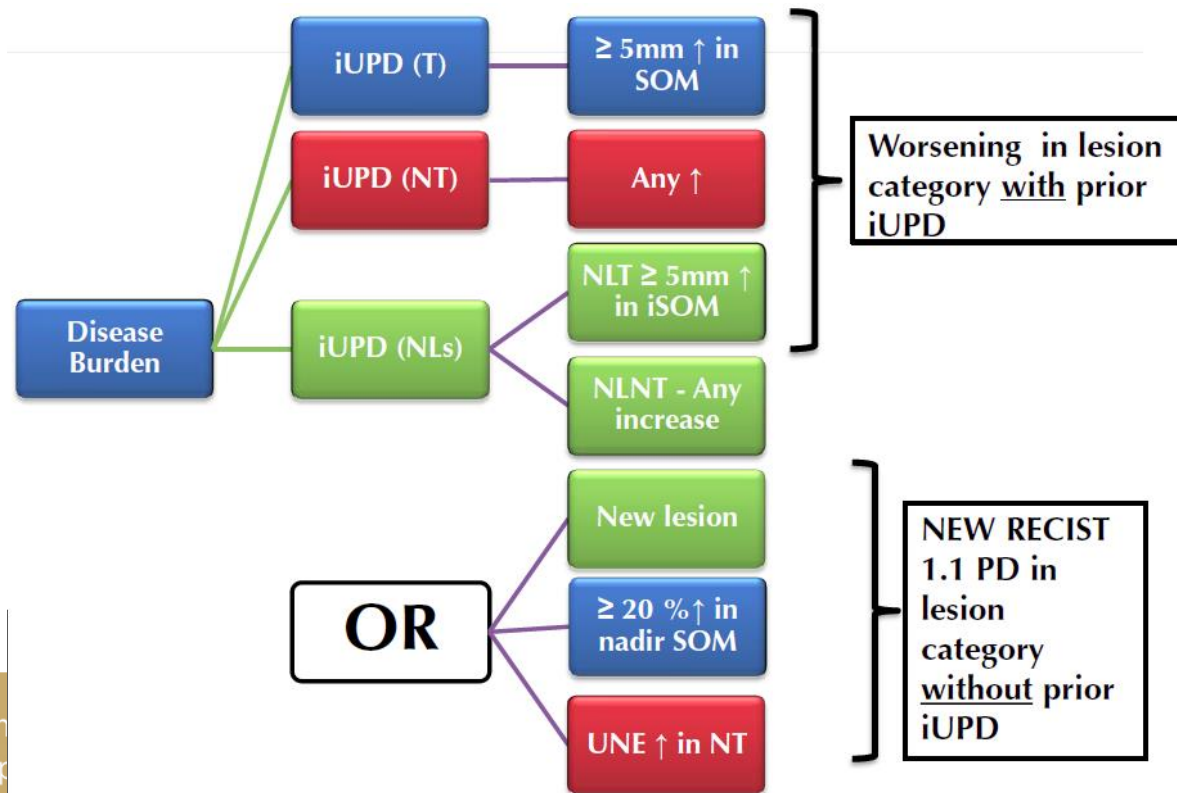
↪ Ha iUPD nincs confirmálva, annak okát rögzíteni kell

- ↳ Beteg instabilitása
- ↳ Kezelés leállítása után a beteg követése (képalkotás) nem történt
- ↳ iCPD a követés során nem alakul ki
- ↳ Beteg halála



Progresszió konfirmációja (iCPD)

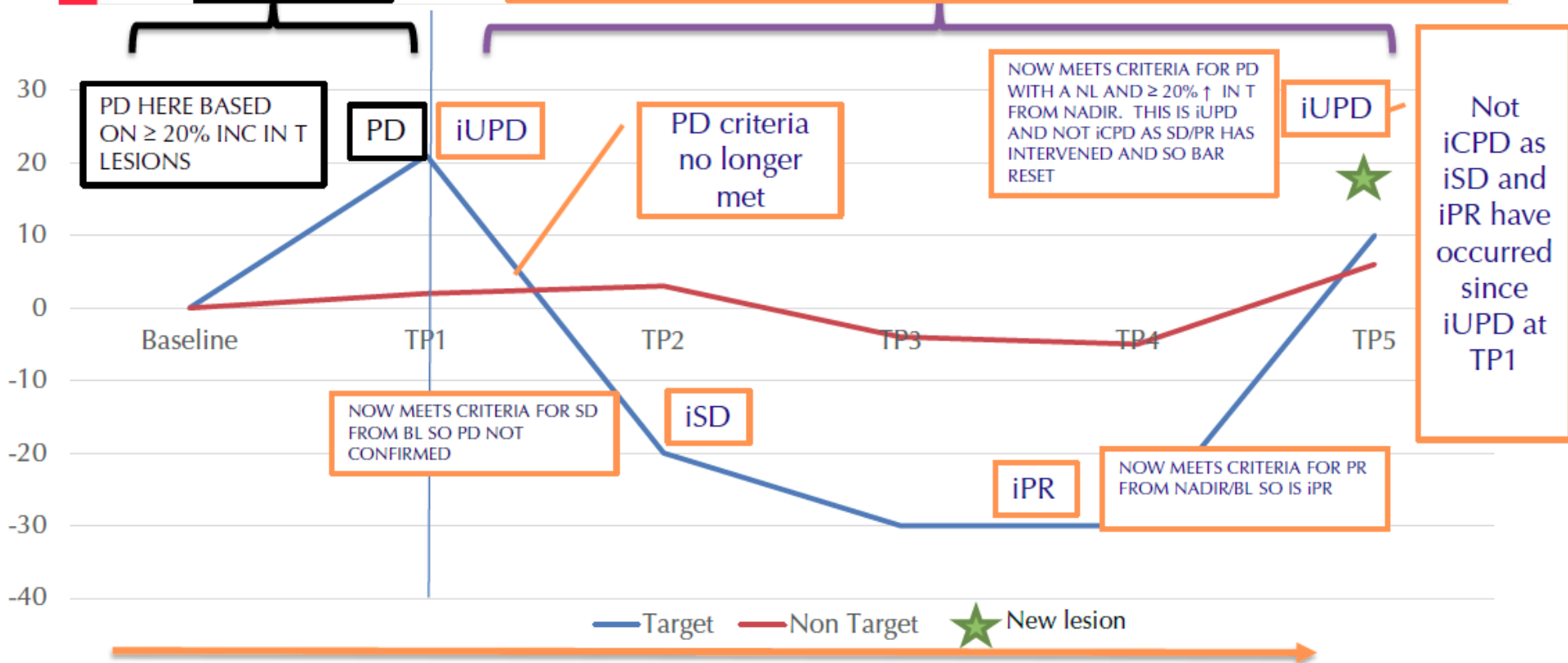
- ↳ Az iUPD-t eredményező léziók „rosszabbodnak”
- ↳ Azok a léziók, amik korábban még nem progrediáltak, most már kielégítik a RECIST1.1 PD kritériumait





RECIST 1.1

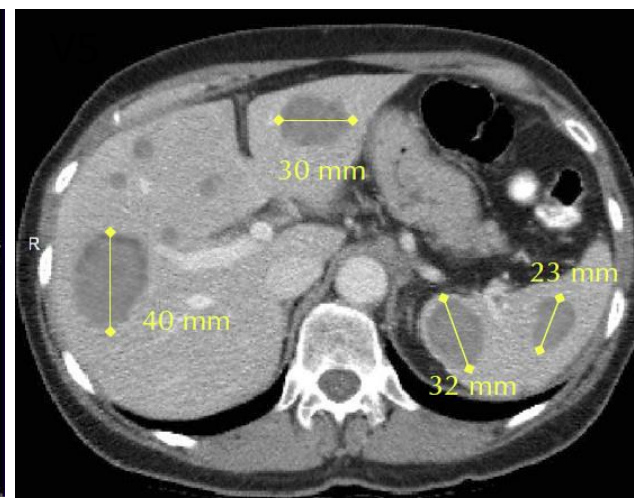
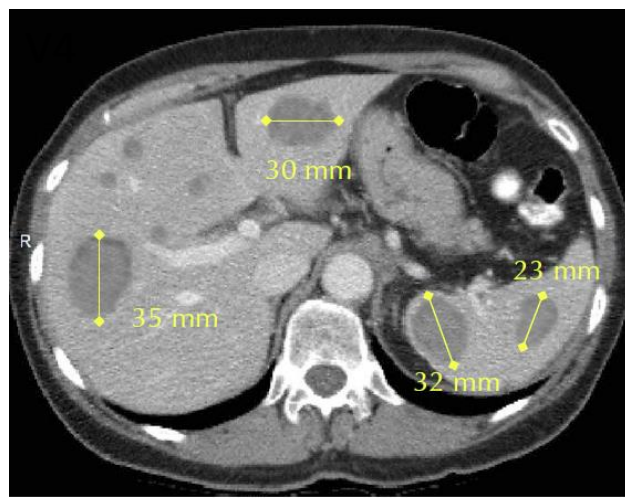
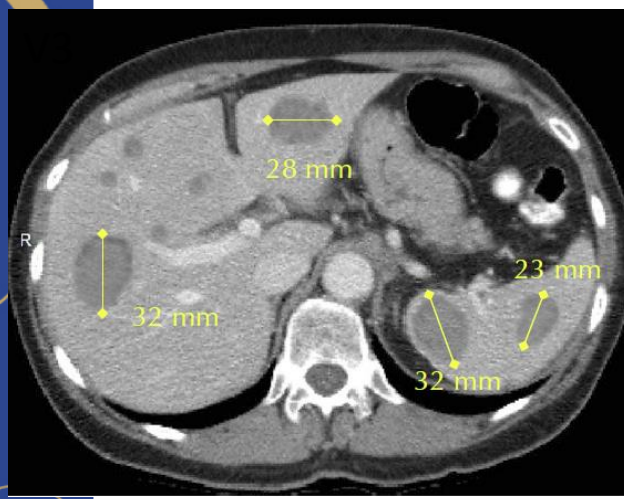
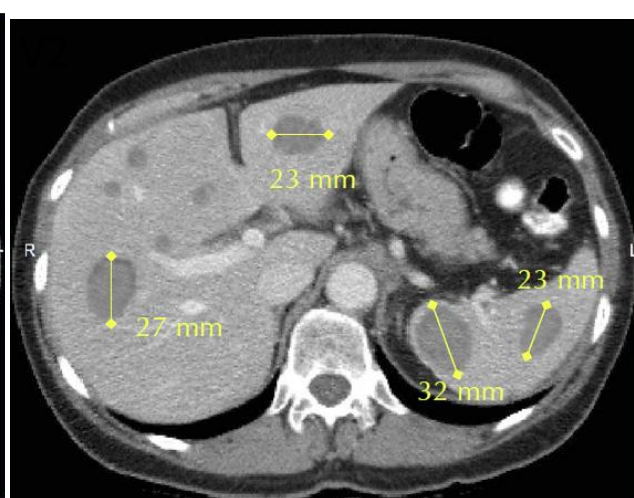
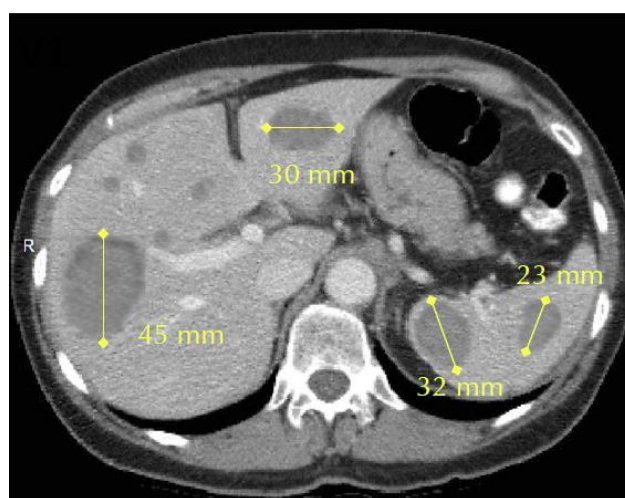
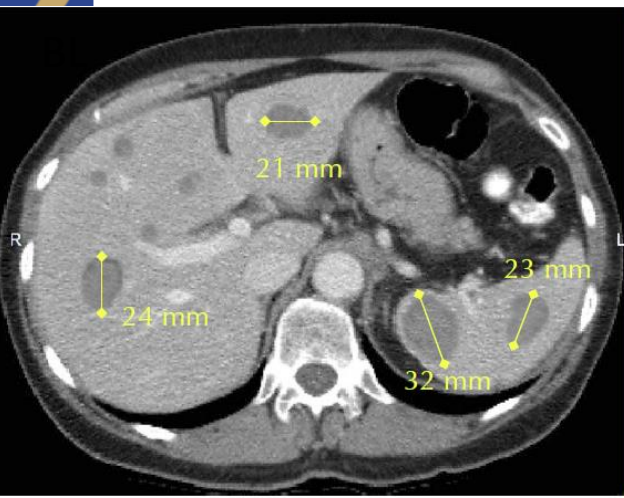
iRECIST DESCRIBES DATA MANAGEMENT, COLLECTION AND USE



* iSD and iPR occur AFTER iUPD
 * iUPD occurs again and must be confirmed

PD: progression
 iSD: stable disease
 iPR: partial disease
 iUPD: unconfirmed progression
 TP: time point





	BL	V1	V2	V3	V4	V5
SOM (mm)	100	130	105	115	120	125
TL Resp	N/A	iUPD	iSD	iSD	iUPD	iCPD

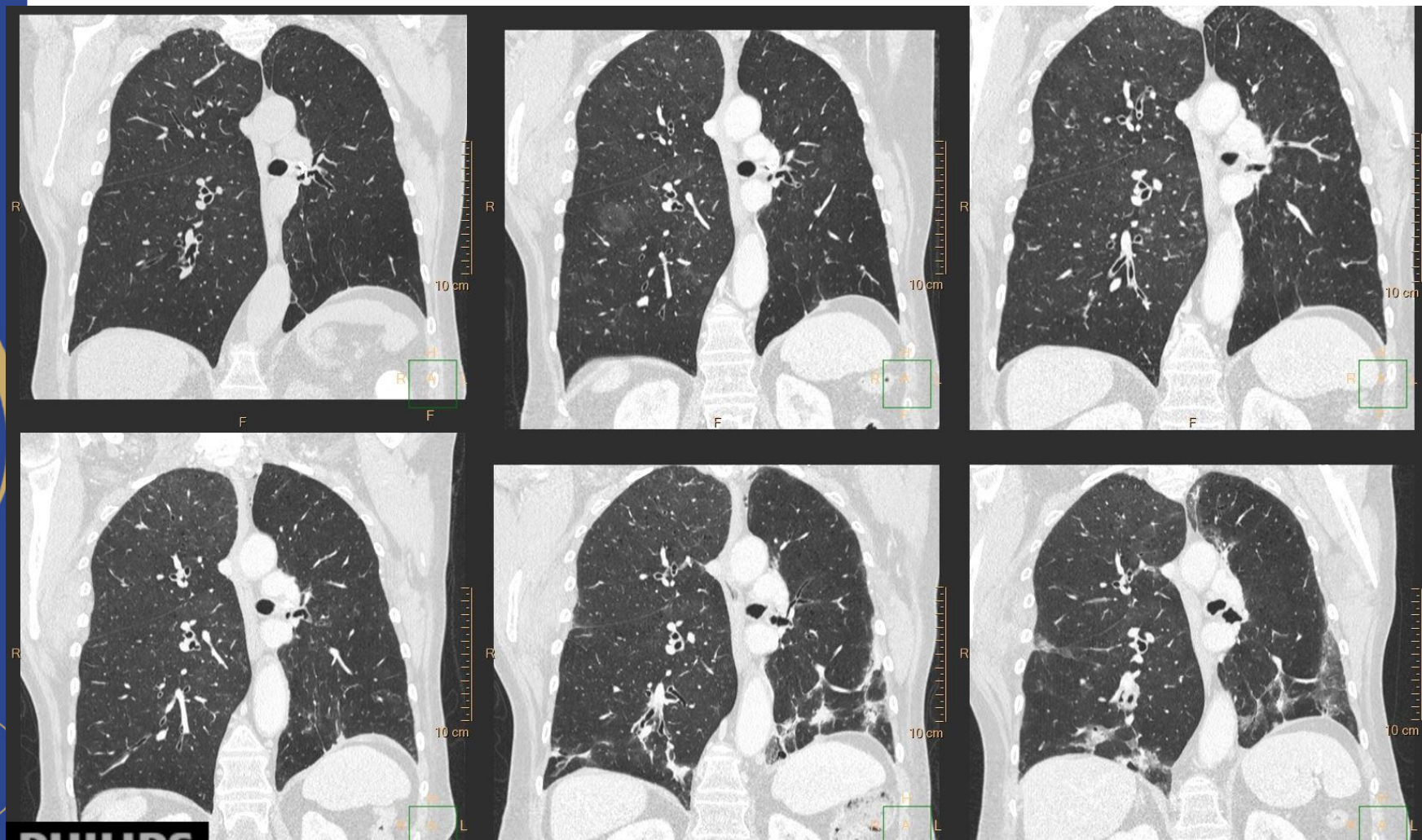


Terápiás mellékhatások detektálása / követése

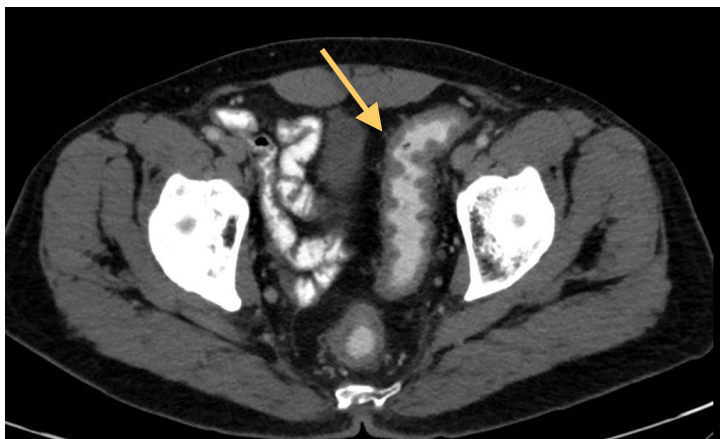
- ↪ Az immunterápiák mellékhatás spektruma eltérő
- ↪ A mellékhatások egy része a rendszeres képalkotó vizsgálatok során is észlelhető
 - ↪ Pneumonitis
 - ↪ Colitis
 - ↪ TBC
- ↪ Korai detektálás
- ↪ Követés
- ↪ Differenciál diagnosztika
- ↪ Sz.sz. további kiegészítő vizsgálat
 - ↪ pl. myocarditis gyanú → MRI



Pneumonitis kombinált immunterápia



Colitis kombinált immunterápia mellett



Egyszóval...

- ↪ Immunterápia válasz értékelésében a képalkotók (elsősorban CT) szerepe változatlanul kulcsfontosságú
- ↪ A kritériumrendszer alapja továbbra is a RECIST 1.1
- ↪ Az utóbbi 10 év módosított „immun-RECIST” rendszereit inkonzekvensen használták, az adatok nem összevethetők
- ↪ Az iRECIST kezdeményezés (2016) egységes ajánlást nyújt
 - ↳ Adatbank létrehozása későbbi validálás céljából
 - ↳ Klinikai vizsgálatokban a RECIST1.1-gyel párhuzamos alternatív rendszer
 - ↳ Az iUPD új válasz kategória, ami rugalmasabb értékelést tesz lehetővé
 - ↳ Onkológiai gyakorlatban egyelőre nem javasolt alkalmazása



Köszönöm a figyelmet !

