



Editorial

Αγαπητοί συνάδελφοι, Φίλες και Φίλοι,

Σας καλωσορίζουμε στην έκδοση του 21^{ου} τεύχους του Περιοδικού Molecular Signature. Εύχομαι σε όλους Υγεία και Καλές Γιορτές με Δημιουργικότητα για το Νέο Έτος.

Η Ελληνική και Διεθνής Εταιρεία Μοριακά Στοχευμένων Εξατομικευμένων Θεραπειών διοργάνωσε την Ημερίδα: «Σύγχρονοι Ουρολογικοί Προβληματισμοί» στις 17 Σεπτεμβρίου 2022, στο ξενοδοχείο Crowne Plaza στην Αθήνα, με συμμετοχή περισσότερων των 300 συνέδρων δια ζώσης ή με διαδικτυακή συμμετοχή.

Πρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής της Ημερίδας ήταν ο Συντονιστής Διευθυντής της Ουρολογικής Κλινικής του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Αθηνών, κύριος Κωνσταντίνος Ντούμας.

Η Ημερίδα έδωσε βήμα σε νέους Συναδέλφους, αλλά και σε Seniors, Ουρολόγους, Παθολόγους - Ογκολόγους, Ακτινοθεραπευτές - Ογκολόγους από τα Νοσοκομεία του Ε.Σ.Υ., από Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία, αλλά και από Ιδιωτικά Νοσοκομεία. Η καινοτομία αυτή κατέστησε την Ημερίδα του κυρίου Ντούμα διαδραστική, μοναδική, αποτελώντας θεσμό στα ουρολογικά δρώμενα!

Στην Ημερίδα συζητήθηκαν οι νέες εξελίξεις στην Ανοσο-Ογκολογία και στους συνδυασμούς τους με τις Στοχευμένες Θεραπείες. Highlights της Ημερίδας μας ήταν οι προοπτικές που παρουσιάζονται με τη μέθοδο NGS (Next Generation Sequencing) στην εύρεση μοριακών βιοδεικτών πρώιμης διάγνωσης, θεραπευτικής προσέγγισης και αλλαγής θεραπευτικού πρωτοκόλλου σε περίπτωση εμφάνισης drug-resistance. Ακόμη, συζητήθηκαν νέες τεχνικές προσπέλασης στις ουρολογικές κακοήθειες, καθώς και οι συνδυασμοί τους με Χημειοθεραπεία - Ανοσοθεραπεία, ή/και Ακτινοθεραπεία.

Η γενετική ταυτοποίηση του όγκου με τη μέθοδο NGS μπορεί να μας οδηγήσει σε συνδυασμούς Ανοσοθεραπειών και Στοχευμένων Θεραπειών, δηλαδή στο ιδανικό θεραπευτικό μοντέλο της Ιατρικής Ακριβείας - Precision Medicine για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

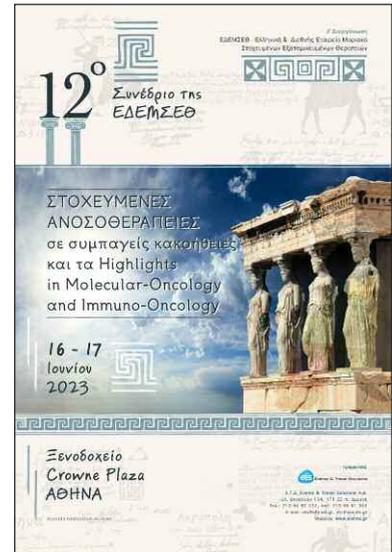
Στις 16-17 Ιουνίου του 2023, η Εταιρεία μας διοργανώνει το 12ο Συνεδριό της, στο ξενοδοχείο Crowne Plaza στην Αθήνα, με Διεθνή συμμετοχή, ενώ παράλληλα ο Αντιπρόεδρος της Εταιρείας, κύριος Πάρις Μακραντωνάκης διοργανώνει ημερίδα στις 21 Ιανουαρίου του 2023, στο ξενοδοχείο Makedonia Palace στη Θεσσαλονίκη.

Σας καλούμε όλους να παρευρεθείτε και στις δύο Επιστημονικές Εκδηλώσεις της Εταιρείας μας. Η Συντακτική επιτροπή εύχεται σε όλους Καλές Γιορτές με Υγεία και Δημιουργικότητα για το 2023!

Ο Διευθυντής Σύνταξης,

Γεώργιος Φ. Σαμέλης

Δ/ντής Ογκολογικής Μονάδος ΙΓΝΑ
Πρόεδρος της ΕΔΕΜΣΕΘ



Η Συντακτική Επιτροπή

Δ/ντής Σύνταξης:	<i>Γ. Σαμέλης</i>
Αναπληρωτές Δ/ντές Σύνταξης:	<i>Π. Μακραντωνάκης</i> <i>Φθ. Ζαγουρή</i>
Μέλη:	<i>Σπ. Βοητέας</i> <i>Α. Δρίκος</i> <i>Κ. Εκμεκτζόγλου</i> <i>Α. Τσιάκου</i>

Περιεχόμενα

Βασικές Αρχές Στοχευμένων Θεραπειών	
Σε Συμπαγείς Όγκους	2
Δραστηριότητες της Εταιρείας	30
BP-180-specific IgG antibodies: A potential useful candidate for early diagnosis of Bullous pemphigoid during anti-PD-1/anti-PDL-1 immunotherapy of melanoma patients.	34

Βασικές Αρχές Στοχευμένων Θεραπειών Σε Συμπαγείς Όγκους

Γεώργιος Φ. Σαμέλης MD

Παθολόγος-Ογκολόγος Διευθυντής Ογκολογικής Μονάδας
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Νοσοκομείο Αθηνών
Πρόεδρος Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας
Μοριακά Στοχευμένων Εξατομικευμένων Θεραπειών
Διευθυντής σύνταξης του περιοδικού Molecular signature

Βάσεις Βιολογίας των Μοριακά Στοχευμένων Θεραπειών

Οι μοριακά στοχευμένες θεραπείες (ΜΣΘ) είναι μια καινούργια προσέγγιση στη θεραπεία του καρκίνου η οποία οδήγησε μέσα από πληθώρα των μοριακών και βιολογικών ανακαλύψεων στην αιτιολόγηση του καρκίνου μέσα στο τελευταίο τέταρτο του αιώνα μας.

Μερικοί παράγοντες εγκρίθηκαν από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Food and Drug Administration (FDA) για κλινική χρήση και έχουν αντικαταστήσει τη παραδοσιακή χημειοθεραπεία στις θεραπείες ορισμένων ειδών καρκίνου. Οι παράγοντες αυτού του τύπου διαφέρουν αρκετά από εκείνους της παραδοσιακής χημειοθεραπευτικής προσέγγισης.

Χαρακτηριστικά των Μοριακά Στοχευμένων Θεραπειών (ΜΣΘ)

Το ιδανικό μόριο για μια στοχευμένη θεραπεία οφείλει να έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά: 1) Να εκδηλώνεται αποκλειστικά σε καρκινικά κύτταρα και όχι σε υγιή, 2) Να είναι σημαντικό για τη διατήρηση του κακοήθου φαινότυπου. επομένως, όταν το στοχευμένο μόριο απενεργοποιηθεί επιτυχημένα, το καρκι-

κό κύτταρο δεν θα είναι πλέον σε θέση να αναπτύξει αντίσταση στον θεραπευτικό παράγοντα καταστέλλοντας τη λειτουργία του είτε αποβάλλοντας το στοχευμένο μόριο από το κύτταρο.

Ταξινόμηση και τύποι των ΜΣΘ

Θεραπεία κατευθυνόμενη στη λειτουργία του μορίου

Αυτή η θεραπευτική στρατηγική στοχεύει στο να αποκαταστήσει τη φυσιολογική λειτουργία ή στο να καταργήσει τη μη φυσιολογική λειτουργία του ελαττωματικού μορίου ή το μονοπάτι στο κύτταρο του όγκου. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια των παρακάτω: 1) Με την ανασύνθεση του φυσιολογικού μορίου, 2) Με την αναστολή της παραγωγής του ελαττωματικού μορίου. Με την αποβολή, την αλλοίωση ή την αντιστροφή της καινούργιας λειτουργίας που αποκτήθηκε, η οποία επι-

τυγχάνεται μέσω στόχευσης του ελαττωματικού μορίου, της λειτουργίας του, και των συνεπειών της μεταγωγής. Οι παράγοντες αυτής της κατηγορίας διαίρονται με βάση τον μηχανισμό της δράσης και υποδιαιρούνται με βάση το ήδη γνωστό επηρεασμένο, στοχευμένο μονοπάτι.

Φαινοτυπικά κατευθυνόμενη θεραπεία

Αυτή η θεραπευτική στρατηγική η οποία είναι προορισμένη στο να στοχεύει το μοναδικό φαινότυπο του καρκινικού κυττάρου όπου ο θάνατος του κυττάρου εξαρτάται περισσότερο από το μη ειδικό μηχανισμό παρά από στόχευση σε συγκεκριμένο μονοπάτι. Επομένως, οι παράγοντες που ανήκουν σε αυτή τη κατηγορία διαίρονται με βάση τον τύπο της θεραπείας και υποδιαιρούνται με βάση το στοχευμένο μονοπάτι.

Classification and FDA-Approved Indications of Molecular-Targeted Agents			
Agent	Target	Cancer Type	Patient Population
Blockade of the Ligand-Receptor Binding			
Cetuximab	EGFR1	KRAS-WT metastatic colon	First line + FOLFIRI + Irinotecan if failed or intolerant to irinotecan-based chemotherapy Single agent if failed both irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapy
		Locally advanced, recurrent or metastatic SCCHN	First line + XRT or + platinum and 5-FU Second line after progression on platinum
Panitumumab	EGFR1	KRAS-WT metastatic colon	Single agent after 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan chemotherapy failure
Trastuzumab	HER2	Adjuvant HER2 ⁺ breast	First line + doxorubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel
		Metastatic HER2 ⁺ breast	First line + paclitaxel Single agent after one prior chemotherapy
		HER2 ⁺ metastatic gastric or GEJ	First line + cisplatin and either capecitabine or 5-FU
Trastuzumab	HER2	HER2 ⁺ metastatic breast	First line + trastuzumab and docetaxel
Bevacizumab	VEGF	Metastatic colon	First or second line + FOLFOX or FOLFIRI
		Locally advanced, recurrent, or metastatic nonsquamous NSCLC	First line + carboplatin and paclitaxel
		Metastatic RCC	+ IFN- α
		Glioblastoma	Second line after chemoradiation
		Persistent, recurrent or metastatic cervical	+ Paclitaxel and cisplatin or topotecan

(continued)

Classification and FDA-Approved Indications of Molecular-Targeted Agents (continued)			
Agent	Target	Cancer Type	Patient Population
Ramucirumab	VEGFR2	Ovarian, fallopian, or primary peritoneal	+ Paclitaxel, doxorubicin, or topotecan after platinum failure
		Advanced gastric or GEJ	Single agent or + paclitaxel after platinum- or 5-FU-based regimen failure
		Metastatic colorectal	After 5-FU-, oxaliplatin-, and bevacizumab-based regimen failure
		Locally advanced or metastatic NSCLC	+ Docetaxel after platinum-based chemotherapy failure
Axitinib	VEGFR, PDGFR, c-KIT	Metastatic RCC	Second line after at least one prior therapy
Ziv-aflibercept	VEGFR	Metastatic colorectal	+ FOLFIRI after oxaliplatin-based chemotherapy failure
Lenvatinib	VEGFR1-3 PDGFR, c-KIT, RET, FGF	Recurrent or metastatic thyroid	Second line after radioactive iodine failure
Inhibition of Receptor Tyrosine Kinases			
Erlotinib	EGFR	Locally advanced or metastatic NSCLC with exon 19 deletion or exon 21 mutation (L858R)	First line as a single agent Second line after progression on a platinum doublet Maintenance following first-line platinum-based
		Locally advanced or metastatic pancreatic	First line + gemcitabine
Gefitinib	EGFR	Locally advanced or metastatic NSCLC	Patients who showed prior benefit
Afatinib	EGFR	Metastatic NSCLC with exon 19 deletion or exon 21 mutation (L858R)	First line as a single agent
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, c-KIT	Advanced RCC	First line as a single agent

(continued)

Classification and FDA-Approved Indications of Molecular-Targeted Agents (continued)			
Agent	Target	Cancer Type	Patient Population
		GIST	Second line after imatinib failure
		Unresectable or metastatic PNET	First line as a single agent
Lapatinib	HER2	HER2 ⁺ metastatic breast	Second line + capecitabine in patients who failed trastuzumab
		ER ⁺ /PR ⁺ metastatic breast	First line + letrozole
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-KIT	Advanced RCC	First line as a single agent
		Advanced soft-tissue sarcoma	First line if unfit for chemotherapy Second line after chemotherapy failure
Vandetanib	EGFR, VEGFR2, RET	Unresectable, metastatic medullary thyroid	First line as a single agent
Cabozantinib	RET, MET, VEGFR1-3	Metastatic medullary thyroid	After progression on prior treatment
Ibrutinib	BTK	MCL	In previously treated patients
		Relapsed or refractory CLL	In previously treated patients
Crizotinib	ALK, c-MET, ROS1	ALK ⁺ locally advanced or metastatic NSCLC	First line as a single agent
Coritinib	ALK	ALK ⁺ locally advanced or metastatic NSCLC	Second line after crizotinib failure
Imatinib	BCR-ABL, PDGF, c-KIT	Chronic-, accelerated-, or blast-phase Ph ⁺ CML	First line as a single agent Second line after IFN- α failure After stem cell transplant (in pediatrics)
		Relapse or refractory Ph ⁺ ALL	First line in pediatrics Second line in adults
		PDGFR ⁺ MDS	First line

(continued)

Classification and FDA-Approved Indications of Molecular-Targeted Agents (continued)			
Agent	Target	Cancer Type	Patient Population
		ASM without D816V c-KIT mutated or status unknown	First line
		HES/CEL	First line
		Unresectable, recurrent, or metastatic DFSP	First line
		Unresectable or metastatic c-KIT ⁺ GIST, and postresection	First line
Dasatinib	BCR-ABL, c-KIT, PDGFR	Ph ⁺ CML	Chronic phase as first line Chronic, accelerated, and blast phases after imatinib failure
		Ph ⁺ ALL	Second line
Nilotinib	BCR-ABL	Ph ⁺ CML	Chronic phase as first line Chronic, accelerated, and blast phases after imatinib failure
Ponatinib	BCR-ABL	Ph ⁺ CML	Chronic, accelerated, and blast phases after prior TKI failure
		Ph ⁺ ALL	Second line
Bosutinib	BCR-ABL	Ph ⁺ CML	Chronic, accelerated, and blast phases after prior TKI failure
Ruxolitinib	JAK2	Intermediate or high-risk myelofibrosis	First line
		Polycythemia vera	Second line after hydroxyurea failure
Sorafenib	Raf/MEK/ERK, VEGFR2, PDGF	Advanced RCC	First line
		Unresectable HCC	First line
		Recurrent or metastatic, progressive, differentiated thyroid cancer	Second line after iodine-131 (¹³¹ I) failure

(continued)

21 Classification and FDA-Approved Indications of Molecular-Targeted Agents (continued)

Agent	Target	Cancer Type	Patient Population
Trametinib	MEK1,2	BRAF ^{V600E} - or BRAF ^{V600E} -mutated, unresectable or metastatic melanoma	First line with dabrafenib Second line as a single agent after prior BRAF inhibitor
Dabrafenib	MEK1,2	BRAF ^{V600E} - or BRAF ^{V600E} -mutated, unresectable or metastatic melanoma	First line as a single agent or in combination with trametinib
Vemurafenib	MEK1	BRAF ^{V600E} -mutated, unresectable or metastatic melanoma	First line
Regorafenib	VEGFR1-3	KRAS-WT metastatic colorectal Advanced GIST	Fourth line after 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan-based chemotherapy Refractory or intolerant to imatinib
Everolimus	mTOR	Advanced RCC ER/PR ⁺ metastatic breast Locally advanced or metastatic PNET	Failed capecitabine or sorafenib + Exemestane after letrozole or anastrozole failure First line
Temsirolimus	mTOR	SIQA associated with TS Advanced RCC	First line if unresectable First line for high-risk patients
Ibrutinib	PI3K	Relapsed CLL Relapsed FL Relapsed CLL	+ Rituximab Third line Third line
Vismodegib	Hedgehog	Metastatic basal cell carcinoma	First line
Olaparib	PARP	BRCA-mutated advanced ovarian cancer	Fourth line after chemotherapy

(continued)

21 Classification and FDA-Approved Indications of Molecular-Targeted Agents (continued)

Agent	Target	Cancer Type	Patient Population
Panobinostat	HDAC	MM	+ Bortezomib and dexamethasone after two prior regimens
Vorinostat	HDAC	CTCL	After at least two prior therapies
Romidepsin	HDAC	CTCL	Second line
Protein Degradation-Targeted Therapy			
Bortezomib	26S proteasome	MM	First line and beyond in combination with MP Second line and beyond as a single agent
Carfilzomib	26S proteasome	MM	Third line after bortezomib and an immunomodulator
Immune Modulation-Targeted Therapy			
Lenalidomide	Nonspecific immunomodulator	MM	Second line in combination with dexamethasone First line
		Transfusion-dependent MDS, 5q deletion	
		MCL	Third line after two prior therapies including bortezomib
Pomalidomide	Nonspecific immunomodulator	MM	Third line after lenalidomide and bortezomib
Phenotype-Targeted Therapy			
Rituximab	CD20	CD20 ⁺ FL CD20 ⁺ DLBCL	First line + CVP Second line post CVP First line + CHOP or other anthracycline-based chemotherapy Maintenance in patient who achieved response to rituximab
		CD20 ⁺ CLL	First line + fludarabine and cyclophosphamide
Alectuzumab	CD52	CLL	First line or beyond

(continued)

Θεραπεία κατευθυνόμενη στη λειτουργία του μορίου

Παράγοντες αυτής της κατηγορίας στοχεύουν σε συγκεκριμένα κυτταρικά μονοπάτια (π.χ μονοπάτια μεταγωγής σήματος, αγγειογένεσης, αποδόμησης προτεΐνης κ.τ.λ.) Α. Θεραπείες στοχευόμενες στα κύτταρα σηματοδότησης. Τα μονοπάτια μεταγωγής του σήματος είναι καθοριστικά για τη μεταφορά μηνυμάτων από το εξωκυτταρικό περιβάλλον στους Παράγοντες αυτής της κατηγορίας στοχεύουν σε συγκεκριμένα κυτταρικά μονοπάτια (π.χ μονοπάτια μεταγωγής σήματος, αγγειογένεσης, αποδόμησης προτεΐνης κ.τ.λ.) Α. Θεραπείες στοχευόμενες στα κύτταρα σηματοδότησης. Τα μονοπάτια μεταγωγής του σήματος είναι καθοριστικά για τη μεταφορά μηνυμάτων από το εξωκυτταρικό περιβάλλον στους πυρήνες για την παροχή δυνατότητας στο κύτταρο να συνεχίσει τις διαδικασίες των κυττάρων συμπεριλαμβανομένου της επιβίωσης, πολλαπλασιασμού και της διαφοποίησης. Αυτά τα σήματα ξεκινούν από την επιφάνεια του κυττάρου από την αλληλεπίδραση των μορίων (προσδέτες) όπως ορμόνες, κυτοκίνες, και αυξητικοί παράγοντες με υποδοχείς κυττάρων. Αυτό οδηγεί στην απορρύθμιση δράσης των επηρεασμένων μονοπατιών η οποία οδηγεί στο ανεξέλεγκτο

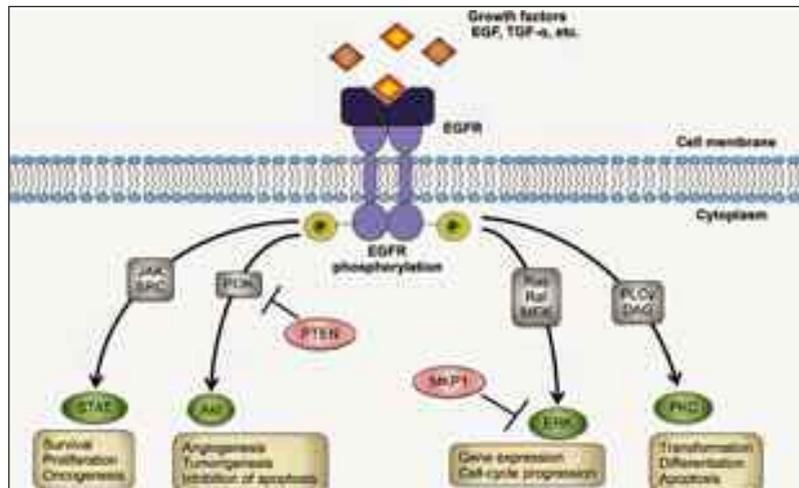
21 Classification and FDA-Approved Indications of Molecular-Targeted Agents (continued)

Agent	Target	Cancer Type	Patient Population
Ofatumumab	CD20	CLL	First line + chlorambucil Third line after fludarabine and alemtuzumab failure
Blinatumomab	CD19, CD3	Ph ⁺ ALL	Second line and beyond
Gemtuzumab	CD33 ⁺ calicheamicin	CD33 ⁺ AML	After first relapse in 60 years or older not candidate for chemotherapy
Ado-trastuzumab emtansine	HER2 ⁺ DM1	HER2 ⁺ metastatic breast	After trastuzumab and a taxane failure
Ibrutinib	CD30 ⁺ MMAE	HL ALCL	Relapse after ASCT After multiagent chemotherapy failure
Ibrutinib	CD20 ⁺ MY	CD20 ⁺ FL or transformed B-cell NHL	Relapsed or refractory after chemotherapy and rituximab
Tositumomab	CD20 ⁺ 125I	CD20 ⁺ low-grade or transformed low-grade NHL	Relapsed or refractory to chemotherapy and rituximab
Denileukin difitox	CD25 ⁺ diphtheria toxin	CD25 ⁺ CTCL	Persistent or refractory disease

πολλαπλασιασμό και στην αναστολή της απόπτωσης. Τα συστατικά των παραπάνω μονοπατιών είναι τα παρακάτω: Ο προσδέτης και οι υποδοχείς των προσδετών η πλειοψηφία των οποίων είναι οι υποδοχείς κίνησης.

Θεραπείες στοχευόμενες στα κύτταρα σηματοδότησης.

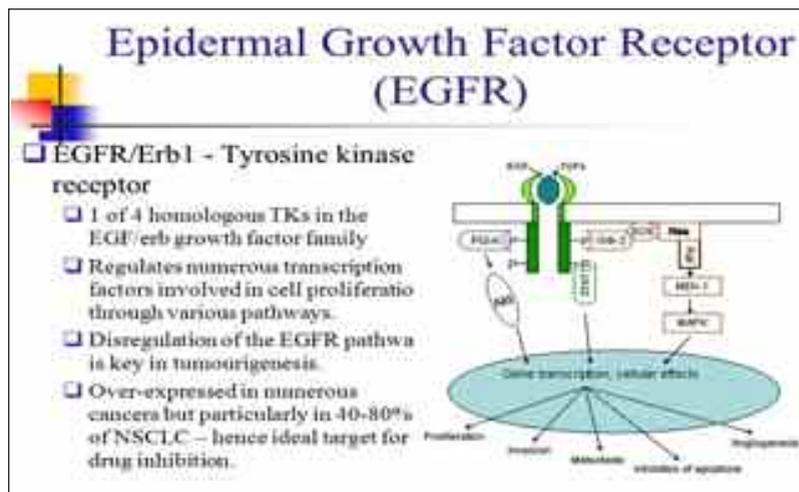
Αντίστοιχα, στρατηγικές που στοχεύουν στα μονοπάτια μεταγωγής σήματος είναι οι παρακάτω: 1) Το μπλοκάρισμα των προσδετών-η/και αλληλεπίδραση των υποδοχέων. Αυτό οδηγεί στη πρόληψη επαγωγής του σήματος και μπορεί να επιτευχθεί και με το μπλοκάρισμα των κυκλοφορούντων προσδετών ή με το μπλοκάρισμα προσδετών δεσμευμένων με τον εξωκυττάριο τομέα του υποδοχέα. 2) Η αναστολή του υποδοχέα της κινάσης. Αυτό οδηγεί στη πρόληψη της φωσφορυλίωσης του υποδοχέα της κινάσης του ενδο-



κυτταρικού τομέα, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην αποβολή κυτταρικής σύνδεσης στα μονοπάτια σηματοδοτούμενων κυττάρων. 3) Η αναστολή των ενδοκυτταρικών σηματοδοτούμενων πρωτεϊνών.

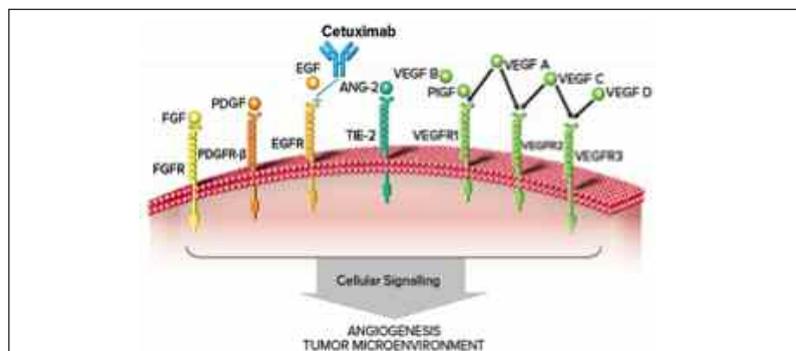
Μπλοκάρισμα του συμπλόκου προσδέτη-υποδοχέα

μπλοκάρισμα των υποδοχέων και της αλληλεπίδρασης του υποδοχέα και του προσδέτη επιτυγχάνεται με την εφαρμογή των ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων (MoAbs) τα οποία κατευθύνονται ενάντια στον προσδέτη ή στον υποδοχέα. Τα MoAbs είναι βιολογικοί παράγοντες σχεδιασμένοι με τη πρόθεση να στοχεύουν συγκεκριμένα τις διαλυτές πρωτεΐνες ή πρωτεΐνες μεμβράνης που φέρουν εξωκυτταρικό πεδίο.



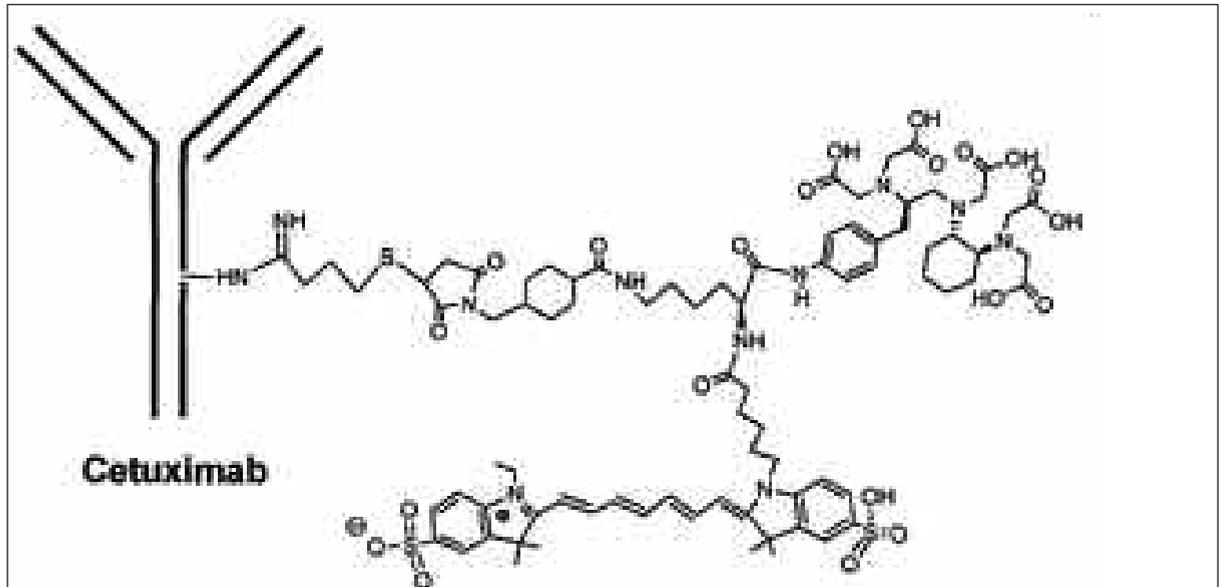
Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας

Οι υποδοχείς του παράγοντα επιδερμικής ανάπτυξης (EGFRs) είναι μια μικρή οικογένεια πρωτεϊνών η οποία ανήκει σε μια μεγαλύτερη οικογένεια υποδοχέων τυροσινικής κινάσης (RTK). Η οικογένεια EGFR περιλαμβάνει τουλάχιστον τέσσερις υποδοχείς που περιγράφονται: EGFR1, HER-2neu, HER3 (erbB3), and HER4(erbB4). Αυτοί οι υποδοχείς είναι γλυκοπρωτεΐνες αποτελούμενες από τρία πεδία: Το εξωκυτταρικό πεδίο σύνδεσης προσδετών, διαμεμβρανικό πεδίο, και το ενδοκυτταρικό παιδί με δραστηριότητα



τυροσίνης κινάσης. Η σύνδεση των προσδετών με τους υποδοχείς οδηγεί στην ενεργοποίηση της ενδοκυτταρικής τυροσίνης κινάσης και στη φωσφορυλίωση του υποδοχέα, η οποία με τη σειρά της, οδηγεί στην

ενεργοποίηση μονοπατιών μεταγωγής σήματος. Η ενεργοποίηση αυτού του μονοπατιού προωθεί την ενεργοποίηση κυττάρου, τον πολλαπλασιασμό και την ενίσχυση της επιβίωσης.



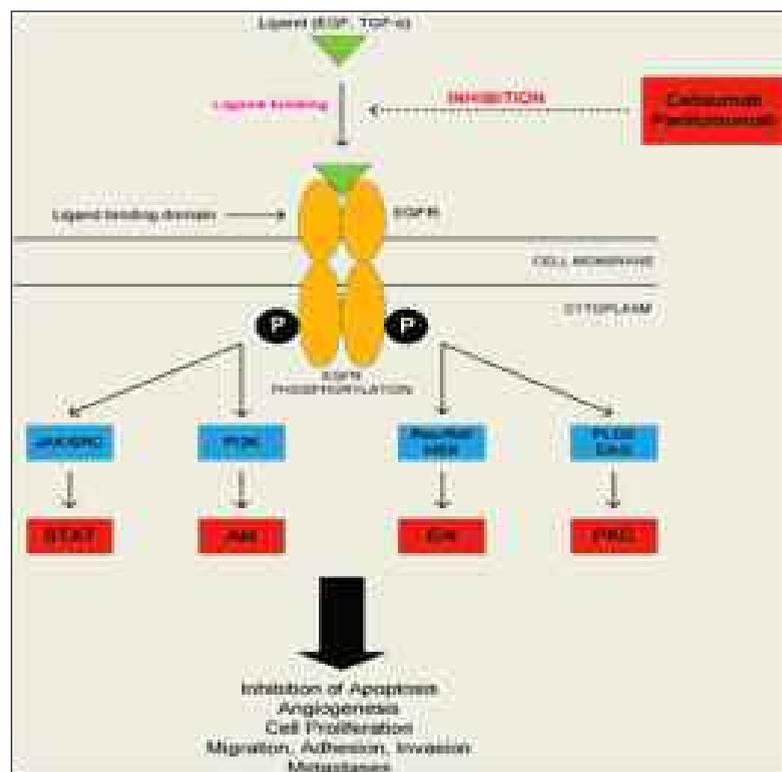
EGFR1 στοχευόμενη θεραπεία

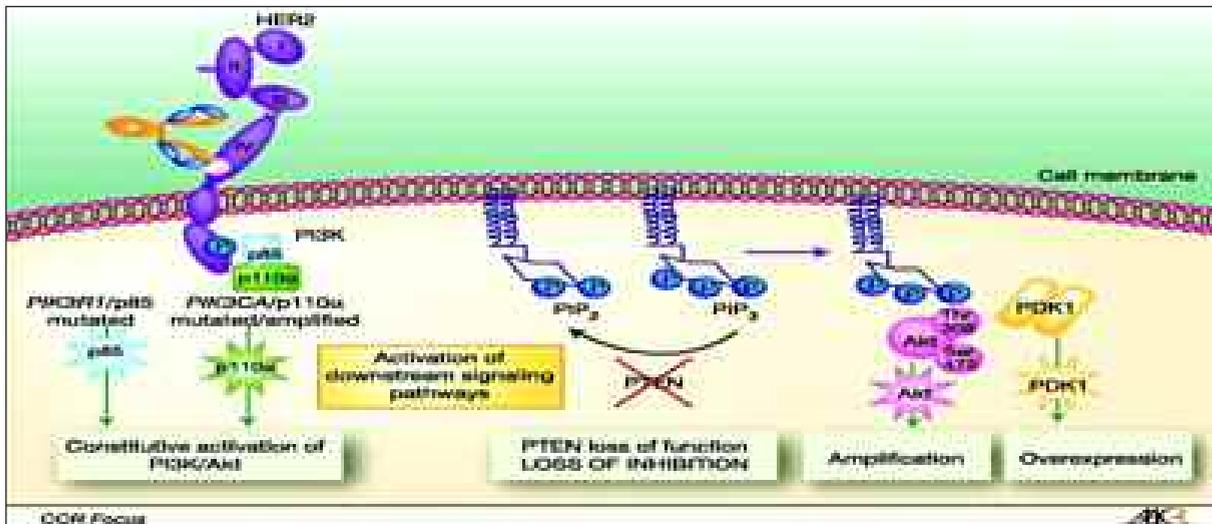
Το EGFR1 ήταν το πρώτο στοιχείο της οικογένειας EGFR που αναγνωρίστηκε. Ενεργοποιήθηκε με τη σύνδεση του με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) και με τον μεταβαλλόμενο υποδοχέα ανάπτυξης- α (TGF- α). Το EGFR1 βρέθηκε να εκφράζεται σε υπερβολικό βαθμό σε πολλούς καρκίνους συμπεριλαμβανομένου το 50% με 70% στον καρκίνο του παχέως εντέρου, πνεύμονα, και καρκίνο του μαστού. Μερικά αντισώματα που στοχεύουν το EGFR έχουν εγκριθεί από το FDA.

Cetuximab (erbitux) είναι μια εξανθρωποποιημένη ανοσοσφαιρίνη- (IgG1), χμιαϊκό MoAb το οποίο συνδέεται με το εξωτερικό πεδίο σύνδεσης προσδετών του EGFR1. Συνδέεται εξίσου αλλά με πολύ μικρότερη συνάφεια με το EGF και το TGF- α . Ο συνδιασμός του cetuximab και του irinotecan βρέθηκε να βελτιώνει το ποσοστό ανταπόκρισης και το ελεύθερο υποτροπής διάστημα σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίωμα το οποίο δε κατάφερε να θεραπευτεί νωρίτερα.

Panitumumab (Vectibix) είναι ένα πλήρως εξανθρωποποιημένο MoAb το οποίο συνδέεται με το EGFR1 με μεγαλύτερη συνάφεια από ότι το Cetuximab. Η τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III έδειξε ότι οι ασθενείς με ανθεκτικό EGFR που εκφράζουν μεταστατικό ορθοκολικό καρκίωμα που θεραπευόταν με το panitumumab συν τη βέλτιστη φρον-

τίδα υποστήριξης είχαν καλύτερα αποτελέσματα στο ελεύθερο υποτροπής διάστημα από τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο τη βέλτιστη φροντίδα υποστήριξης. Συνεπώς, το panitumumab εγκρίθηκε από το FDA ως η μονοθεραπεία για ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία KRASwt μεταστατικό ορθοκολικό καρκίωμα.



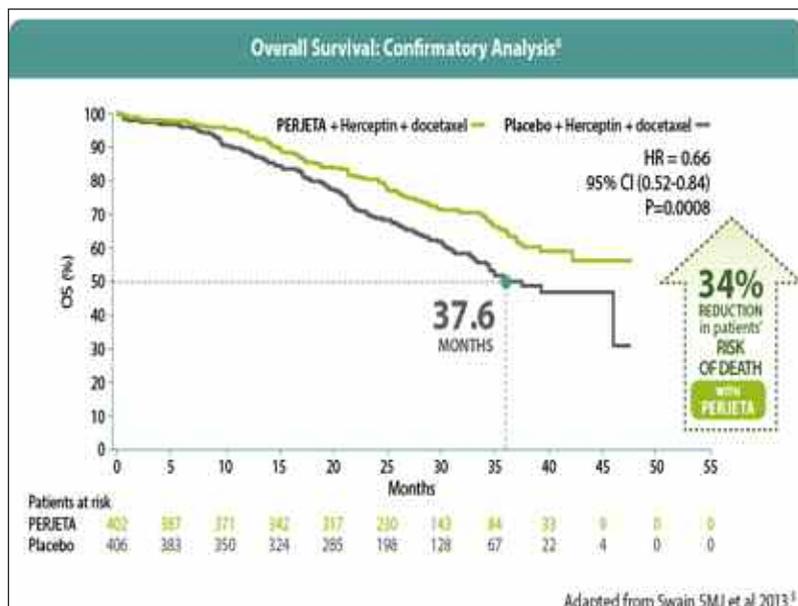
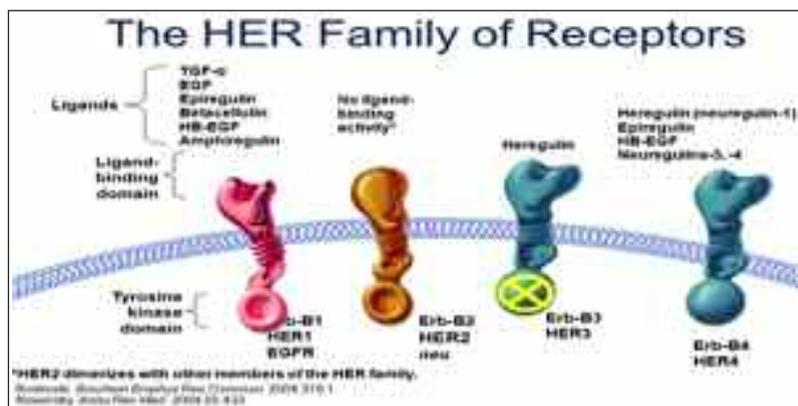


Θεραπεία στοχευόμενη στο HER-2-neu (HER2, erbB2).

HER2 είναι το δεύτερο μέλος της οικογένειας EGFR. Αυτός ο υποδοχέας έχει την ίδια βασική δομή όπως και τα άλλα μέλη της ίδιας οικογένειας.

Trastuzumab (Herceptin) ήταν από τις πρώτες μοριακά στοχευμένες θεραπείες (MTT) που χορηγήθηκαν θεραπευτικά. Είναι ένα εξανθρωποποιημένο (χιμαιρικό) MoAb το οποίο συνδέεται με το HER2. Θεωρείται ότι λειτουργεί διαμέσου ενός από τους παρακάτω μηχανισμούς: 1)Αναστολή σηματοδότησης του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα. 2)Ενεργοποίηση της εξαρτημένης από τα αντισώματα κυτταροτοξικότητας. 3)Αδρανοποίηση της απόπτωσης, αδρανοποίηση της G1 φάσης μέσω της διαμόρφωσης της εξαρτώμενης από την κινάση κυκλίνης. 4)Αναστολή της αγγειογένεσης.

Pertuzumab (Perjeta) είναι ένα πλήρως εξανθρωποποιημένο MoAb κατευθυνόμενο ενάντια στο εξωκυτταρικό πεδίο του υποδοχέα του HER2 ο οποίος είναι απαραίτητος για την δραστηριότητά του και αποτελεί πιθανό μηχανισμό αντίστασης στο trastuzumab. Όταν συνδυάζεται με το trastuzumab και το docetaxel στους ασθενείς ως 1ης γραμ-



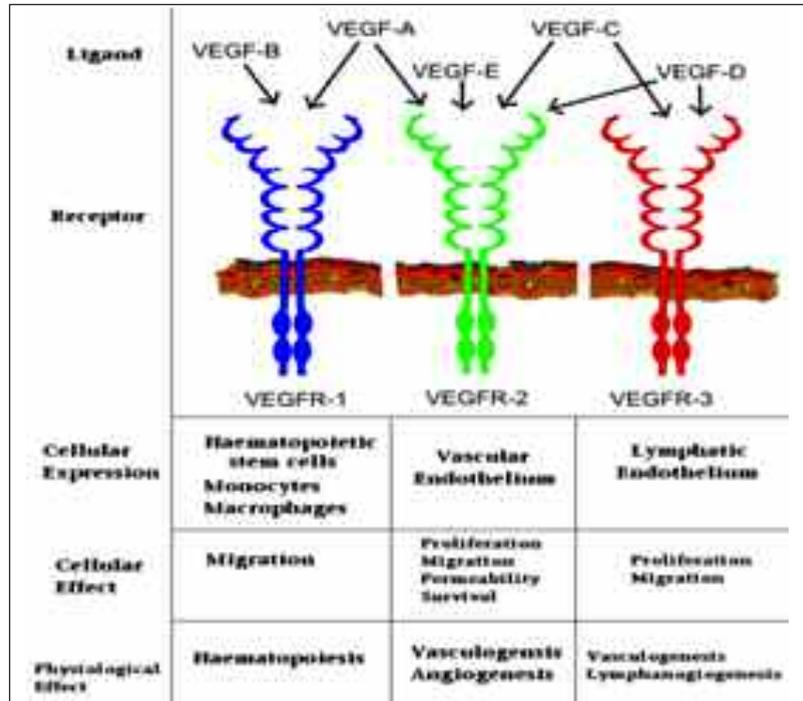
μής χημειοθεραπεία του μεταστατικού HER2+ καρκίνου του μαστού, το pertuzumab βελτίωσε το RR από 12,5% σε 20,2% μετέβαλλε το ελεύ-

θερο υποτροπής διάστημα κατά 6,3 μήνες, και μετέβαλλε την επιβίωση κατά 15,7 μήνες.

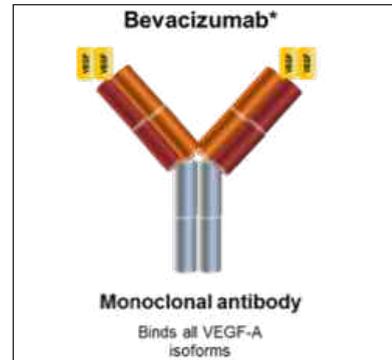
Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

Η οικογένεια των πρωτεϊνών του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) είναι ένας ειδικός θετικός ρυθμιστής της αγγειογένεσης. Αποτελείται από πέντε διαφορετικούς αυξητικούς παράγοντες: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D και τον πλακουντικό αυξητικό παράγοντα. Από αυτά, το VEGF-A επιτελεί διαδικασίες με τη μεγαλύτερη στην διαδικασία της αγγειογένεσης επίδραση. Οι πρωτείνες VEGF συνδέονται με τρεις υποδοχείς τυροσίνης κινάσης: υποδοχέας VEGF 1 (VEGF -1/ FLT-1), VEGF -2 (ο υποδοχέας κινάσης του πεδίου εισαγωγής/κινάση εμβρυακού συκωτιού 1, FLK-1), και VEGFR-3 (FLT-1). VEGFR-2. Το VEGF-A εκφράζεται ή υπερεκφράζεται σε πολλούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του πνεύμονα, του μαστού και των ωθηκών, αλλά και γαστρεντερικών στρωματικών όγκων (GISTs) και στο μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

Bevacizumab (Avastin) είναι το εξανθρωποποιημένο αντι-VEGF MoAb μύος. Λειτουργεί μπλοκάροντας τη σύνδεση μεταξύ του VEGF-A με τους υποδοχείς του (VEGFR), και αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο



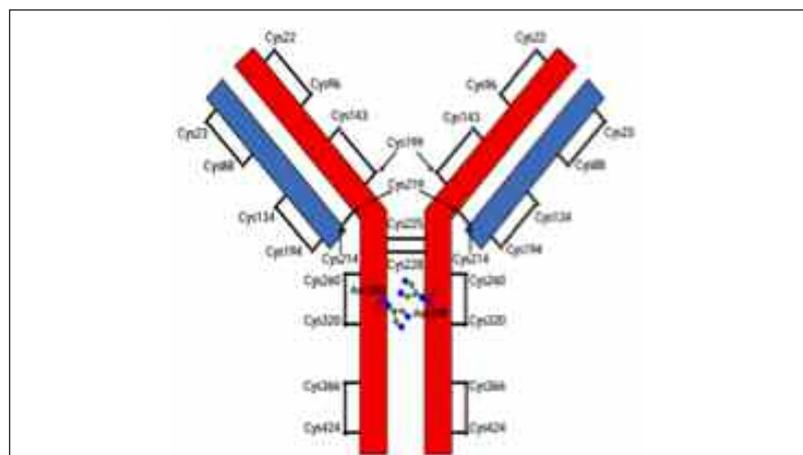
τη διαδικασία αγγειογένεσης. Το Bevacizumab χρησιμοποιείται σε πολλούς καρκίνους συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του παχέος εντέρου, του πνεύμονα, του γλοιοβλαστώματος, του μεταστατικού νεφροκυτταρικού καρκινώματος, των ωθηκών και των καρκίνων της μήτρας. Το Bevacizumab βρέθηκε ότι βελτιώνει την επιβίωση, το ελεύθερο υποτροπής διάστημα και το RR.



Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (B)

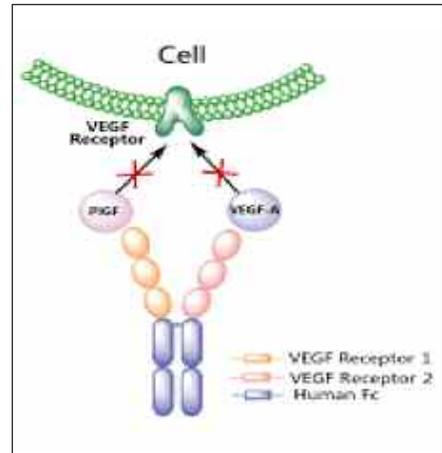
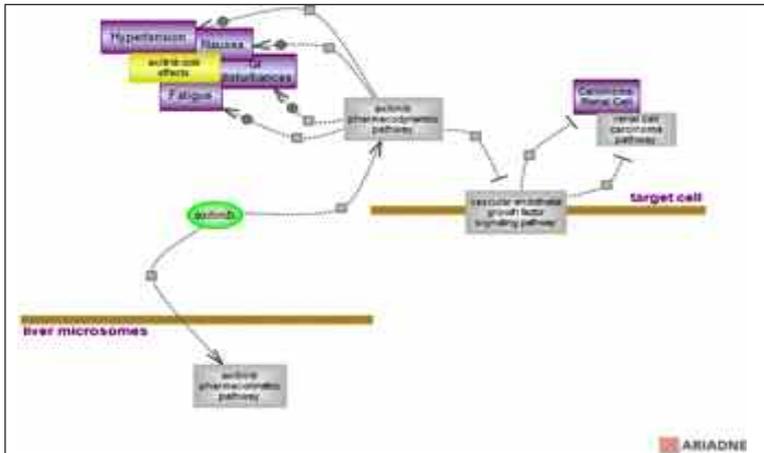
Ramucirumab (Cyramza) είναι ένα ανασυνδιασμένο ανθρώπινο IgG1 MoAb ενάντια στο VEGFR-2 το οποίο ενδείκνυται σε πολλαπλές περιπτώσεις. Στους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό γαστρικό ή GEJ αδενοκαρκίνωμα το οποίο προηγουμένως θεραπευόταν είτε με βασισμένη σε πλατίνα είτε βασισμένη σε 5-FU αγωγή.

Axitinib (Inlyta) είναι ένα μικρομόριο-αναστολέας τυροσινικής κινάσης (TKI) ο οποίος αναστέλλει το



VEGFR-1-3 επιπλέον του αυξητικού παράγοντα παραγώγων των αιμο-

πεταλίων (PDGFR) και c-KIT. Ενδείκνυται σε ασθενείς με μεταστατικό νε-



φροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από υποτροπή σε τουλάχιστον μια από τις προηγούμενες θεραπείες (συμπεριλαμβανομένου του sunitinib, temsirolimus, Bevacizumab, ή κυτοκίνες).

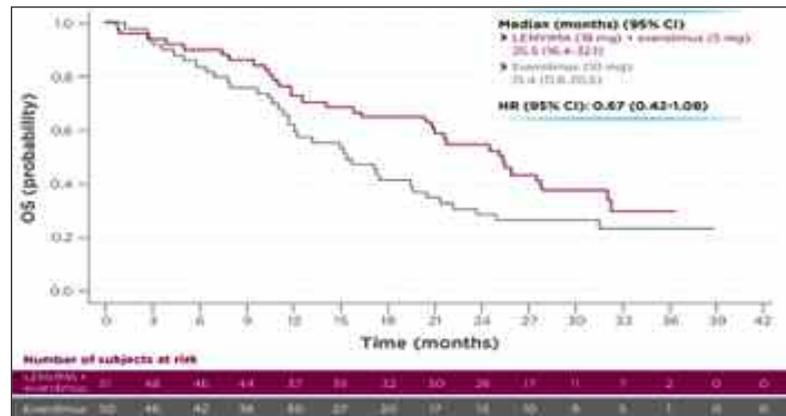
Ziv aflibercept (Zaltrap) είναι μια ανασυνδιασμένη μίξη πρωτεΐνης

αποτελούμενη από τμήματα προσδετών VEGF του εξωκυττάριου τομέα του ανθρώπινου VEGFR-1 και -2 συντετηγμένο με τα κομμάτια Fc του ανθρώπινου IgG1. Αποδείχτηκε να προσδένεται αποτελεσματικά με το VEGF-A και VEGF-B. Αυτός ο δεσμός εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των

ενδοθηλιακών κυττάρων και κατά συνέπεια την αγγειογένεση. Ενδείκνυται σε συνδυασμό με το FOLFIRI για ασθενείς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα το οποίο είναι ανθεκτικό σε φαρμακευτική αγωγή που περιέχει οξζαλιπτατίνη.

Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (C)

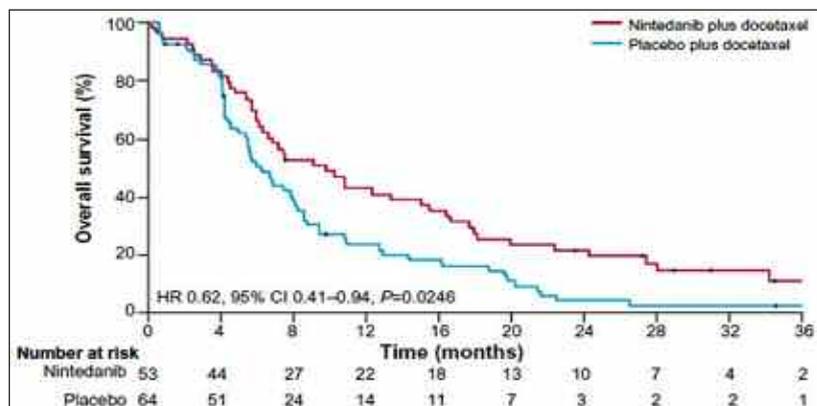
Lenvatinib (Lenvima) είναι ένας αναστολέας τυροσίνης κινάσης του VEGFR-1-3 ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα και ο οποίος έδειξε επίσης δραστηριότητα ενάντια στο PDGFR, c-KIT, RET καθώς και στον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών (FGF). Ενδείκνυται για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, προσδευόμενο, ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο διαφοροποιημένο καρκίνο του θυροειδή, βασισμένοι σε βελτιωμένο RR κατά 63% και στο ελεύθε-



ρο υποτροπής διάστημα κατά 14,7 μήνες συγκρητικά με το placebo.

Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (C)

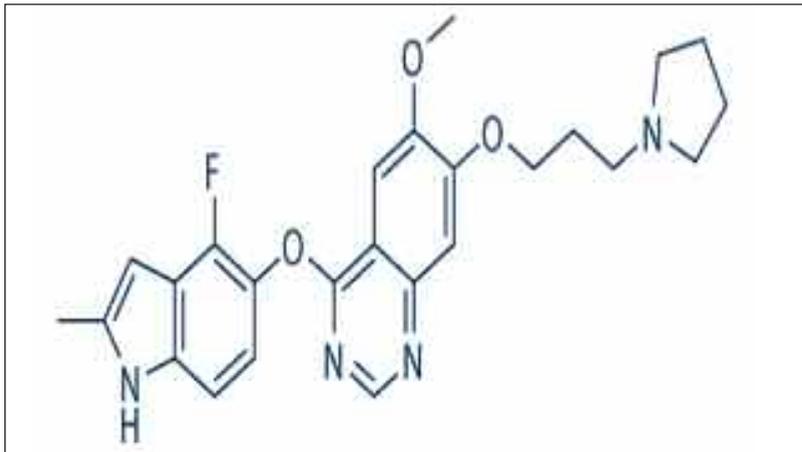
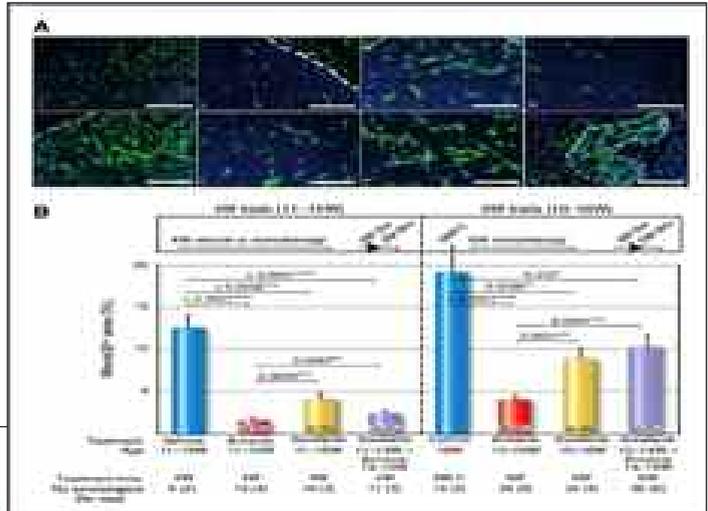
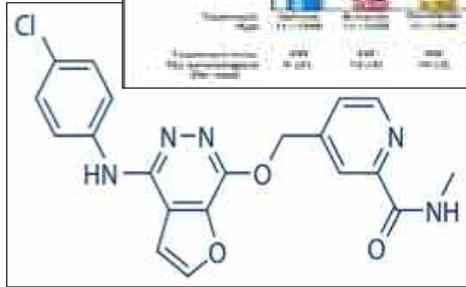
Nintedanib (Ofev) είναι ένας πολλαπλός αναστολέας κινάσης VEGFR, PDGFR και του υποδοχέα FGF (FGFR) ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα. Ενδείκνυται στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής για τη θεραπεία των ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και χρησιμοποιείται στην Ευρώπη για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πνευμονικό αδενοκαρκίνωμα το οποίο προηγουμένως θεραπευόταν με χημειοθεραπεία.



**Αγγειακός ενδοθηλιακός
αυξητικός παράγοντας (C)**

Brivanib είναι ένα εξανθρωποποιημένο MoAb ενάντια στο VEGFR-2 το οποίο έχει επίσης δράση ενάντια στο PDGFR και στο FGF. Παρομοιάζεται με το sorafenib ως 1ης γραμμής θεραπεία στους ασθενείς με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) σε πρόσφατη δοκιμασία φάσης III αλλά δεν έδειξε κάποια ωφέλεια στην επιβίωση.

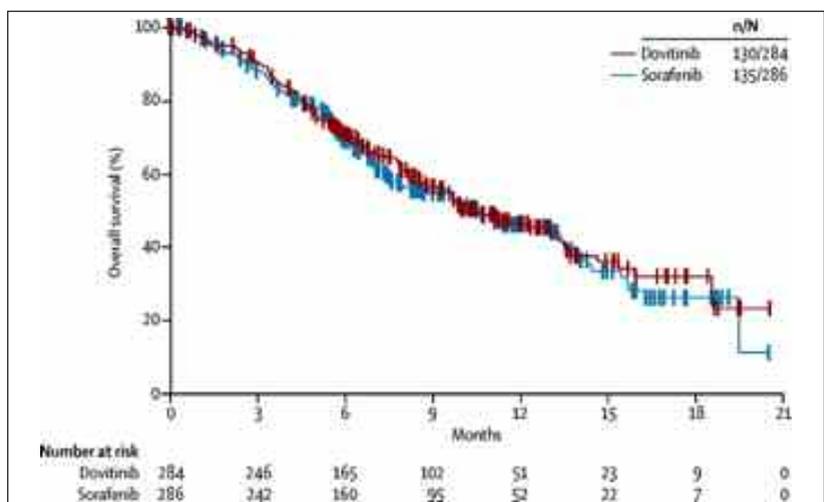
Telatinib είναι ένας αναστολέας τυροσίνης κινάσης ο οποίος στοχεύει στο VEGFR-2 και-3 επιπρόσθετα του PDGFR και του KIT και ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα. Ενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα σαν θεραπεία φάσης II.

**Αγγειακός ενδοθηλιακός
αυξητικός παράγοντας (D)**

Cediranib είναι ένας αναστολέας του VEGFR ο οποίος έδειξε κλινική ανταπόκριση στη δοκιμή φάσης II στο NSCLC, RCC και στη πρώιμη φάση στο CRC. Στη πρόσφατη δοκιμή φάσης II έδειξε βελτιωμένα δεδομένα στο ελεύθερο υποτροπής διάστημα κατά 8,5 μήνες όταν συνδιάστηκε με το ολαριπρίβ [αναστολέας poly (ADP-ribose) πολυμεράσης (PARP)] σε αντίθεση με μόνο ολαριπρίβ σε ασθενείς ευαίσθητους στη πλατίνα, ορώδη καρκίνο των ωοθηκών.

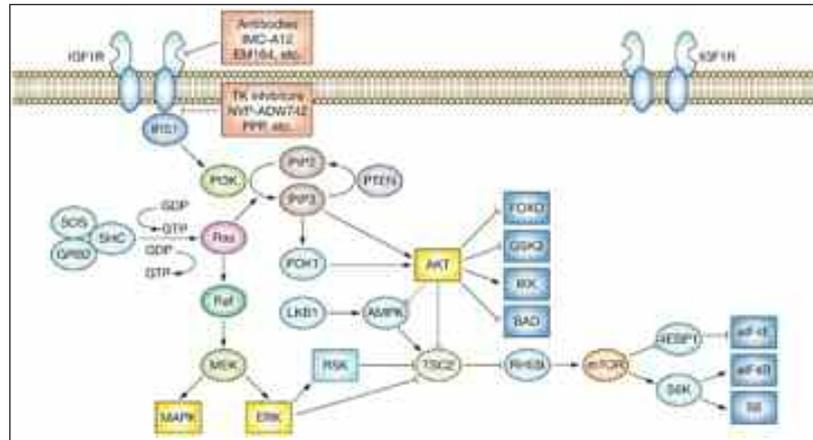
**Αγγειακός ενδοθηλιακός
αυξητικός παράγοντας (D)**

Dovitinib είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης (TKI), του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR) και του υποδοχέα του αγγειακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) το οποίο λαμβάνεται από το στόμα. Έχει χορηγηθεί σε ασθενείς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC), ως τρίτης γραμμής χημειοθεραπεία και βρέθηκε ότι δεν είναι κατώτερο του Sorafenib στην επιβίωση και στο ελεύθερο υποτροπής διάστημα.

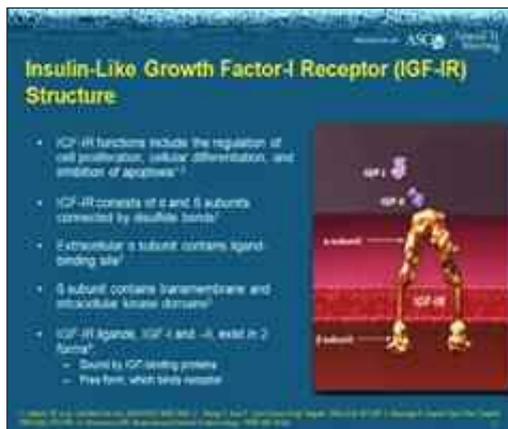


Υποδοχέας του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα πρώτου τύπου.

Ο υποδοχέας του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα πρώτου τύπου (IGF-1R) είναι ένα RTK το οποίο ανήκει στην οικογένεια των ινσουλινοειδών αυξητικών παραγόντων, το οποίο αποτελείται από τρεις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και προσδένεται στο IGF-1 και -2. Υπερέκφραζεται σε πολλούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος, του παχέως εντέρου, του παγκρέατος, του προστάτη και των όγκων στα νεφρά. Η υπερέκφραση του



IGF1R στα καρκινικά κύτταρα είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τον πολλαπλασιασμό τους, την μετάλλαξη και τη μετάσταση τους.

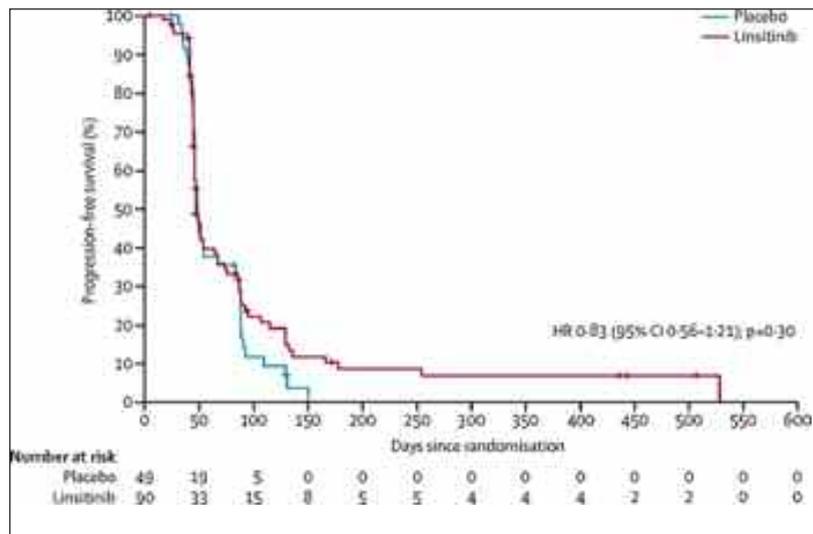


Υποδοχέας του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα πρώτου τύπου.

Cixutumumab είναι ένα πλήρως εξανθρωποποιημένο MoAb IgG1 το οποίο εναντιώνεται στο IGF-1R και δείχνει να είναι ασφαλές και δραστικό στις πολλαπλές δοκιμές φάσης II σε πολλούς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος του φλοιού των επινεφριδίων, του θυμώματος και του σαρκώματος των οστών και των μαλακών ιστών.

Υποδοχέας του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα πρώτου τύπου.

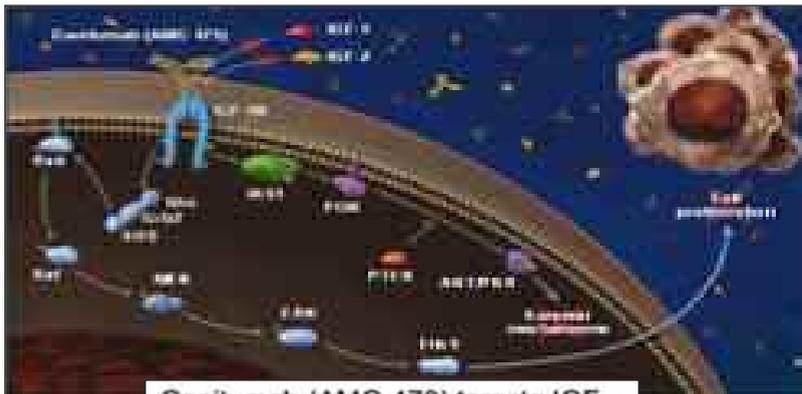
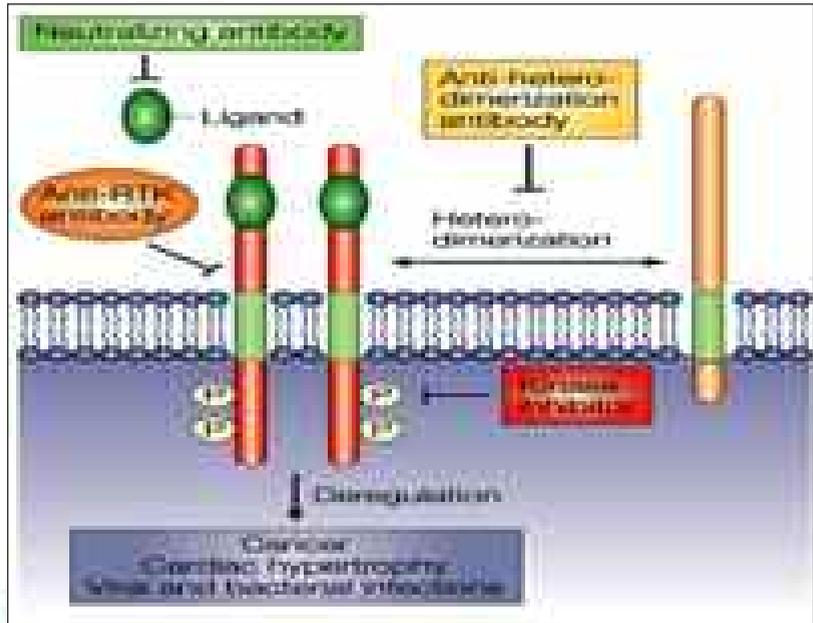
Linsitinib είναι ένα μικρομόριο το οποίο ανστέλλει το IGF-1R και λαμβάνεται από το στόμα. Ενδείκνυται σε πρόσφατη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων χωρίς βελτίωση της επιβίωσης ή του ελεύθερου υποτροπής διαστήματος.



**Υποδοχέας του
ινσουλινοειδούς
αυξητικού παράγοντα
πρώτου τύπου.**

Ganitumab είναι ένα πλήρως ανθρωποποιημένο MoAb το οποίο στοχεύει στο IGF-1R. (δεν έδειξε ανταπόκριση στον μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος.)

Nature Reviews | Cancer



Ganitumab (AMG 479) targets IGF-1R, inhibiting downstream signaling through PI3K/AKT and MAPK pathways

Η αναστολή του υποδοχέα κίνησης τυροσίνης.

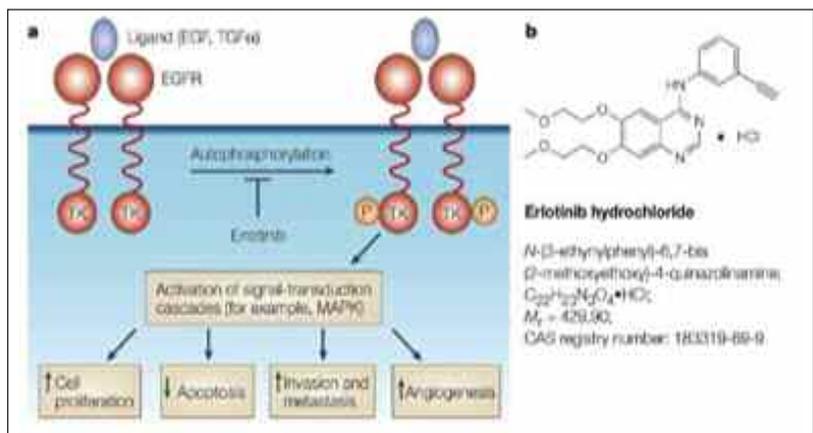
Οι κινάσεις είναι ένζυμα τα οποία έχουν τη δυνατότητα να προσαρτούν τμήματα του φωσφορικού άλατος σε μια άλλη πρωτεΐνη. Αυτές οι κινάσεις είναι οι υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης με διαμεμβρανικό και ενδοκυττάριο τμήματα. Καθώς το διαμεμβρανικό τμήμα δρα ως άγκυρα για τον υποδοχέα μέσα στη μεμβράνη του κυττάρου, το εξωκυττάριο τμήμα περιλαμβάνει χώρο πρόσδεσης για τον ειδικό πολυπεπτιδικό προσδέτη.

EGFR, VEGFR, PDGFR και/ή FGF

Erlotinib (tarceva) είναι ένα μικρομόριο που λαμβάνεται από το στόμα και είναι ο αναστρέψιμος αναστολέας της κίνησης EGFR και δρα ανταγωνιζόμενο με το ATP στη πρόσδεση του εξωκυττάριου τμήματος στην περιφέρεια της κινάσης τυροσίνης. Ενδείκνυται σαν πρώτη γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό NSCLC με μεταλλάξεις στο εξόνιο 19, εξάλειψη ή αντικατάσταση στο εξόνιο 19. Το Erlotinib είναι εγκεκριμένο από τον FDA οργα-

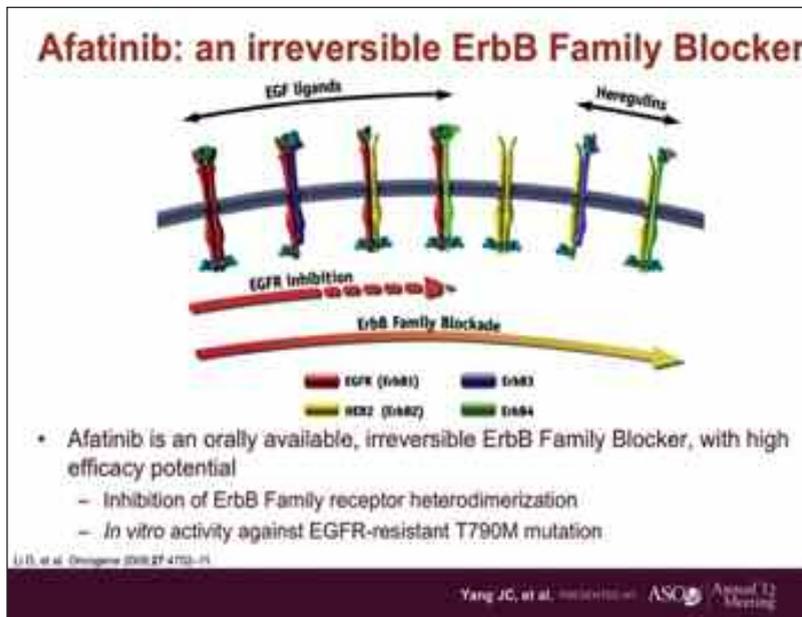
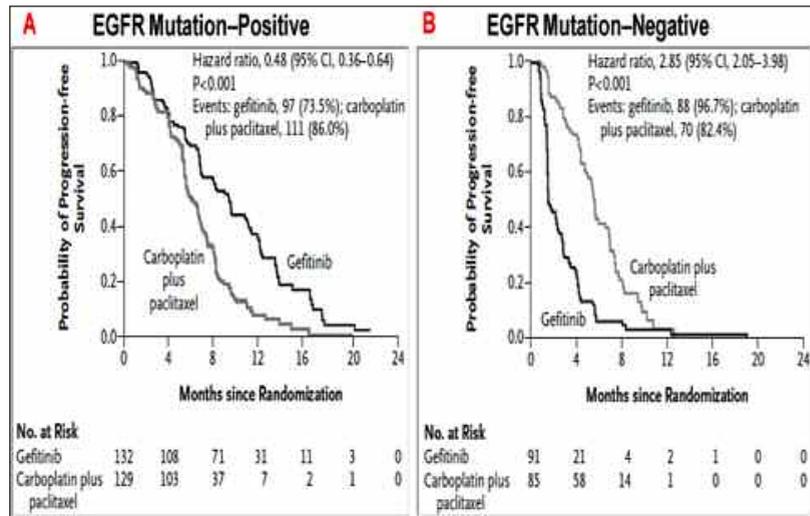
νισμό για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο

του παγκρέατος σε συνδιασμό με το gemcitabine.



EGFR, VEGFR, PDGFR και/ή FGF

Gefitinib (Iressa) είναι ένα μικρομόριο που λαμβάνεται από το στόμα και είναι σχεδιασμένο να αναστέλλει αποτελεσματικά την λειτουργία της κινάσης της τυροσίνης του EGFR. Αυτή η ένωση έδειξε αρχικά να είναι αποτελεσματική στη τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης II με συμπτωματική βελτίωση στο προχωρημένο NSCLC (με την επιβίωση να φτάνει το 15%).

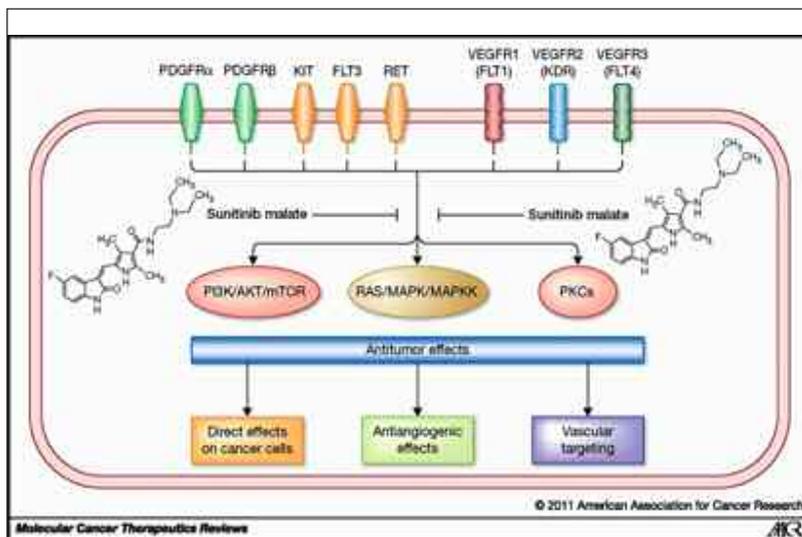


Afatinib (Gilotrif) είναι ένα μικρομόριο το οποίο λαμβάνεται από το στόμα και αναστέλλει ανταγωνιστικά το ATP και τον τομέα κινάσης του EGFR, HER2 και του HER4 αλλά και μπλοκάρει με μη αντιστρίψιμο τρόπο την αυτοφωσφορυλίωση. Το Afatinib ενδείκνυται σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό NSCLC οι όγκοι του οποίου έχουν μεταλλάξεις εξάλειψης του EGFR εξονίου 19 ή αντικατάστασης του εξονίου 21 (L858R).

Sunitinib (Sutent)

Sunitinib (Sutent) είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της τρισφωφορικής αδενοσίνης (ATP) ο οποίος οδηγεί στην αναστολή της

φωσφορυλίωσης της κινάσης και στην αναστολή της περαιτέρω μεταγωγής του σήματος στον πυρήνα στους πολλαπλών υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης (RTKs). Έχει ένδειξη στο μεταστατικό καρκίνο του νεφρού σε ασθενείς με Gist οι οποίοι υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία με imatinib ή sunitinib και σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό νευροενδοκρινή καρκίνο παγκρέατος.

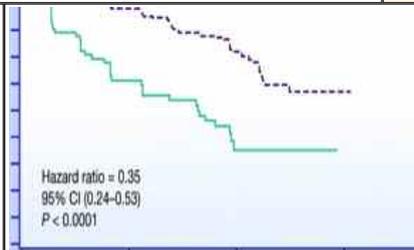
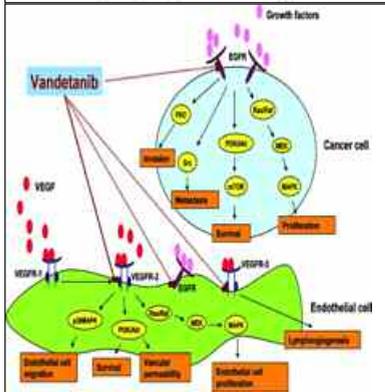
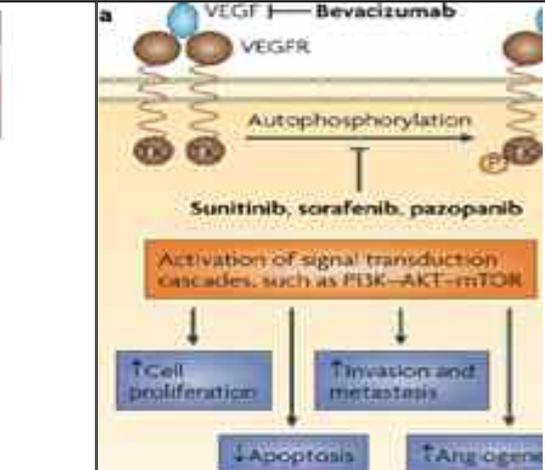
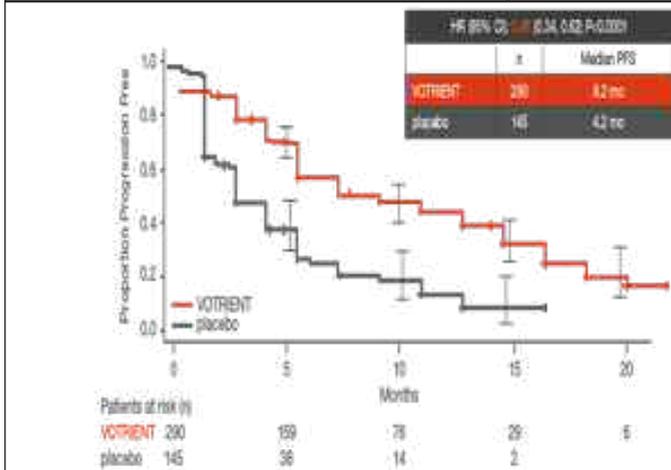
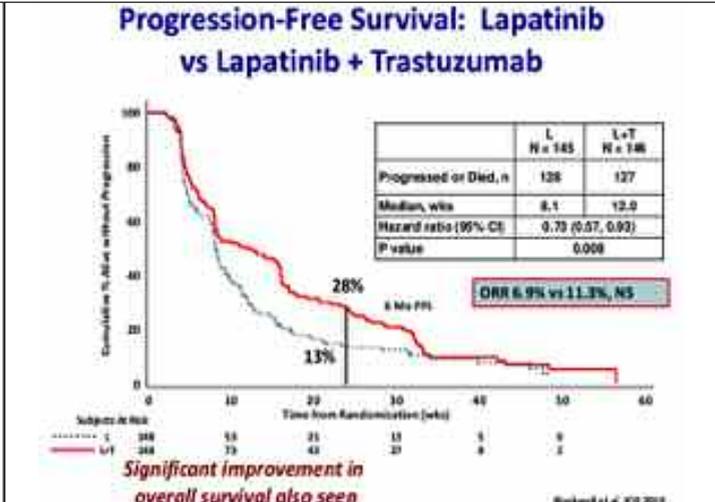
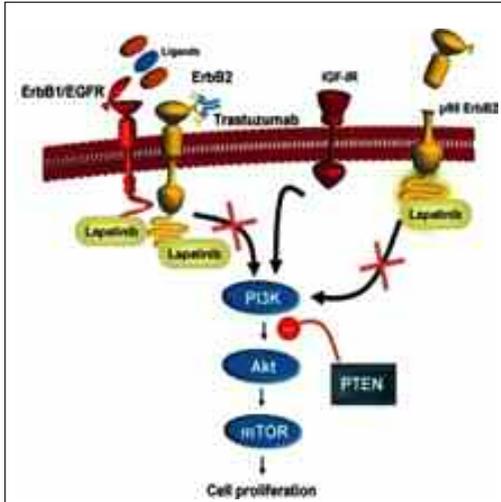


EGFR, VEGFR, PDGFR και/ή FGF

Lapatinib ditosylate (Tykerb) είναι ένας αναστολέας του HER2 RTK. Είναι εγκεκριμένο από τον οργανισμό

μένως να θεραπευτούν με τη χορήγηση των anthracycline, taxane και trastuzumab. Επίσης ενδείκνυται σε συνδυασμό με τη λετροζόλη σαν πρώτη γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υπο-

στατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Επίσης ενδείκνυται σε ασθενείς με μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων μετά από χημειοθεραπεία ή στους ασθενείς που είναι ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία.



FDA σε συνδυασμό με το capecitabine για ασθενείς με προχωρημένο, ανθεκτικό HER2+ καρκίνο του μαστού οι οποίες δε κατάφεραν προηγου-

δοχείς στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Pazopanib (Votrient) είναι ένας αναστολέας της κινάσης τυροσίνης του VEGFR, PDGFR και c-KIT. Το Pazopanib είναι εγκεκριμένο από τον οργανισμό FDA και ενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένο μετα-

Vandetanib (Zactima) είναι ένα πολυ-TKI του EGFR, VEGFR-2 και του RET γονιδίου, το οποίο σχετίζεται με τον κληρονομικό και σποραδικό μυελώδη καρκίνο του θυροειδούς. Το Vandetanib έδειξε βελτίωση στο μέσο όρο του ελεύθερου υποτροπής διαστήματος συγκριτικά με το placebo σε ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μυελωειδή καρκίνο του θυροειδούς και το οποίο οδήγησε στην έγκριση του φαρμάκου από τον οργανισμό FDA στην αγωγή αυτής της ασθένειας.

EGFR, VEGFR, PDGFR και/ή FGF

Cabozantinib (Cometriq) είναι ένα μικρομόριο το οποίο αναστέλλει την δραστηριότητα της κινάσης της τυροσίνης, πολλαπλών κινάσεων συμπεριλαμβανομένου του RET, MET, VEGFR-1-3, KIT, LFT-3 και TIE-2 και

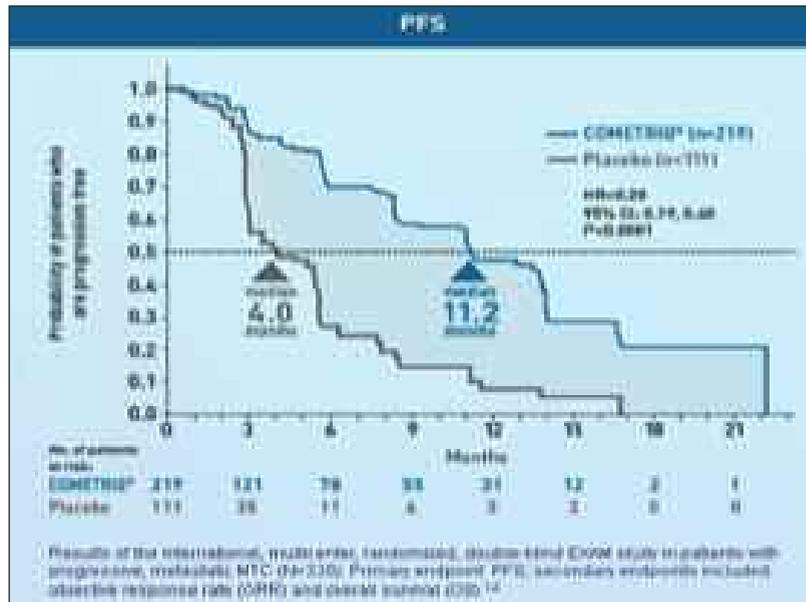
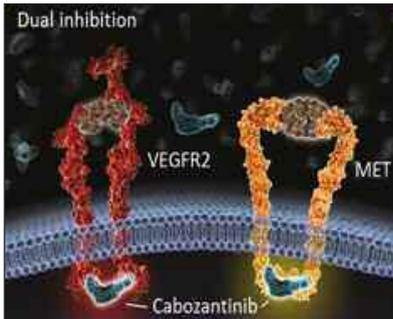
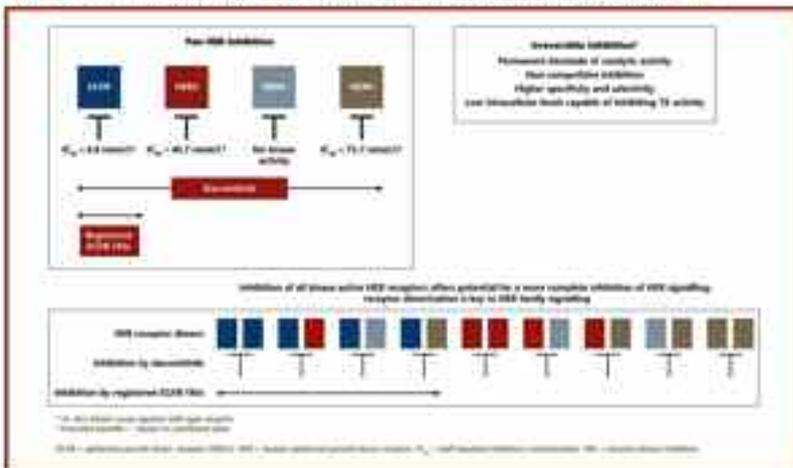


Figure 1. Dacomitinib is an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor

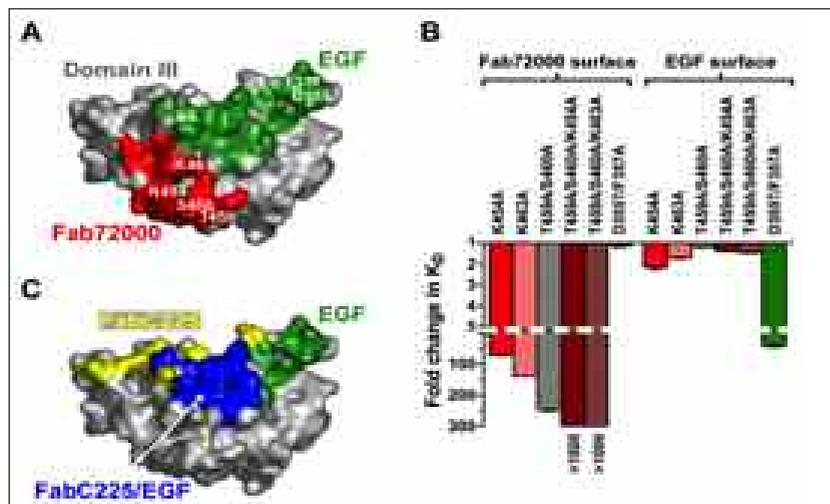


λαμβάνεται από το στόμα. Ενδείκνυται για ασθενείς με μεταστατικό, μυελοειδή καρκίνο του θυροειδούς βασίζομενοι στα βελτιωμένα αποτελέσματα του ελεύθερου υποτροπής διαστήματος κατά 7,2 μήνες σε συγκριτικά με το placebo και της επιβίωσης κατά 27% (χωρίς βελτίωση με placebo).

Dacomitinib είναι ένας αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα και αναστέλλει το EGFR και έχει δείξει δραστηριότητα στους ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν αντίσταση σε άλλους αναστολείς του EGFR. Στη πρό-

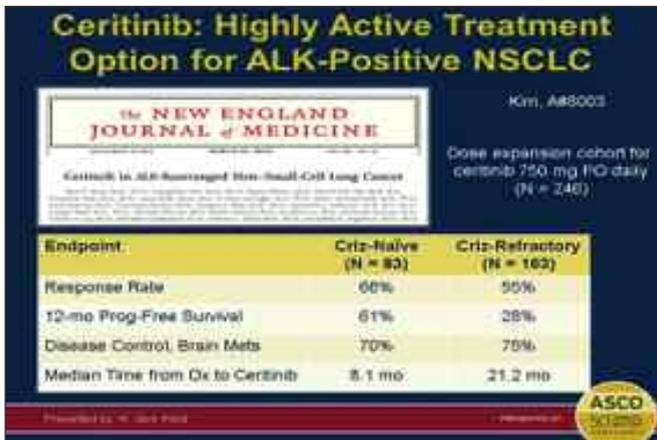
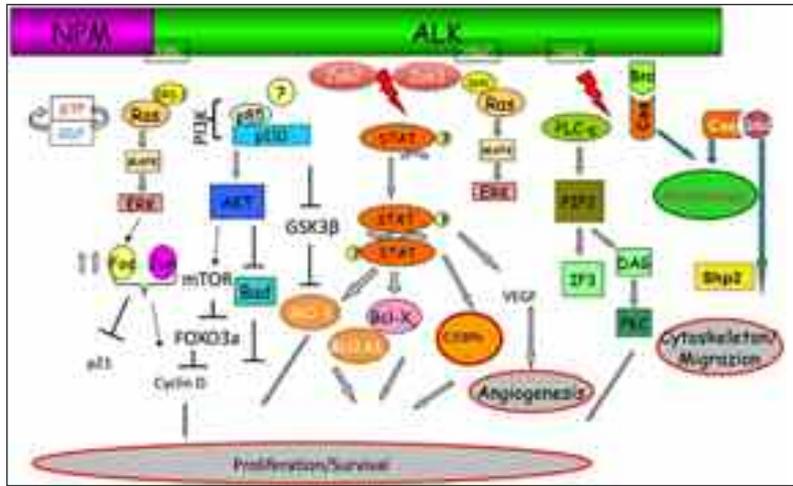
σφατη μελέτη φάσης III σε μη επιλεγμένους ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC οι οποίοι πέρασαν στο παρελθόν τουλάχιστον ένα κύκλο χημειοθεραπείας, το dacomitinib έδειξε να είναι ισχυρότερο του erlotinib.

Matuzumab είναι ένας αναστολέας του EGFR ο οποίος έδειξε να έχει επιβίωση 5% και 24% σταθερότητα νόσου σε ασθενείς με NSCLC οι οποίοι προηγουμένως θεραπεύονταν με χημειοθεραπεία στο προχωρημένο γαστροοισοφαγικό καρκίνωμα.



Κινάση αναπλαστικού Λεμφώματος

Η κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) είναι μια κινάση τυροσίνης η οποία βρέθηκε να μεταλλάσσεται σε μεγάλη ποικιλία των καρκίνων. Το ALK γονίδιο, βρισκόμενο στο χρωμόσωμα 2, συντηγμένο με το γονίδιο νουκλεοφωσμίνης (NPM) βρισκόμενο στο χρωμόσωμα 5, σχηματίζουν μία σύντηξη πρωτεϊνών NPM-ALK η οποία βρέθηκε στο 60% των αναπλαστικών λεμφωμάτων από μεγάλα κύτταρα.



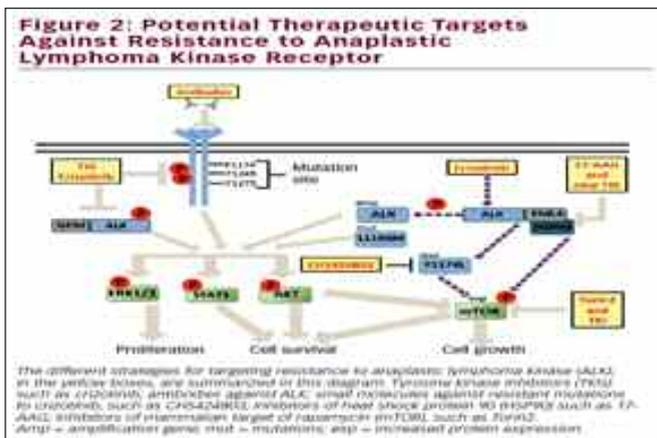
Crizotinib (Xalkori) είναι ένας αναστολέας της κινάση τυροσίνης ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα και αναστέλλει το ALK, c-MET και ROS1. Το FDA ενέκρινε το παραπάνω φάρμακο για ασθενείς με ALK+ τοπικά προχωρημένο μεταστατικό NSCLC βασισμένο στη συνολική επιβίωση που έδειξε να αυξάνεται από 50% μέχρι 61% με μέσο όρο της διάρκειας ανταπόκρισης να αυξάνεται από 42 μήνες στους 48. Υπάρχουν δύο περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι επέτυχαν τα CRs και 69 περιπτώσεις με PRs.

Ceritinib (Zykadia)

είναι ένα ALK TKI το οποίο λαμβάνεται από το στόμα και αναστέλλει το IGF-1R, στον υποδοχέα ινσουλίνης και στο ROS1. Αναστέλλει τη αυτοφωσφορυλίωση ALK και την ενεργοποίηση μετάδοσης του σήματος και τον ενεργοποιητή της μεταγραφής 3 (STAT3) και είναι περίπου 20 φορές πιο ισχυρό από το crizotinib. Ενδείκνυται σε ασθενείς με με ALK+ μεταστατικό NSCLC το οποίο υποτροπίασε κατά τη διάρκεια της थे-

ραπείας με το crizotinib, είτε σε ασθενείς με δυσανεξία στη συγκεκριμένη αγωγή, βασισμένοι στο ποσοστό RR 43% με 55% και τη κατά μέσο όρο διάρκεια ανταπόκρισης 7 μήνες.

ραπείας με το crizotinib, είτε σε ασθενείς με δυσανεξία στη συγκεκριμένη αγωγή, βασισμένοι στο ποσοστό RR 43% με 55% και τη κατά μέσο όρο διάρκεια ανταπόκρισης 7 μήνες.



(68) 10. Η κινάση αναπλαστικού Λεμφώματος.

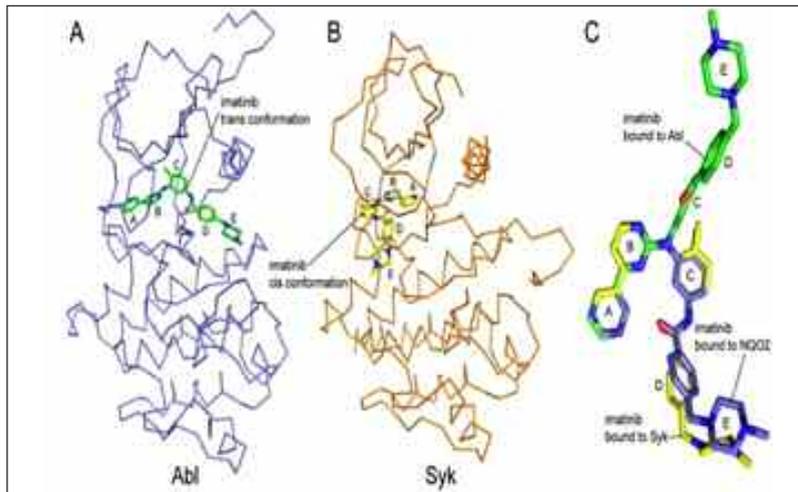
Alectinib είναι ένας αναστολέας του ALK ο οποίος βρίσκεται ακόμα υπό έρευνα. Μελετήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό NSCLC το οποίο δεν κατάφερε να θεραπευτεί προηγουμένως με έναν αναστολέα του ALK όπως και σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως λάμβαναν τη θεραπεία με το crizotinib. Σε δύο ξεχωριστές έρευνες η αγωγή αυτή έδειξε ποσοστό RR 93% σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εκτεθεί προηγουμένως σε κάποιον αναστολέα ALK και 55% σε ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονταν προηγουμένως με το crizotinib.

Η αναστολή των ενδοκυττάρων σηματοδοτούμενων πρωτεϊνών και των πρωτεϊνών κινάσεων.

Αυτή η θεραπευτική στρατηγική κατευθύνεται ενάντια στην ομάδα πρωτεϊνών οι οποίες λειτουργούν σε δίκτυο των επικοινωνούμενων δια-

δοχικών διατάξεων για να μεταφέρουν το σήμα από τους υποδοχείς στους πυρήνες και να παράγουν ένα σκόπιμο βιολογικό αποτέλεσμα όπως ο πολλαπλασιασμός κυττάρων, η απόπτωση και η αγγειογένεση. Αυτές οι κινάσεις συμπεριλαμβάνουν

Raf, κινάσεις από PI3K/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, και τις MAP κινάσεις. Γενικά, αυτά τα μόρια μπορούν να στοχεύουν σε πολλαπλές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένου των υποδοχών των κινάσεων.



Η πρωτεΐνη σύντηξης του BCR-ABL.

Η πρωτεΐνη σύντηξης BCR –ABL είναι ένα προϊόν αποτελέσματος μετατόπισης μεταξύ των γονιδίων BCR και ABL-1. Το γονίδιο ABL-1 κωδικοποιεί τη κινάση σερίνης/θρεονίνης. Το προϊόν της μετατόπισης κωδικοποιεί για την φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη σύντηξης η οποία ενεργοποιεί πολλά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένου των RAS, PI3K και STAT μονοπατιών, και οδηγεί στη κακοηθή μετάλλαξη.

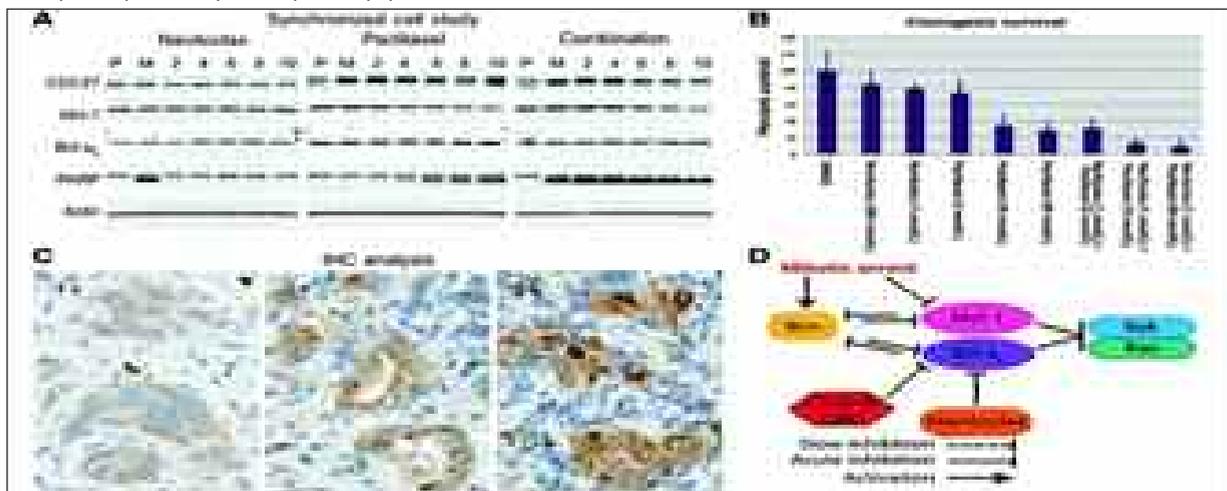
Imatinib

Σε ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο και c-KIT θετικό GIST, το ελεύθερο υποτροπής διάστημα βρέθηκε να είναι 20 μήνες, η επιβίωση ήταν 50 μήνες και οι συνολική ανταπόκριση ήταν γύρω στο 59% με το 5% από τις ανταποκρίσεις να είναι CR. Σαν συμπληρωματική θεραπεία το imatinib έδειξε εξίσου επιτυχία συγκριτικά με το placebo μετά την εκτομή

του όγκου με ποσοστό του ελεύθερου υποτροπής διαστήματος για ένα χρόνο να φτάνει το 98% συγκριτικά με το 83% με placebo.

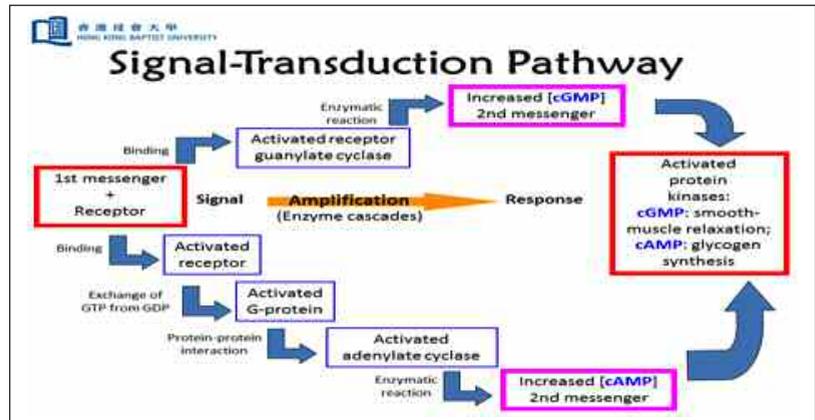
Navitoclax (ABT-263) είναι ένας αναστολέας BCL-2 ο οποίος μελετήθηκε σε ασθενείς με SCLC το οποίο υποτροπίασε μετά από ένα τουλάχιστον προηγούμενο κύκλο χημειοθεραπείας με έναν από τους 29 ασθενείς

να επιτυγχάνει PR για πάνω από 2 χρόνια. Σε μια πιο πρόσφατη δοκιμή φάσης II σε όμοιο πληθυσμό ασθενών, η θεραπεία μόνο με navitoclax έδειξε το ελεύθερο υποτροπής διάστημα 1,5 μήνες και και την επιβίωση 3,2 μήνες, με το 41% των ασθενών να αναπτύσσουν τον grade IV θρομβοπενία.



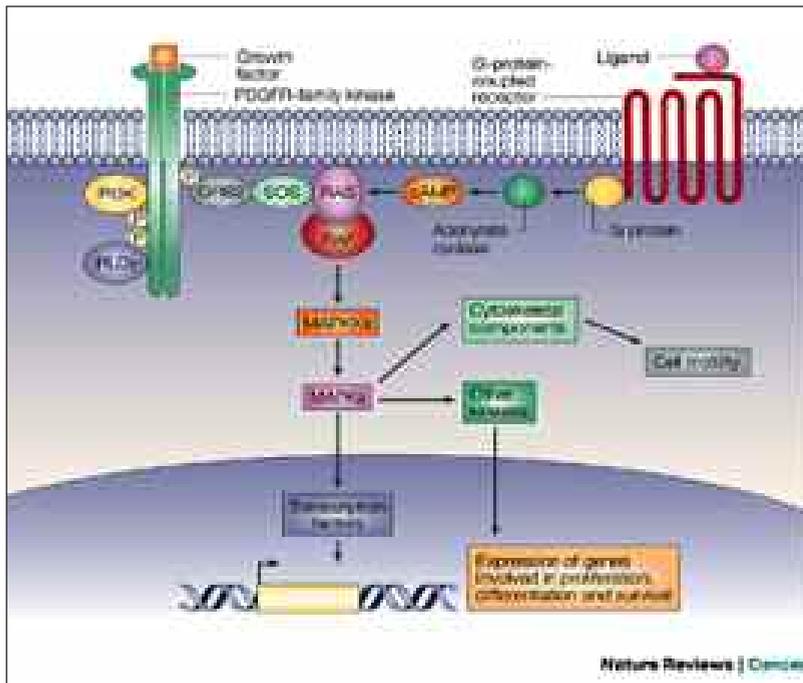
Η σηματοδότηση και η ενεργοποίηση της μεταγραφής.

Οι πρωτεΐνες STAT είναι μια οικογένεια αποτελούμενη από επτά παράγοντες μεταγραφής οι οποίοι ενεργοποιούνται από μια ποικιλία των εξωκυττάρων υαλληλεπιδράσεων μεταξύ των υποδοχέων και προσδετών και συμμετέχουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και απόπτωση. Οι έρευνες αναφέρουν ότι οι πρωτεΐνες STAT και συγκεκριμένα STAT5 συμμετέχουν στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, της κυτταρικής επιβίωσης και της αγγειογένεσης. Μερικές άλλες με-



ταλλαγμένες ογκογόνες πρωτεΐνες έδειξαν να οδηγούν στη στοιχειώδη ενεργοποίηση των πρωτεϊνών STAT συμπεριλαμβανομένου των BCR-

ABL, FLT-3, ABL και JAK2. Αυτό έθεσε τα φάρμακα αναστολής STS υπό έρευνα.

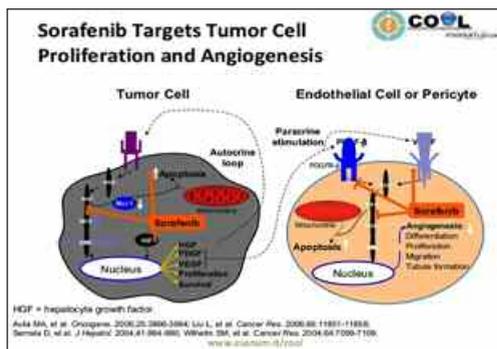


Το μονοπάτι RAF/MAP

Το RAF είναι μια οικογένεια των κινάσεων σερίνης/θρεονίνης οι οποίες περιλαμβάνουν ARAF, BRAF και CRAF και είναι μέρος του RAS μονοπατιού. Το RAF ενεργοποιείται όταν το RAS προσλαμβάνει και φωσφορλώνει τη κινάση RAF στον χώρο της μεμβράνης, ως ανταπόκριση στην ενεργοποίηση του RTK. Το ενεργοποιημένο ERK εισέρχεται στον πυρήνα για να ενεργοποιήσει άλλους συντελεστές μεταγραφής, οδηγώντας στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η απόκλιση σε αυτό το μονοπάτι οδηγεί στην απορρύθμιση του πολλαπλασιασμού με αποτέλεσμα τη μετάλλαξη του κυττάρου. Το BRAF βρέθηκε να έχει μεταλλαχτεί σε πολλούς όγκους όπως το μελάνωμα, θυροειδής και ορθοκολικός καρκίνος.

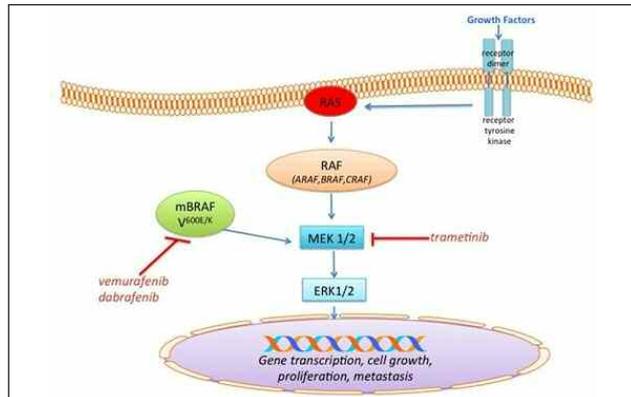
Sorafenib (Nexavar)

είναι ένα μικρομόριο- αναστολέας της CRAFκινάσης το οποίο οδηγεί στην αναστολή του σηματοδοτικού μονοπατιού RAF/MEK/ERK/. Βρέθηκε ακόμη ότι είναι ένας ισχυρός αναστολέας του VEGFR-2 και της PDGF κινάσης. Έχει ένδειξη σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία στο μεταστατικό καρκίνο του νεφρού.



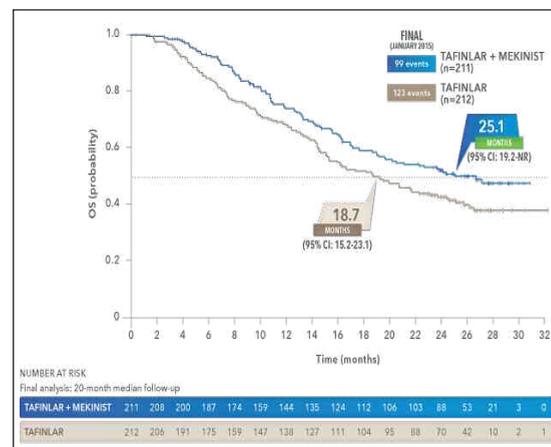
Trametinib (Mekinist)

είναι ο αναστολέας της κινάσης MAP (MEK/MAPK/ERK κινάσης). Το MEK-1 και -2 υπερεκφράζονται σε διάφορους καρκίνους, και εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των RAS/RAF/MEK/ERK σηματοδοτούμενων μονοπατιών. Το Trametinib ανστέλλει συγκεκριμένα το MEK-1 και -2 με αποτέλεσμα την αναστολή της σηματοδότησης και του πολλαπλασιασμού του κυττάρου με μεσολάβηση του αυξητικού παράγοντα. Ενδείκνυται για ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο μελάνωμα με μεταλλάξεις τύπου BRAF (V600E) ή BRAF (V600K).



Dabrafenib (Tafinlar)

Dabrafenib (Tafinlar) είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας της κινάσης RAF. Έχει μεγαλύτερη ισχύ στο BRAF παρά στο CRAF και αναστέλλει τη διαστηριότητα της κινάσης BRAF 100-πλάσια περισσότερο από το sorafenib. Επίσης, μπορεί να είναι υποσχόμενο στο να υπερνικά την αντί-



BRAF and Dabrafenib

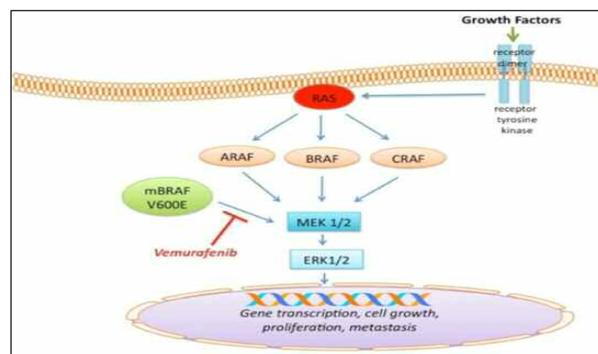
- BRAF
 - Protein kinase
 - Active in regulating RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway, which regulates cell growth
- BRAF mutations commonly cause cancer¹
- Dabrafenib
 - Orally available, selective ATP-competitive inhibitor of BRAFV600-mutated kinase
 - Approved in multiple countries in adults with unresectable or metastatic BRAFV600-mutated melanomas
 - Approval based on pivotal phase 3 clinical trial (BREAK-3)²
 - Adult dose of 150 mg capsule twice a day based on pharmacokinetics, pharmacodynamic endpoints³, and favorable benefit-risk⁴

1. Davies H, et al. Nature 2002;417:949-954. 2. Hauschild A, et al. Lancet 2012;380:356-363. 3. Flaherty KS, et al. Lancet 2012;380:1969-1971. 4. See also the properties of the authors. PERMISSIONS REQUIRED FOR REUSE.

σταση στους αναστολείς του BRAF. Ενδείκνυται σαν πρώτη γραμμή θεραπεία σε ασθενείς μεταλλαγμένο, ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα τύπου BRAF (V600E)⁻ ή BRAF (V600K)⁻.

Vemurafenib (Zelboraf)

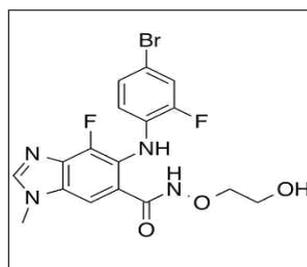
είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας της ογκογόνου, μεταλλαγμένης, BRAF κινάσης τύπου V600E⁻. Ενδείκνυται ως πρώτη γραμμή θεραπεία σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα τύπου BRAF (V600E)⁻ βασισμένοι στο βελτιωμένο ελεύθερο υποτροπής διάστημα το οποίο φτάνει τους 3,7 μήνες και το ποσοστό του RR 43% συγκριτικά με το dacarbazine.



CMEK162X2110: Phase 1b/2 Trial of Encorafenib and Binimetinib

- Phase 1b/2 design
- MTD was not declared
- RP2D:
 - Encorafenib 450 and 600 mg QD
 - Binimetinib 45 mg BID

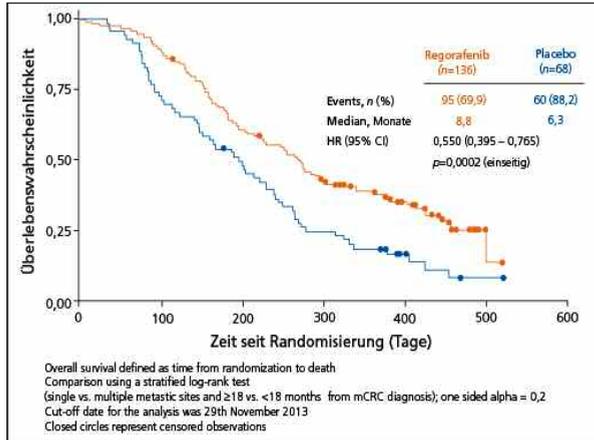
BRAF, BRAF protein; mBRAF, metastatic melanoma cancer; PTC, papillary thyroid cancer; mBRAF, mBRAF protein. © 2013 Cancer Research and Biotech. ALL RIGHTS RESERVED.



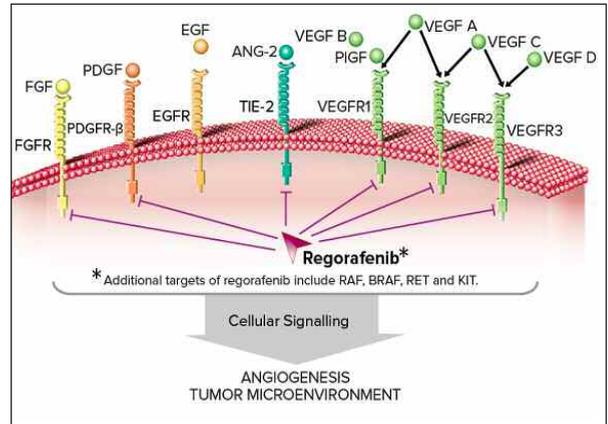
Binimetinib (MEK-162) είναι ένας ισχυρός αναστολέας του MEK-1 και -2 ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα. Μελετάται μέχρι σήμερα σε ασθενείς με NRAS-μεταλλαγμένο, ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα το οποίο υπέστη προηγούμενης ανοσοθεραπείας.

Regorafenib (Stivarga)

είναι ένας αναστολέας πολυκινασών συμπεριλαμβανομένου των RET, VEGFR-1-3, KIT, PDGFR, FGFR-1 και -2, RAF, BRAF και TIE-2, και λαμβάνεται από το στόμα. Εγκρίθηκε πρόσφατα για βαριά προθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

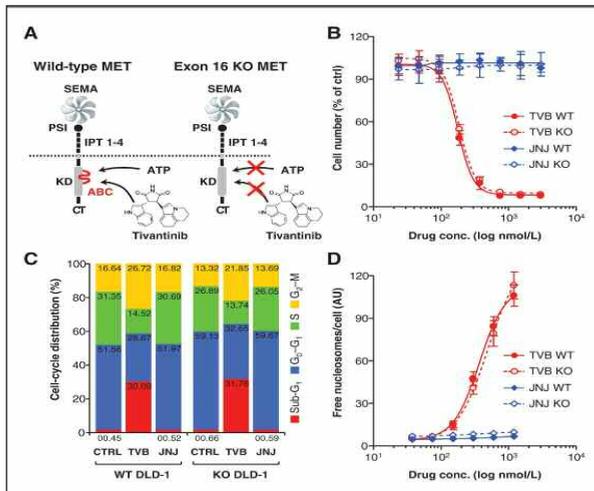


Tivantinib είναι ένας αναστολέας του MET ο οποίος έδειξε δραστηριότητα σε ποικιλία καρκίνων συμπεριλαμβανομένου των NSCLC, HCC και του γαστρικού αδενοκαρκινώματος



Pimasetib

pimasetib είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας του MEK-1 και MEK-2 ο οποίος έδειξε προκλινική δραστηριότητα στον ορθοκολικό καρκίνο και καρκίνο του πνεύμονα. Μελετάται και σήμερα με δοκιμές φάσης II στο μελάνωμα, ορθοκολικό καρκίνο και τον καρκίνο του πνεύμονα.



Linifanib

Linifanib είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης με δραστηριότητα ενάντια στο VEGFR και το PDGFR. Έδειξε βελτίωση στο ελεύθερο υποτροπή διάστημα κατά 2,9 μήνες συγκριτικά με το placebo σε ασθενείς με προχωρημένο μη πλακώδη NSCLC.

Linifanib (ABT-869): Phase II trial in advanced HCC patients

- Potent and selective oral inhibitor of VEGF and PDGF RTKs
- 44 patients treated until PD, ≥ 1 prior systemic therapy and at least 1 measurable lesion

Endpoint	Child Pugh A n=38 (85%CI)	Child-Pugh B n=6 (95%CI)	All pts n=44 (95%CI)
Progression-free 16wks - %	34.2 (19.6, 51.4)	16.7 (0.4, 64.1)	31.8 (18.6, 47.8)
Overall response rate - %	7.9 (1.7, 21.4)	0	6.8 (1.4, 18.7)
Time to progression* (TTP) - months	5.4 (3.6, 14.1)	3.7 (0.7, NR)	3.7 (3.6, 7.3)
TTP radiographic* - months	5.4 (3.6, NR)	NR (3.7, NR)	5.4 (3.6, NR)
Overall survival* - months	10.4 (8.4, 14.9)	2.5 (1.1, 4.5)	9.7 (6.3, 12.2)

* Estimated median
† 1 death possibly related to Lanifanib (intracranial hemorrhage, Day 111, C-P B pt)

Tsai H et al. ASCO 2010; abstract #4038

Foretinib

Foretinib είναι ένας αναστολέας πολυκινάσεων του MET, VEGFR-2 και ROS1. ROS1 βρέθηκε να είναι υπερεκφρασμένο σε ποικιλία των όγκων συμπεριλαμβανομένου του πνευμονικού αδενοκαρκινώματος, του χολαγγειοκαρκινώματος, του γαστρικού αδενοκαρκινώματος και του γλοιοβλαστώματος. Το Foretinib μελετάται σήμερα σε ασθενείς με πνευμονικό αδενοκαρκίνωμα.

FORETINIB

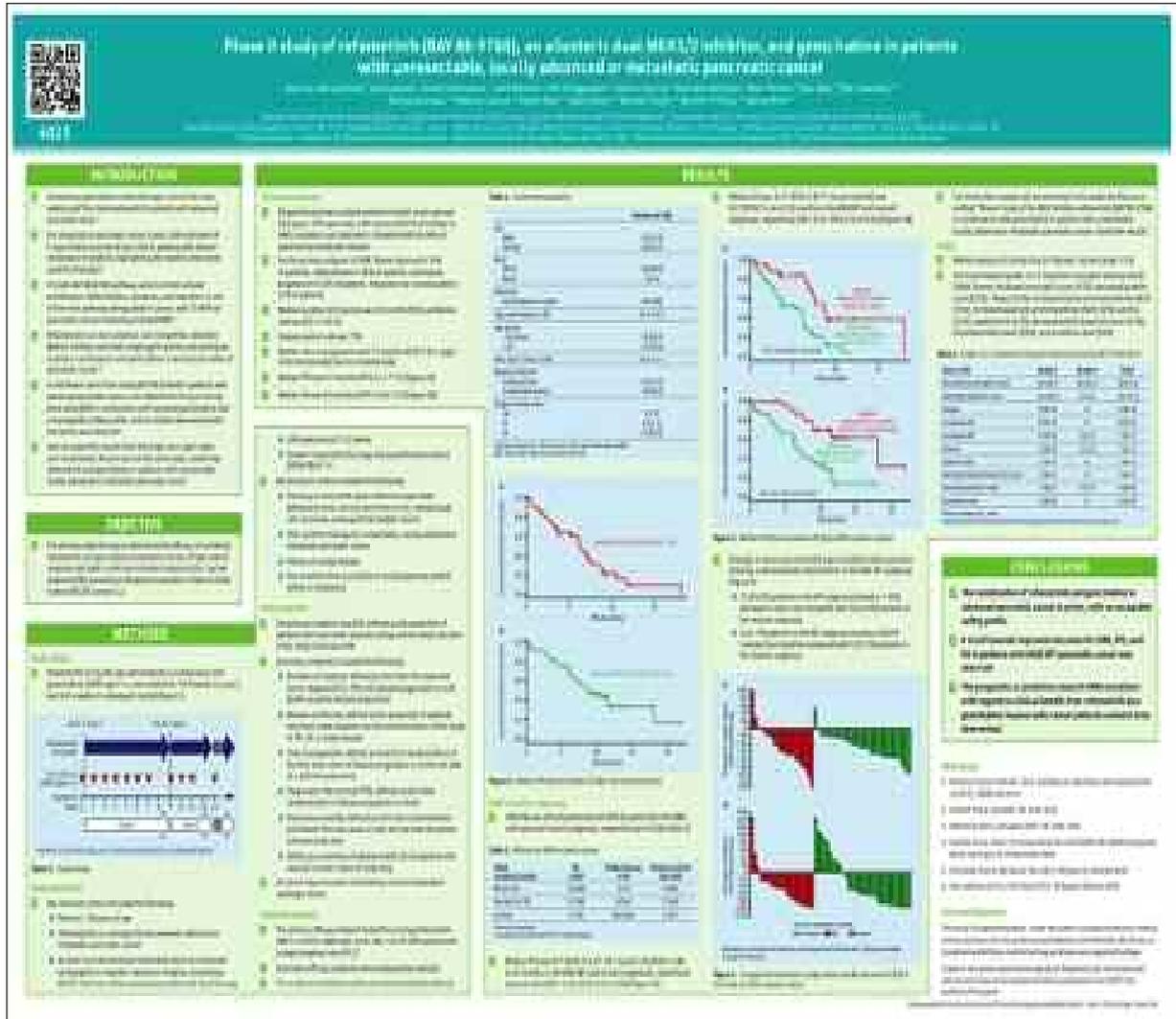
- Foretinib bisphosphate (GSK1363089A, formerly XL880), is an oral, multikinase inhibitor targeting MET, RON, AXL, TIE-2 and VEGF receptors.
- Foretinib has shown antitumor activity in xenograft tumor models⁷
- In a Phase I trial, two patients with symptomatic advanced PRCC demonstrated partial responses of >48 and 12 months duration⁸
- A Phase II trial of this drug was conducted in patients with PRCC

7. Olan F, Engst S, Yamaguchi K, et al. *Cancer Res*, 2009. 8. Eder JP, Shapiro GI, Applman LJ, et al. *Clin Cancer Res*, 2010

Refametinib

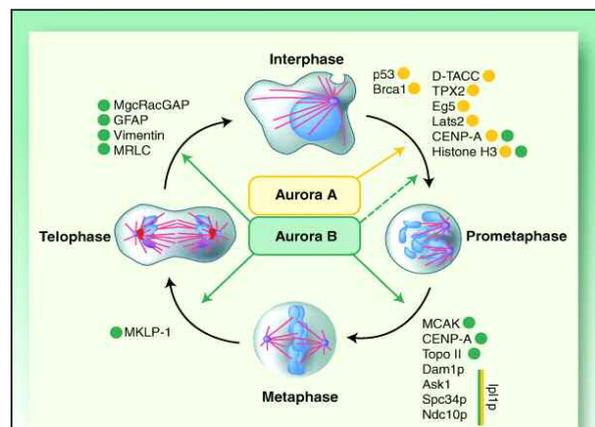
είναι ένας ισχυρός αναστολέας του MEK-1 και MEK-2ε πρόσφατη δοκιμή φάσης II σε προθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό παγκρεατικό καρκίνο ο συνδυασμός του

refametinib και του gemcitabine παρουσίασε βελτιωμένη ανταπόκριση, και βελτιωμένο το ελεύθερο υποτροπής διάστημα και την επιβίωση σε KRAS-WT ασθενείς.



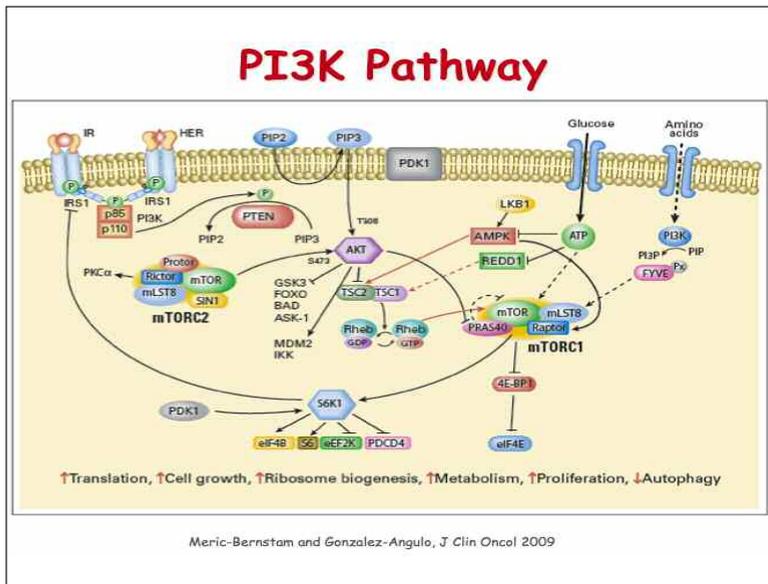
Η κινάση Aurora

Οι κινάσες Aurora είναι ένα δίκτυο κινάσεων εμπλεκόμενων στη μίτωση. Η A κινάση Aurora συγκεκριμένα είναι σημαντική για την λειτουργία και ωρίμανση του κεντροσώματος, την ευθυγράμμιση του χρωμοσώματος και την είσοδο στη μίτωση. Η αναστολή αυτών των κινάσεων διαταράσσει τη μορφοποίηση των αξόνων και εμποδίζει την είσοδο στη μίτωση, οδηγώντας στην ανακοπή του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση. Η υπερέκφραση αυτών των κινάσεων έχει βρεθεί στο πλακώδη γαστρικό, πνευμονικό καρκίνο, καρκίνο του μαστού, του κεφαλής-τραχήλου.



Alisertib

είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας της κινάσης αυρορα Α ο οποίος παρουσίασε σημαντική δραστηριότητα στις προκλινικές μελέτες. Σε μια πρόσφατη δοκιμή φάσης II σε ασθενείς προ-θεραπευμένους βρέθηκε να έχει 8% RR στον καρκίνο του μαστού, 21% στο SCLC, 4% στο NSCLC, 9% στο SCCHN και 9% στο γαστρικό καρκίνο.

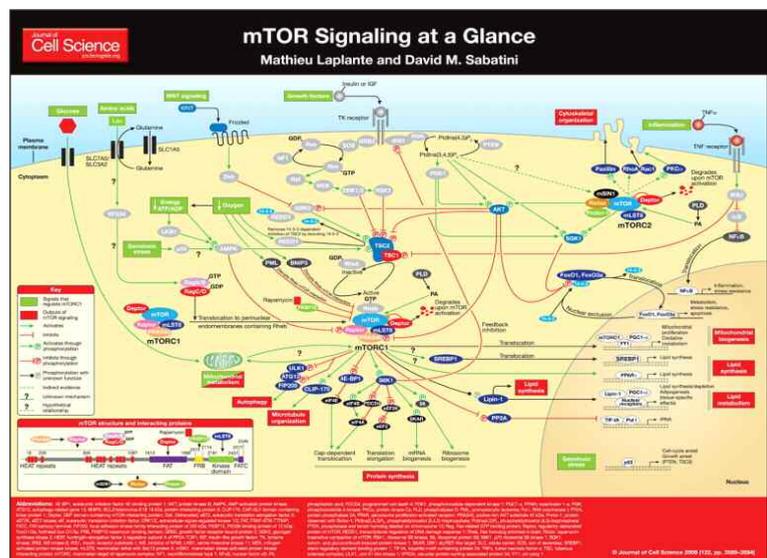


Μονοπάτια PI3K, Akt και mTOR

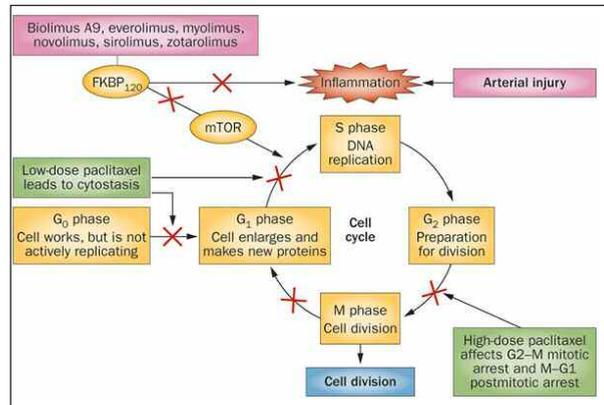
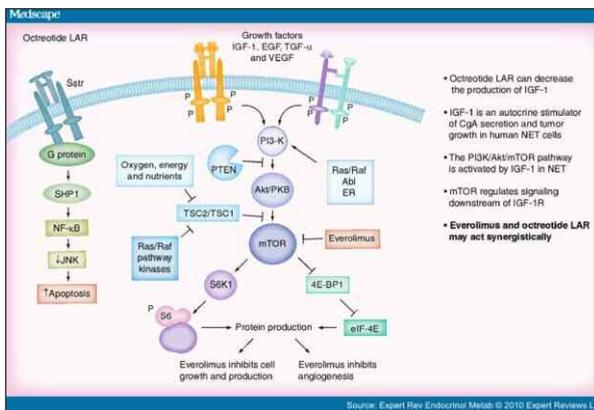
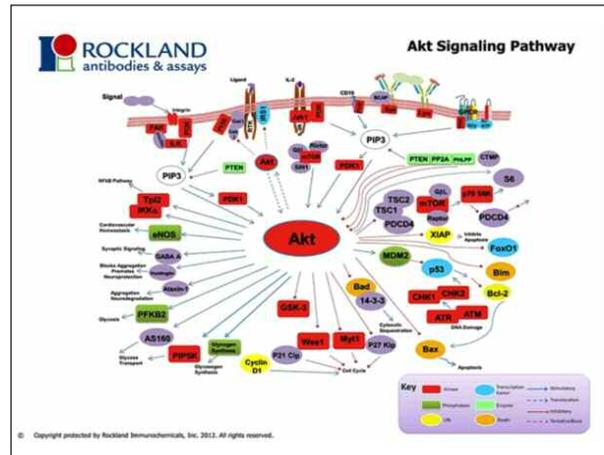
Το **PI3K** είναι μια οικογένεια λιπιδικών κινάσεων χωρισμένη σε τρεις κατηγορίες βάση της πρωτεϊνικής τους δομής. Η κατηγορία I PI3K έχει μελετηθεί περισσότερο αναλυτικά λόγω του ρόλου τον οποίο παίζει ως ρυθμιστής της κυτταρικής επιβίωσης, πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης. Η κατηγορία IA PI3K αποτελούμενη από τέσσερις υπομονάδες (p110α, β, γ και δ), προσλαμβάνεται στη μεμβράνη μετά την ενεργοποίηση των RTK. Αυτό οδηγεί στο καταιγισμό της σηματοδότησης ο οποίος ενεργοποιεί πολλαπλά σηματοδοτούμενα μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένου του Akt μονοπατιού.

Το **μονοπάτι mTOR** είναι η μεταγωγή του PI3K/Akt μονοπατιού και παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού.

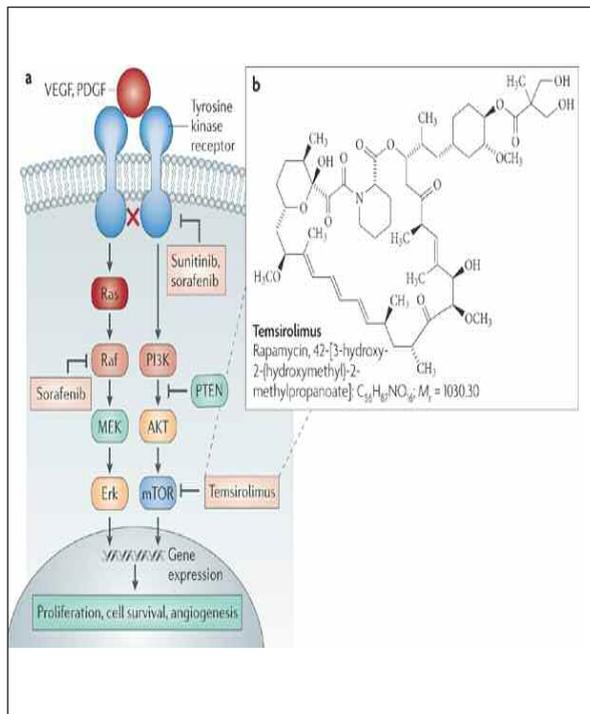
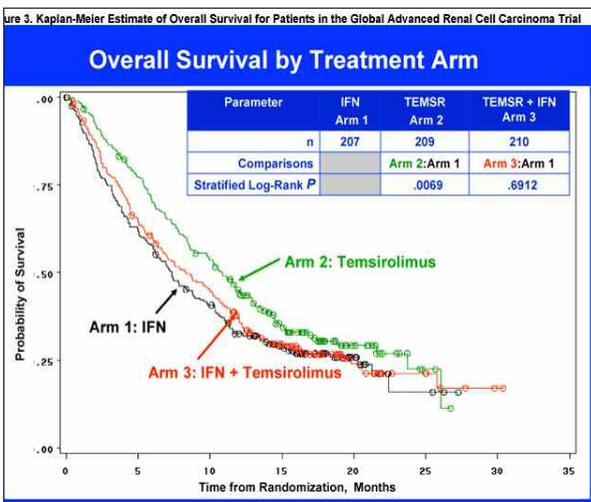
Έχει βρεθεί ότι οι γενετικές τροποποιήσεις στα PI3K μονοπάτια παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου και των ωθηκών. Επομένως η πληθώρα των καινοτόμων παραγόντων που στοχεύουν στα PI3K/Akt/mTOR μονοπάτια έχουν πρόσφατα αναπτυχθεί για τη θεραπεία του καρκίνου.



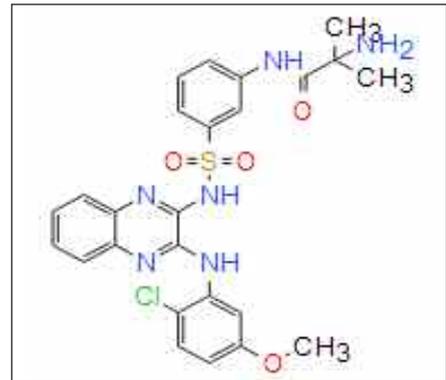
Everolimus (Afinitor) είναι ένας αναστολέας της mTOR κινάσης. Είναι εγκεκριμένο φάρμακο για ασθενείς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) το οποίο έχει λάβει προηγούμενη θεραπεία με sunitinib, sorafenib, ή και τα δυο. Ακόμη σε συνδυασμό με την exemestane, χορηγείται σε μετα-εμμηνόπαισιακές γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς μετά από θεραπεία με letrozole ή anastrozole. Επίσης έχει έγκριση για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή και ανεγχείρητο νευροενδοκρινή όγκο του παγκρέατος. Και επίσης έχει ένδειξη σε ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση.



Temsirolimus (Torisel) είναι ο ανταγωνιστικός αναστολέας της mTOR κινάσης. Έχει ένδειξη σε ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) ως πρώτη γραμμή χημειοθεραπεία διαγυκοκυτταρικού ή μη ιστολογικού τύπου.



Pilaralisib (XL147) είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας του PI3K μονοπατιού. Έχει μελετηθεί σε μελέτη φάσης Ι σε ασθενείς με στερεούς όγκους, κατά κύριο λόγο NSCLC, και αποδείχθηκε να είναι ασφαλής για ασθενείς με σταθερή νόσο. Έδειξε οφέλη σε συνδυασμό με το trastuzumab ή paclitaxel και trastuzumab σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού ο οποίος υποτροπίασε προηγουμένως κατά τη διάρκεια της θεραπείας βασισμένης στο trastuzumab.



Breast Cancer Res Treat (2015) 154:287–297
DOI 10.1007/s10549-015-3615-9



CLINICAL TRIAL

Phase I/II dose-escalation study of PI3K inhibitors pilaralisib or voxalisib in combination with letrozole in patients with hormone-receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer refractory to a non-steroidal aromatase inhibitor

Kimberly Blackwell¹ · Howard Burris² · Patricia Gomez³ · N. Lynn Henry⁴ · Steven Isakoff⁵ · Frank Campana⁶ · Lei Gao⁶ · Jason Jiang⁷ · Sandrine Maccé⁸ · Sara M. Tolaney⁹

XL765 είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας του mTOR και της ισομορφής κατηγορίας Ι PI3K. Η δοκιμή φάσης ΙΙ βρίσκεται σε εξέλιξη για να αξιολογήσει και την ασφάλεια και τη κλινική αποτελεσματικότητα και του XL147 και του XL765 σε συνδυασμό με το letrozole σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού ο οποίος είναι ER+/PR+ και HER2- και ανθεκτικός σε μη στεροειδή αναστολέα αρωματάσης. Μελετάται επίσης και σε γλοιοβλαστώματα και σε NHL.

XL765: A potent inhibitor of PI3K and mTOR

- XL765 potently inhibits Class I PI3K isoforms and mTOR.
- XL765 binding to PI3K is ATP-competitive and reversible.

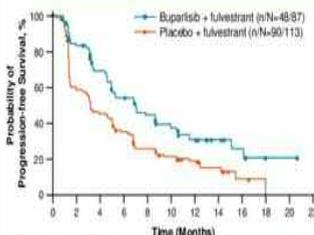
Table 1. IC₅₀ of XL765 for Target Kinases

Kinase	Family	IC ₅₀ (nM)
PI3Kα	PI3K	39
PI3Kβ		113
PI3Kδ		43
PI3Kγ		9
VPS34	Class III	9000
DNA-PK	PIKK (PI3K-related)	150
mTOR		157*

*Immunoprecipitation kinase assay using cell lysates.

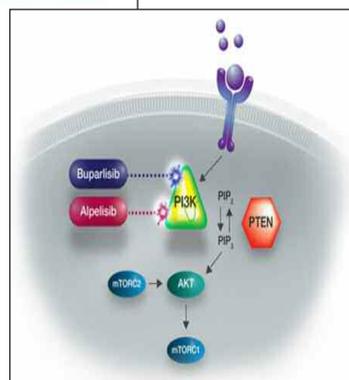
Buparlisib Plus Fulvestrant Produced a Clinically Meaningful PFS Improvement in Patients With ctDNA PIK3CA Mutations

ctDNA PIK3CA Mutant n=200	Buparlisib + Fulvestrant n=87	Placebo + Fulvestrant n=113
Median PFS, months (95% CI)	7.0 (5.0–10.0)	3.2 (2.0–5.1)
HR (95% CI)	0.56 (0.39–0.80)	
One-sided nominal P Value	<0.001	



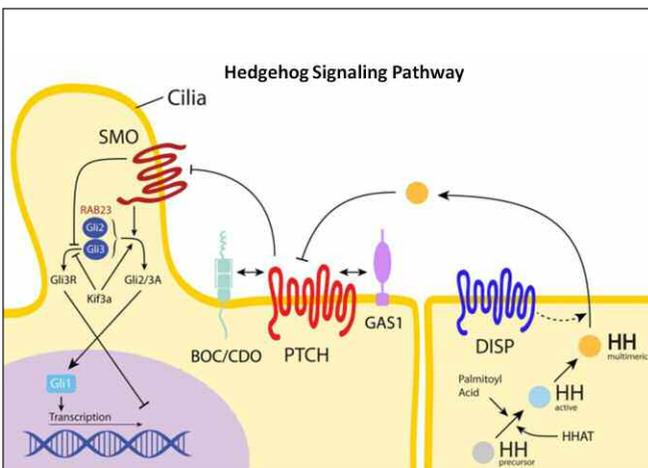
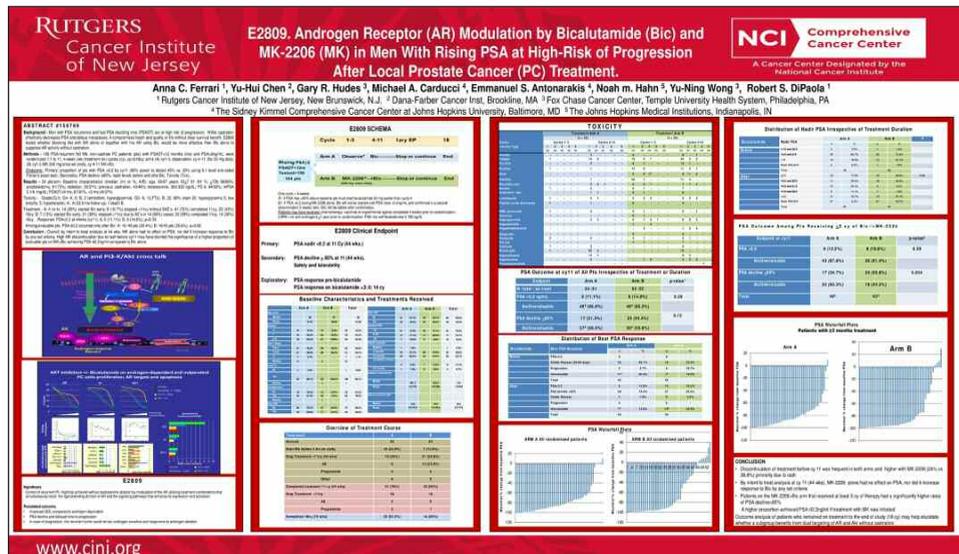
CI, confidence interval; ctDNA, circulating tumor DNA; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Content from this slide may be used for personal and/or internal reference only. All other rights reserved.



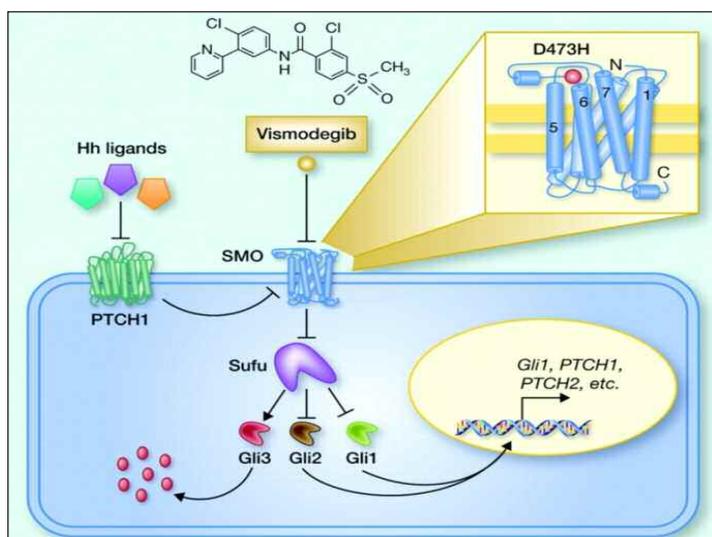
Buparlisib είναι ένας αναστολέας του PI3K και αποδείχθηκε να είναι ασφαλής και ενεργός σε θεραπείες πρώιμου σταδίου στον καρκίνο του μαστού και στο γλοιοβλάστωμα. Σε πρόσφατη δοκιμή φάσης ΙΙ, έδωσε μια σταθερότητα της ασθένειας χωρίς επιτυχία επιβίωσης σε ασθενείς με χειρουργήσιμο και μη χειρουργήσιμο γλοιοβλάστωμα. Επιπρόσθετες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη.

MK2206 είναι ένας αναστολέας του Akt που λαμβάνεται από το στόμα και λειτουργεί μέσω του μη ATP ανταγωνιστικού μηχανισμού αναστολής που οδηγεί στην απόπτωση. Έχει δείξει δραστηριότητα ενάντια στις ρινοφαρυγγικές κυτταρικές γραμμές καρκινώματος, και οι κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη.



Το σηματοδοτούμενο μονοπάτι Hedgehog είναι σημαντικό για την ανάπτυξη του εμβρύου και των ακρών. Αποδείχθηκε να είναι σημαντικό στη σηματοδότηση των κυττάρων και αποδημία κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου και των άκρων, επιπρόσθετα της αποδημίας των βλαστοκυττάρων. Αποδείχθηκε ότι υπερεκφράζεται σε πολλούς καρκίνους όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, του εγκεφάλου, του προστάτη και του δέρματος. Η αναστολή αυτού του μονοπατιού έδειξε να αναστέλλει τη κατάλληλη διαμόρφωση του εγκεφάλου, του γαστρεντερικού συστήματος καθώς και των άκρων σε ζωικά μοντέλα.

Vismodegib (Erivedge) είναι ένας αναστολέας του μονοπατιού Hedgehog ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα και ενδείκνυται σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτό είναι βασισμένο και στις δύο ομάδες. Το Vismodegib έδειξε επίσης δραστηριότητα σε συνδιασμό με τη χημειοθεραπεία σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε ένα μικρό δείγμα των 59 ασθενών με μεταστατικό παγκρεατικό καρκίνο παρουσιάζοντας 2% CR, 41% PR και 43% σταθερότητα της ασθένειας.



Erismodegib (Sonidegib)

Erismodegib (Sonidegib) είναι ένας αναστολέας του σηματοδοτούμενου μονοπατιού Hedgehog ο οποίος μελετάται σε μια ποικιλία καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του βασικοκυτταρικού καρκινώματος.

Second Hedgehog Inhibitor Approved for Basal Cell Carcinoma

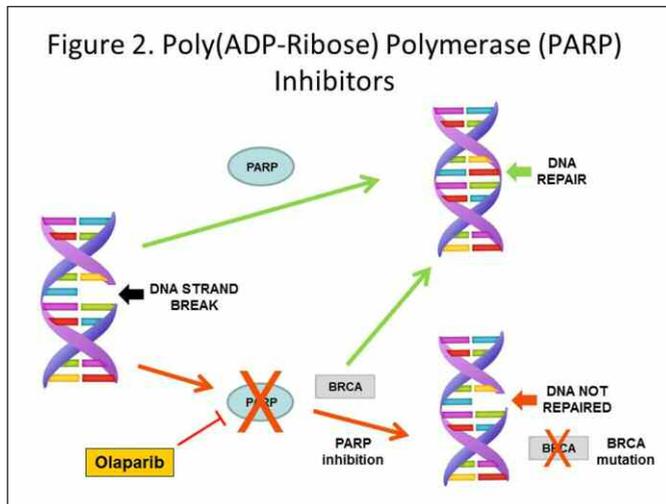
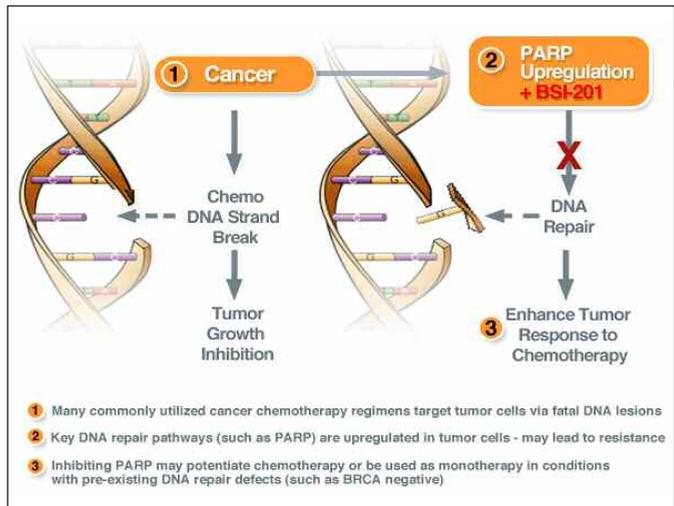
- Sonidegib (Odomzo) was approved for treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma recurring after surgery or radiation therapy and patients who are not candidates for surgery or radiation therapy.
- Sonidegib is the second Hedgehog inhibitor approved in basal cell carcinoma, with vismodegib (Erivedge) being the first.
- The recommended dose of sonidegib is 200 mg once daily on an empty stomach, at least 1 hour before or 2 hours after a meal.

Drug candidate	Company	Target	Indications	Phase
IPI-926 (Saridegib)	Infinity Pharmaceuticals/ Mundipharma	Cyclopamine-derived SMO inhibitor	Chondrosarcoma, Myelofibrosis, Advanced/metastatic solid tumors, Hematological malignancies	Phase II

IPI926 (Saridegip) είναι ένας άλλοι αναστολέας του σηματοδοτούμενου μονοπατιού Hedgehog ο οποίος μελετάται στη θεραπεία του χονδροσαρκώματος.

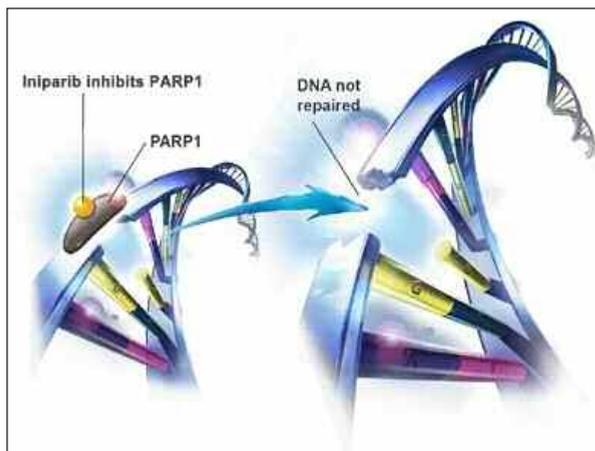
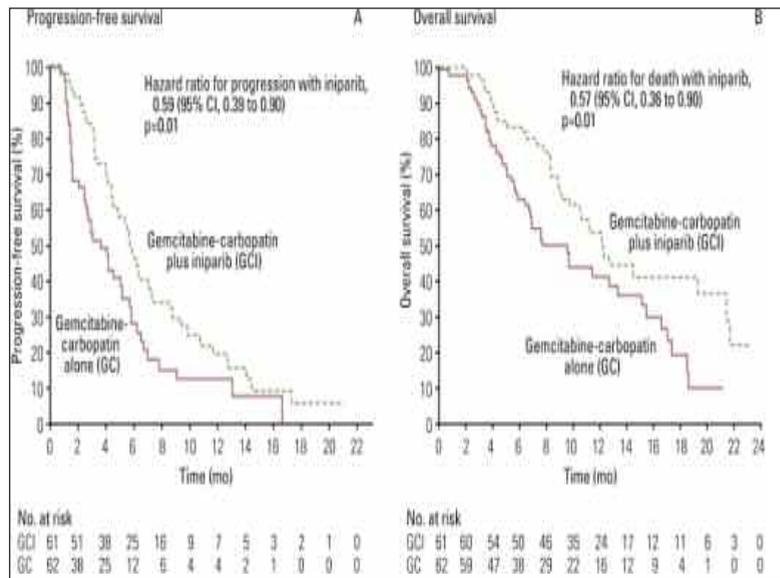
Poly (ADP-ribose) polymerase (PARPs)

PARPs είναι η οικογένεια πρωτεϊνών εμπλεγμένων στην επιδιόρθωση του DNA. Απαντώνται στον πυρήνα του κυττάρου και επιβλέπουν το απλό ή διπλό σπάσιμο της έλικας του DNA και όταν συμβεί ξεκινάει ένας καταγισμός πρωτεϊνών για την επιδιόρθωση του σπασίματος. Εάν δεν επιδιορθωθεί το σπάσιμο επιτείνεται η διαδικασία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου μέσω ενός μηχανισμού κασπασών. Αυτοί οι μηχανισμοί είναι σημαντικοί για την ογκογένεση των BRCA1/2 και πολλά φάρμακα έχουν αναπτυχθεί στοχεύοντας τους PARP.

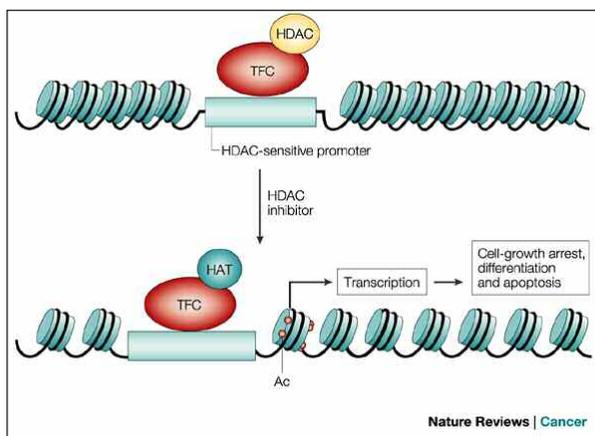
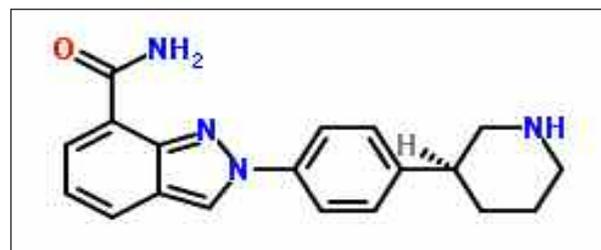


Olaparib (Lynparza) είναι ένας αναστολέας του PARP το οποίο λαμβάνεται από το στόμα και έδειξε δραστηριότητα στους καρκίνους που φέρουν μεταλλάξεις στα BRCA1/2 συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων ωθηκών, μαστού και του προστάτη. Έχει εγκριθεί προς το παρόν για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωθηκών που φέρει μεταλλάξεις στα BRCA 1/2 γονίδια και έχει λάβει προηγούμενα τρεις γραμμές χημειοθεραπείας.

Iniparib είναι ένας μη αναστρέψιμος αναστολέας του PARP-1 (Ωστόσο τα πρόσφατα δεδομένα προτείνουν εναλλακτικούς μηχανισμούς. Μελετήθηκε σε συνδιασμό με το gemcitabine και το carboplatin (GC) σε ασθενείς με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, δείχνοντας βελτιωμένο RR στα 52% (αντί του 32% του GC μόνο του), το ελεύθερο υποτροπής διάστημα στους 5, 9 μήνες (αντί για 3,6 μήνες), και επιβίωση στους 12,3 μήνες (αντί για 7,7 μήνες).



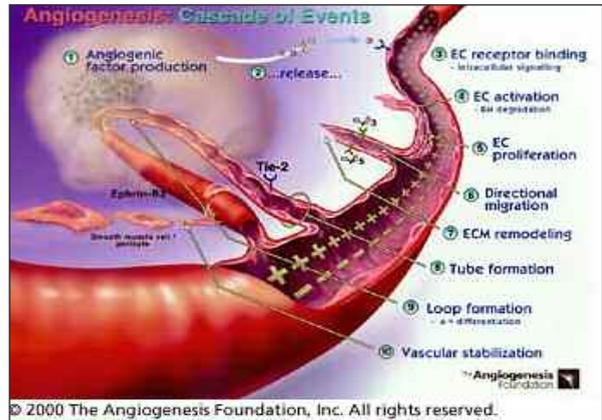
Niraparib είναι ένας αναστολέας του PARP-1 και του PARP-2 ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα και ο οποίος έχει δείξει πολλά υποσχόμενη προκλινική δραστηριότητα. Μελετάται σε φάση III σε ασθενείς με πλατινοευαίσθητο υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών.



Ιστονή Δεκατυλάση Η δεακετυλάση ιστόνων (HDAC) είναι μια οικογένεια των πρωτεϊνών οι οποίες λειτουργούν ως καταλύτες για την απομάκρυνση των ακετυλικών ομάδων από τις ομάδες λυσίνης στις ιστονικές και μη ιστονικές πρωτεΐνες. Η αφαίρεση των λυσινικών ομάδων είναι απαραίτητη για τη σωστή συσπείρωση του DNA γύρω από τις ιστονικές ομάδες και για τη συμπύκνωση της χρωματίνης. Αν μπλοκάρει, η χρωματίνη χαλαρώνει και δεν μπορεί να προχωρήσει μέσα στον κυτταρικό κύκλο και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απόπτωση.

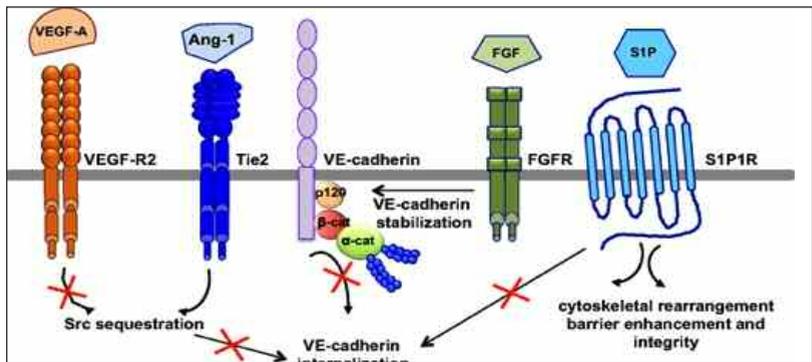
Οι θεραπείες στοχευόμενες στην αγγειογένεση

Η αγγειογένεση είναι μια βιολογική διαδικασία η οποία είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη των όγκων. Η διαδικασία της αγγειογένεσης ξεκινάει από την απελευθέρωση του VEGF. Το VEGF προσδένεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας στον πολλαπλασιασμό τους και στην αποδημία προς τη πηγή της σηματοδότησης της αγγειογένεσης. Παρόλο που το αντινεοπλασματικό αποτέλεσμα της θεραπείας της αγγειογένεσης προηγείται του αποτελέσματος που απαντάται στο περιβάλλον του κυττάρου, ο αρχικός



μηχανισμός των σημερινών θεραπειών είναι βασισμένος στη μοριακή στόχευση.

Trebananib είναι ένας πρωτεϊνικός αναστολέας της αγγειοποιητίνης-1 και -2 καθώς επίσης και του TIE-2R, το οποίο έδειξε ότι είναι σημαντικό στην αγγειογένεση του καρκίνου. Έχει ένδειξη σε υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωθηκών ως τέταρτης γραμμής χημειοθεραπεία.



A safety study of trebananib (AMG 386) and abiraterone in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC)

Scientific & Medical Rationale

Rationale

- Inhibition of angiogenesis has demonstrated an anticancer efficacy against castration-resistant prostate cancer.
- Trebananib is Ang1 and Ang2 antagonist, thereby preventing their interaction with Tie2 and inhibiting tumor endothelial cell (EC) proliferation and tumor growth.
- Abiraterone is a CYP17 lyase inhibitor that blocks residual androgen synthesis in the adrenal gland and tumor cells.

Background on Trebananib

From Scientific Rationale to Drug Candidate

Main Selection Criteria

- Metastatic progressive castration resistant prostate cancer can be pre or post chemotherapy
- Progressive disease based on new or growing radiographic findings or rising PSA
- ECOG status 0-2
- Age >= 18 years

Study Design and Assessments

Method

- Safety and tolerability study of trebananib conducted in chemotherapy or chemotherapy naïve pre-treated patients with castration resistant metastatic prostate cancer.
- Dose escalation at 2 escalating dose levels (dose level 1 = 15mg/kg IV weekly; dose level 2 = 30 mg/kg IV weekly) in combination with 1000 mg abiraterone PO once daily + 5mg PO prednisone twice daily.
- Dose every week for 4 weeks

Assessments

- Safety and tolerability of trebananib with abiraterone co-administration
- Preliminary signs of efficacy - Progression Free Survival

Phase I Clinical Results

Phase I Enrollment

Dose Level	Dose of Trebananib	Number of Patients	PSA outcome
1	15mg/kg IV 3 weekly	3	50% of patients had an overall PSA decline of >30%
2	30mg/kg IV 3 weekly	6	

Patient Baseline Characteristics

Characteristic	Median	Min-Max
Age	64 yrs	47 to 74 yrs
Gleason Score	range	6-9
PSA	Mean	176.35
	Max-max	7.9 to 817ng/ml

Safety Results

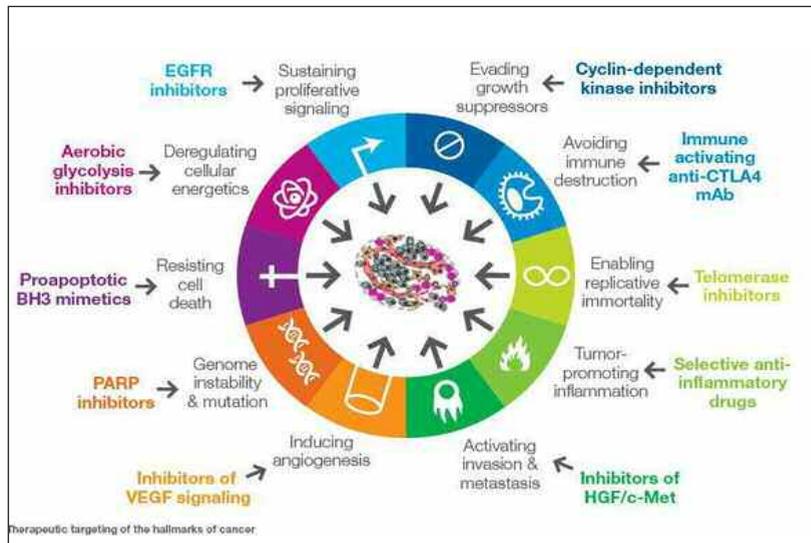
Adverse Event	CTC AE Grade	Dose level 1	Dose level 2	Total
Diarrhea	3	1	2	3
Headache	2	0	1	1
Hyperkalemia	2	1	1	2
Myalgia	2	0	1	1
Constipation	3	0	1	1
Upper limb pain	2	1	1	2
Abdominal pain	2	1	1	2

Conclusions

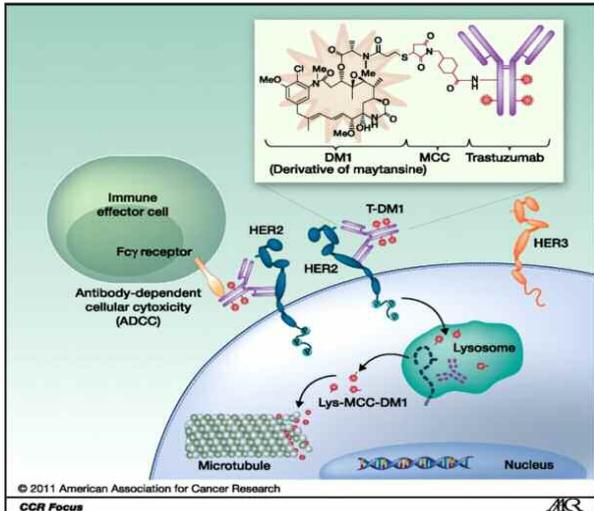
Trebananib in combination with abiraterone is well tolerated and appeared an acceptable safety profile in patients with mCRPC.

III. Φαινοτυπικά στοχευόμενη θεραπεία

Όπως τονίστηκε παραπάνω, αυτή είναι μια θεραπευτική στρατηγική η οποία σκοπεύει να στοχεύσει το μοναδικό φαινότυπο του καρκινικού κυττάρου όπου η εξόντωση του κυττάρου εξαρτάται περισσότερο από την απευθείας επαγωγή του αποτελέσματος της κυταροτοξίνης παρά από την στόχευση σε συγκεκριμένο μονοπάτι, όπως συζητήθηκε στη συνέχεια. Αυτό το MoAbs μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του (χωρίς σύζευξη) ή ως σύστημα μεταφοράς για τις κυτταρικές τοξίνες, ραδιονουκλεοτίδια, ή για τη χημειοθεραπεία (συζευγμένο).



Ado-trastuzumab emstansine (T-DMI ή Kadcyla) είναι ένα ανθρωποποιημένο MoAb το οποίο εναντιώνεται στο HER2 το οποίο είναι συζευγμένο με το DM1,

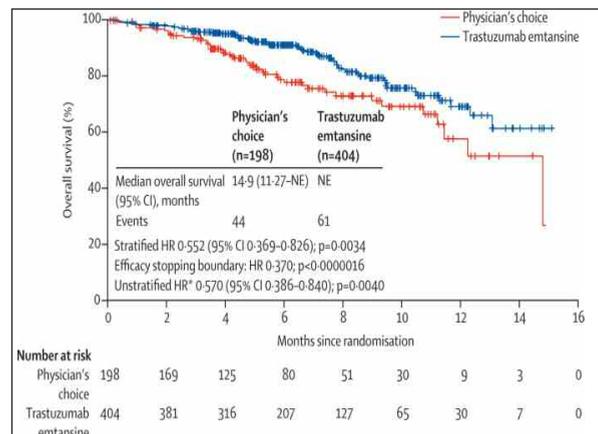


παράγωγος μετανσίνης και αναστολέας μικροσωληνίσκων. Μόλις προσδεθεί στον υποδοχέα του HER2, υποβάλλεται σε εσωτερίκευση και σε λυσοσωμική αποδόμηση αποδεσμεύοντας DM1, το οποίο διαταράσσει

Συμπερασματικά

Οι Μοριακά Στοχευμένες Θεραπείες έχουν μπει δυναμικά στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με καρκίνο.

Βάση του μοριακού προφίλ που υπερεκφράζει η νόσος θα δίνεται στον ασθενή η κατάλληλη στοχευμένη



το δίκτυο μικροσωληνίσκων με αποτέλεσμα την απόπτωση και τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου. Στη δοκιμή φάσης III, έδειξε να αυξάνει το ελεύθερο υποτροπής διάστημα κατά 3,2 μήνες όταν συνδιάζεται με το lapatinib και το capecitabine σε ασθενείς με μεταστατικό HER2+ καρκίνο του μαστού. Επίσης έδειξε να έχει μερικό RR των 39% σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού οι οποίοι λάμβαναν προηγούμενης Trastuzumab.

θεραπεία, ή συνδυασμός στοχευμένων θεραπειών. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την εξατομικευμένη προσέγγιση του κάθε ασθενή με καρκίνο και η εν λόγω θεραπεία θα δρα μόνο στα καρκινικά κύτταρα χωρίς παρενέργεια από τα υγιή κύτταρα με συνέπεια την Οικονομία στο χώρο της Υγειονομικής Περίθαλψης.

Δραστηριότητες της Εταιρείας από την ημερίδα «Σύγχρονοι Ουρολογικοί Προβληματισμοί» που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα, στο ξενοδοχείο Crowne Plaza στις 17 Σεπτεμβρίου 2022



Κ. Μακαρούνης
MD, FEBU, FECSM, cPhD, Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής
Θεραπευτηρίου Αθηνών



Κ. Ντούμας
FEBU, Συντονιστής Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής,
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»



Ν. Φεράκης
MD, PhD, FEBU, Διευθυντής
Ουρολογικής Κλινικής, Κοργιαλένειο
Μπενάκειο Νοσοκομείο ΕΕΣ

Κ. Ντούμας
FEBU, Συντονιστής Διευθυντής
Ουρολογικής Κλινικής,
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»



Γ. Κουσουράνης
Χειρουργός Ουρολόγος-Ανδρολόγος



Α. Κουγιουμτζοπούλου
MD, MSc, Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος,
Μονάδα Ακτινοθεραπείας,
Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»



Κ. Φασουλάκης
Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής,
Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Ε. Φραγκιάδης
Χειρουργός Ουρολόγος, Ακαδημαϊκός
Υπότροφος Α' Ουρολογικής Κλινικής
Ε.Κ.Π.Α



Γ. Σαμέλης

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικά Υπεύθυνος,
Διευθυντής, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»,
Πρόεδρος Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας Μοριακά
Στοχευμένων Εξατομικευμένων Θεραπειών



Β. Κουλισίας

Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής
Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.,
Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Μονάδα
Ακτινοθεραπείας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»,
Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας
Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

Α. Μπάμας

Παθολόγος-Ογκολόγος,
Καθηγητής Θεραπευτικής-
Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική
Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»



Φ. Καπόγιαννης

Επικουρικός Επιμελητής, Ουρολογική Κλινική,
Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»



Θ. Μανούσασκας

Διευθυντής, Γ' Ουρολογική Κλινική,
Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center

Κ. Ντούμας

FEBU, Συντονιστής Διευθυντής
Ουρολογικής Κλινικής,
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»



Γ. Σαμέλης

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικά Υπεύθυνος, Διευθυντής, Ογκολογική Μονάδα,
Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», Πρόεδρος Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας Μοριακά
Στοχευμένων Εξατομικευμένων Θεραπειών



Δ. Φλωράτος

MD, FEBU, Δρ. (ΕΚΠΑ), PhD (Katholieke
Universiteit Nijmegen, NL), Υπεύθυνος
Ιατρείου Νευρο-ουρολογίας και Ουροδυναμικού
εργαστηρίου Κ.Α.Α. «ΑΚΤΙΟΣ»



Γ. Σαμέλης
 Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικά Υπεύθυνος,
 Διευθυντής, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»,
 Πρόεδρος Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας Μοριακά
 Στοχευμένων Εξατομικευμένων Θεραπειών



Θ. Καλογερόπουλος
 Χειρουργός Ουρολόγος, Διευθυντής
 ΕΣΥ, Ουρολογική Κλινική Γ.Ν.Α.
 Θεόδωρος «Ιπποκράτειο»

Δ. Μητρόπουλος
 Καθηγητής Ουρολογίας, Ε.Κ.Π.Α.,
 Διευθυντής, Α' Πανεπιστημιακή
 Ουρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»



Ν. Τρογκάνης
 MD, MSc, Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος,
 Επιμελητής Β', Β' Εργαστήριο
 Ακτινολογίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»



Φ. Καπόγιαννης
 Επικουρικός Επιμελητής, Ουρολογική
 Κλινική,
 Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»



Π. Μπαρμπούτης
 Επικουρικός Επιμελητής, Ουρολογική
 Κλινική, Θράσσιο Γενικό Νοσοκομείο
 Ελευσίνας



Α. Λεβέντη
 Ειδικευόμενη Ουρολογίας, Γ.Ν.Α.
 «Γ. Γεννηματάς»



Α. Πετεινάρης
 MD, MSc, Ειδικευόμενος Ουρολογίας,
 Π.Γ.Ν.Π Ρίο



Κ. Πικραμένος
 Ειδικευόμενος, Β' Πανεπιστημιακή
 Ουρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»



Α. Ζυγογιάννη
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας,
Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αρεταίειο»



P. Ζακοπούλου
Παθολόγος - Ογκολόγος, Γ.Ν. «Αττικών»



I. Κυριαζής
Ειδικευόμενος Ουρολόγος, Γ.Ν.Α.
«Σισμανόγλειο»



Γ. Παπαδόπουλος
Επιμελητής Α' Ουρολογικής Κλινικής,
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»



Κ. Αδάμος
Επικουρικός Επιμελητής, Γ' Ουρολογική
Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικών»



Ομαδική φωτογραφία μετά το πέρας της Ημερίδας



I. Γλύκας
Ουρολόγος, Διδάκτωρ του Πανεπιστημίου
Αθηνών

BP-180-specific IgG antibodies: A potential useful candidate for early diagnosis of Bullous pemphigoid during anti-PD-1/anti-PDL-1 immunotherapy of melanoma patients.

Tsiakou Andriani

Consultant Dermatologist-Venereologist, "Andreas Syggros" Hospital of Cutaneous & Venereal Diseases, Athens, Greece

Malignant melanoma is one of the most aggressive and highly metastatic type of cancer with dramatic rise in incidence [1]. Cutaneous melanoma is now the third most commonly diagnosed cancer in the United States, with more than 192.000 new cases estimated for 2019 (96.500 invasive and 95.800 in situ) an incidence that is exceeded only by those for breast and lung cancer [2].

Once a rare tumor, the incidence of melanoma has increased six-fold in the last 40 years ago, compared to a three-fold increase of thyroid cancer and less than twofold increase for breast cancer [3].

Anti-programmed cell death 1 (PD1) antibodies have shown significantly improved overall survival for cases with advanced melanoma, but they are associated with the development of immune-related adverse events (irAE) [4]. Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune subepidermal blistering disease caused by autoantibodies to BP180 antigen, also termed collagen XVII, a hemidesmosomal transmembrane glycoprotein expressed in basal keratinocytes, and functions as a cell-matrix adhesion molecule in the dermal-epidermal junction of the skin [5]. Since the 1980s, multiple reports have shown that altered BP180 expression is as-

sociated with various types of skin cancers, including melanoma [6]. Today we know that the cells present in the tumor microenvironment also play a significant role in cancer progression [7]. The melanoma tumor microenvironment consists of cellular components including basal keratinocytes that express BP180. These cells influence cancer cells, both through direct interactions and in a paracrine manner, and are involved in drug resistance acquisition [8].

The dysfunction of BP180/collagen XVII in basal keratinocytes leads to mast cell dependent skin infiltration of myeloid derived suppressor cells and accelerates melanoma progression [9]. Titers of anti-BPAG1 autoantibodies in the sera of melanoma patients have been reported to be significantly higher than in the sera of healthy volunteers [10]. Furthermore, anti-BPAG1 auto-antibodies are detected in melanoma patients at both

early and advanced stages of disease [10]. The presence of anti-BPAG1 auto-antibodies correlates with a higher probability for melanoma patients to develop bullous pemphigoid during anti-PD1 immunotherapy treatment [11]. It has been proposed that initial positive response against melanoma might be more effective for patients with anti-BPAG1 auto-antibodies than for those patients without anti-BPAG1 auto-antibodies [12].

Given the better therapy response, the prolonged overall survival and the development of anti-PD-1/PDL-1 induced Bullous Pemphigoid during the anti-PD-1/anti-PDL-1 treatment, screening for BP180-specific IgG might be a useful tool in the hands of Dermatologist. BP development during the course of immunotherapy might result in significant morbidity or interruption of immunotherapy and initiation of systemic steroids and/or immunosuppressants for sev-

eral weeks [12]. Consequently, early detection of BP180-specific IgG antibodies might allow for early diagnosis of BP, during the pre-bullous stage, and enable melanoma patients to rapidly control the disorder and avoid unnecessary discontinuation of immunotherapy. BP-180-specific IgG antibodies are detected through ELISA using spontaneous sedimentation technique (Hoffman, Pons and Janer technique) and could be extremely cost-effective when considering the complications avoided, health recourses saved and morbidity rates decrease.

A prospective study following melanoma patients undergoing anti-PD-1/PDL-1 immunotherapy would be needed to assess this theory. Pa-

tients would be screened at baseline and, as the onset of the BP is within an average of 2-3 months after the introduction of anti-PD1/PDL1 immunotherapy, every 8 weeks until time to progression. BP-180-specific IgG antibodies detection, would identify the patients in a group positive and a group negative for BP-180 antibodies. Evaluation of melanoma response to treatment, BP development and severity assessed through indexes, disruption of immunotherapy and comparison of outcomes between the two groups could be assessed. A further important consideration is whether the early discontinuation of anti-PD-1/PDL-1 immunotherapy treatment in BP autoantibodies positive melanoma patients can really prevent clinical

symptoms of BP or is an irreversible process. Demographics, characteristics of the disease, comorbidities and previous therapies could be also registered and evaluated for a possible impact on the outcomes.

Limitations of such a study include the possibility of a limited number of patients with BP-180-specific IgG antibodies, being available. Moreover approximately only 1-2% of patients treated with anti-PD-1/PDL-1 immunotherapy will develop Bullous disorders [13] resulting in a prolonged recruitment. However, the affordable cost of detection and the extensive benefits that could be gained for melanoma patients, far out weight this limitation.

References

- [1] H.Gilbert Welch, M.D., M.P.H., Benjamin L. Mazer, M.D., M.B.A., and Adewole S.Adamson, M.D., M.P.P.The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses.N Engl J Med 2021;384:72-79.
- [2] National Cancer Institute. Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016 (https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=1&pageSEL=1&pageSEL=sect_01_table.01).
- [3] After decades of growth efforts to reverse melanoma epidemic intensify.Healio.July 26, 2012 (<https://www.healio.com/hematology-oncology/melanoma-scanner/news/printhemonc-today/%7Ba8e70f34-c22c-4dff-a785-4818b6c6ed4c%7D/after-decades-of-growth-efforts-to-reverse-melanoma-epidemic-intensify>).
- [4] Cousin S, Seneschal J, Italiano A.. Toxicity profiles of immunotherapy. Pharmacol Ther 2018;181:91-100.[PubMed][Google Scholar].
- [5] Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A review of its Diagnosis, Associations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017 Aug; 18(4):513-528.doi: 10.1007/s40257-017-0264-2.PMID:28247089.
- [6] T Krenacs, G Kiszner, E Stelkovic, P Balla, I Teleki, I Nemeth, E Varga, I Korom, T Barbai, V Plotar, J Timar, E Raso Collagen XVII is expressed in malignant but not in benign melanocytic tumors and it can mediate antibody induced melanoma apoptosis. Histochem Cell Biol.2012 Oct;138(4):653-67. Doi:10.1007/s00418-012-0981-9. Epub 2012.
- [7] Bin-Jin Hwang, Yang Zhang, Jaime m Brozowski , Zhen Liu, Susan Burette, Kendall Lough, Christof C Smith, Yue Shan, Jinbo Chen, Ning Li, Scott Williams, Maureen Su, Paul Googe, Nancy E. Thomas and Zhi Liu.The dysfunction of BP180/collagen XVII in keratinocytes promotes melanoma progression.Oncogene.2019 Dec;38(50):7491-7503.
- [8] Justyna Mazurkiewics, Aleksandra Simiczjzew, Ewelina Dratkiewics, Marcin Zietek, Rafal Matkowski and Dorota Nowak. Stromal Cells Present in the Melanoma Niche Affect Tumor Invasiveness and Its Resistance to Therapy. Int J Mol Sci. 2021 Jan;22(2):529
- [9] Bin-Jin Hwang. The Hemidesmosomal protein BP180 (Collagen XVII) in skin cancer and in inflammation. Department of Microbiology and Immunology, University of North Carolina at Chapel Hill, 2018.
- [10] Takashi Shimbo, Atsushi Tanemura, Takehiko Yamazaki, Katsuto Tamai, Ichiro Katayama, et al. (2010) Serum Anti-BPAG1 Auto-Antibody Is a Novel Marker for Human Melanoma.PLoS ONE 5(5):e10566.doi:10.1371/journal.pone.0010566.
- [11] Schwartzman G, Simpson MM, Jones R, Schiavone K, Coffman M, Meyerle J. Anti-PD1 immune checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid in metastatic melanoma and non-small cell lung cancer. Cutis.2020.Jun;105(6):E9-E12.PMID:32716997.
- [12] Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, et al Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy.J Am Acad Dermatol. 2018 Dec;79(6):1081-1088. doi:10.1016/j.jaad.2018.07.008.Epub 2018 Jul 17.
- [13] Jacob Siegel et all. Bullous disorders associated with anti -PD-1 and anti-PD-L1 therapy. A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. J Am Acad Dermatol. 2018 Dec.



Προσεχή Συνέδρια ΕΔΕΜΣΕΘ

Διοργάνωση:



ΕΛΛΗΝΙΚΗ & ΔΙΕΘΝΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΟΡΙΑΚΑ
ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ (ΕΔΕΜΣΕΘ)

Υπό την Αιγίδα:



ΙΑΤΡΙΚΟ
ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΣΥΜΠΟΣΙΟ
με θέμα

Εφαρμογή των Μοριακά
Στοχευμένων Θεραπειών
και της Ανοσοθεραπείας
στους Συμπαγείς Όγκους



© 2023 E.T.S. EVENTS & TRAVEL SOLUTIONS

Γραμματεία:

ets Events & Travel Solutions

E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.

Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη • Τηλ.: 210 98 80 032 • Fax: 210 98 81 303

E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr • Website: www.events.gr

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ
MAKEDONIA PALACE
Θεσσαλονίκη

21
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ
2023



Προσεχή Συνέδρια ΕΔΕΜΣΕΘ

12^ο Συνέδριο της ΕΔΕΜΣΕΘ

// Διοργάνωση
ΕΔΕΜΣΕΘ - Ελληνική & Διεθνής Εταιρεία Μοριακά
Στοχευμένων Εξατομικευμένων Θεραπειών

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ
ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ
σε συμπαγείς κακοήθειες
και τα Highlights
in Molecular-Oncology
and Immuno-Oncology

16 - 17
Ιουνίου
2023

Ξενοδοχείο
Crowne Plaza
ΑΘΗΝΑ

©2023 E.T.S. EVENTS & TRAVEL SOLUTIONS

Ε.Τ.Σ. Events & Travel Solutions Α.Ε.
Ελ. Βενιζέλου 154, 171 22 Ν. Σμύρνη
Τηλ.: 210-98 80 032, Φαξ: 210-98 81 303
E-mail: ets@atenet.gr, ets@events.gr
Website: www.events.gr