

Межрегиональная научно-практическая конференция
«Паллиативная медицинская помощь и поддерживающая терапия в
клинической практике»

11 мая 2018г

г.Челябинск

Возможности «Метрономной» терапии опухолей различной локализации

ГБУЗ «ЧОКЦОияМ»
отделение противоопухолевой лекарственной терапии
Мамонова А.О.

Актуальность:

1. На сегодняшний день, несмотря на появление значительного числа новых противоопухолевых препаратов, ингибиторов тирозинкиназ, моноклональных антител, пятилетняя выживаемость больных диссеминированными солидными новообразованиями не превышает 20% [Pasquier E. et al., 2010].

2. С другой стороны, выраженная токсичность стандартной терапии приводит к редукции терапевтической дозы цитостатиков и увеличению временных интервалов между циклами химиотерапии, что снижает эффективность проводимого лечения.

3. В связи с этим ведется поиск молекулярно-генетических мишеней в опухолевых клетках с целью индивидуального подхода терапии злокачественных опухолей, и предпринимаются попытки изменения стратегии лечения.

4. Один из вариантов – воздействие цитостатиками на сосудистое русло в опухоли, так называемая, метрономная терапия [de Vos et al., 2004].

Метрономная терапия- это один из вариантов

Dose-dense терапии, где химиопрепараты назначаются через определенные сроки (часы, дни, недели) в низких (10-40% от терапевтической) дозах

Цель: увеличение общей выживаемости больных диссеминированными солидными опухолями

-Kerbel R. (1991) предложил возможность воздействия цитостатиков на сосуды опухоли

-Klement G. Et al. (2000) и Browder T. Et al. (2000) показали возможность регресса подкожной опухоли у мыши после повторного введения низких доз цитостатиков (даже при наличии к ним резистентности в стандартных дозах)

-Hanahan D. et al. (2000) предложил термин «метрономная терапия»

Предпосылки развития метрономной терапии:

- Дозовая плотность препарата (dose-dense терапия)

- Антиангиогенный «побочный» эффект химиопрепаратов («collateral damage»)

- Гематологическая токсичность

Антиангиогенный эффект химиотерапии

1. Прямое действие:

- супрессия циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток;
- антипролиферативный эффект на эндотелиальные клетки

2. Косвенное действие:

- повышение уровня эндогенного тромбоспондина 1, что приводит к апоптозу CD36-позитивных эндотелиальных клеток, а также уменьшает мобилизацию стволовых эндотелиальных клеток

В метрономном режиме используются следующие препараты:

-капецитабин, темозоломид, вепезид, циклофосфамид, метотрексат, интерферон-альфа, митомицин С, 5-фторурацил, винкристин, винбластин, доксорубицин, митоксантрон, паклитаксел, тегафур, топотекан, 6-метилмеркаптопурин

	Химиотерапия с максимальной переносимой дозой (обычная)	Метрономная химиотерапия
доза	Высокие дозы	Низкие дозы или биологические оптимальные дозы
Введение	Вводится через определенные интервалы (3 раза в неделю, еженедельно), определяемые восстановлением костного мозга	Частота дозирования является непрерывной (еженедельно, каждый день, ежедневно)
Концентрация плазмы	Повышение и снижение концентрации в плазме препарата	Устойчивая концентрация в плазме препарата
цель	Пролиферирующие опухолевые клетки	Эндотелиальные клетки в растущей сосудистой сети опухоли
токсичность	Острая и кумулятивная токсичность является проблемой	Острая токсичность встречается редко. Кумулятивная токсичность неизвестна, за исключением этопозиды (связанного с лейкемией)

Rabanal C, Ruiz R, Neciosup S, Gomez H. Metronomic chemotherapy for non-metastatic triple negative breast cancer: Selection is the key. World J Clin Oncol 2017; 8(6): 437-446

В большинстве клинических исследований, посвященных метрономной терапии, рассматриваются следующие аспекты:

1. метрономная терапия как альтернатива «обычной» химиотерапии, но с более благоприятным профилем безопасности

-Her2-негативный местнораспространенный или метастатический рак молочной железы-сравнение бевацизумаб+паклитаксел VS бевацизумаб+метрономный циклофосфан и капецитабин (NCT01131195);

2. использование метрономной терапии в качестве поддерживающего режима после стандартной химиотерапии, с целью продлить эффективность:

-CAIRO 3(NCT00442637)-метрономный капецитабин+бевацизумаб по сравнению с наблюдением при колоректальном раке после достижения максимального эффекта стандартной химиотерапии

3. использование ее в комбинированной терапии как антиангиогенного или иммунологического агента:

-NCT01112826 адъювантная терапия метрономный капецитабин+бевацизумаб по сравнению с наблюдением после радикального лечения рака молочной железы

Локализация	Схема лечения	Кол-во больных	Объективный ответ (%)	Время до прогрессирования (месяцы)	Общая выживаемость (месяцы)	Автор
Колоректальный рак (первая линия)	Иринотекан 40 мг/м ² еженедельно 3 раза в/в капельно, далее неделю перерыв и повторение цикла+доксифлюридин 800 мг/сут внутрь ежедневно	42	36%	-	15	Ogata Y
Рак яичников	паклитаксел 60 мг/м ² +карбоплатин AUC2 еженедельно в течение 3 недель далее неделю перерыв	25	-	13.5	-	Watanabe
Рак молочной железы	метотрексат 2.5 мг, дважды в неделю день 1 и день 2 или 4, И циклофосфамид 50 мг ежедневно	153	19.6%	21		Orlando L.
Рак предстательной железы	Циклофосфамид 50 мг/м ² внутрь ежедневно	80 (58 проведено 2 цикла и более)	-	4	12.9	K.A.Cheong

Резюме

- эффект после стандартного лечения
- многообразие схем лечения (комбинации низких доз цитостатиков)
- потенцирование эффекта в комбинации с биопрепаратами (антиагиогенные, вакцины)
- низкая токсичность
- таблетированные формы, амбулаторный режим
- низкая стоимость лечения

Пациентка Г., 1952 гр (65 лет)

Жительница г. Челябинска



Анамнез

·менструации с 13 лет, регулярные

·беременностей - 5

·родов - 2

·АбORTов — 2

·Внематочная беременность-1

·менопауза с 57 лет

Семейный анамнез — не отягощен



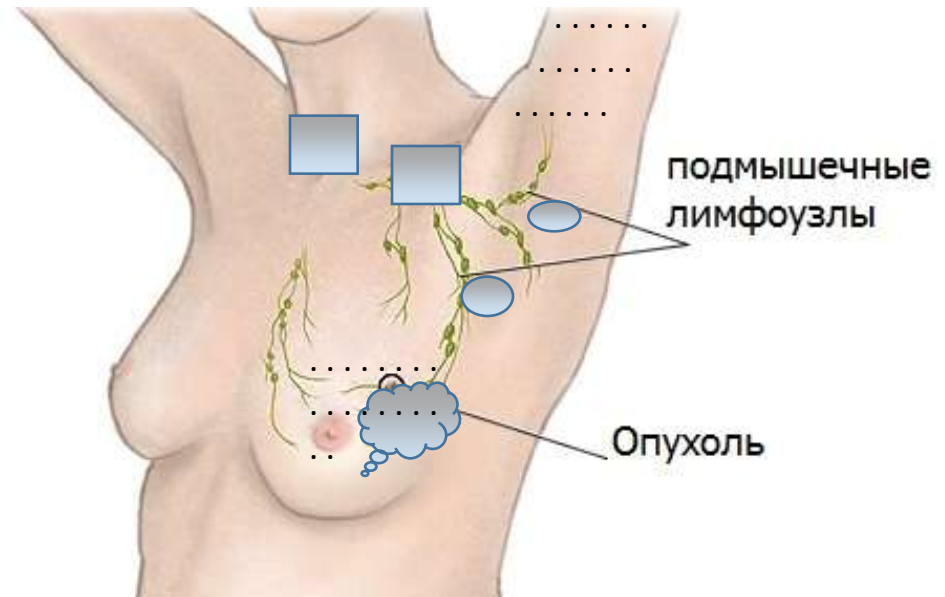
История заболевания

В 05/2004г (в возрасте 52 лет) самостоятельно обнаружила уплотнение в правой молочной железе.

.Опухоль в молочной железе 4 см

.Подмышечные лимфоузлы слева

до 2 см



Верификация процесса

.27.05.04г. Мастэктомия по Пейти справа

.Гистологическое заключение №7663-70: инфильтрирующий протоковый рак, метастазы в 4 лимфоузлах

.ИГХ №167-68/04г.: ЭР-20%; ПР-0%; Her-2-neu 0 баллов

Диагноз

Рак левой молочной железы T2N1M0, IIВ ст

Лечение

.Схема терапии FАС: доксорубицин 50 мг/ мг/м²; циклофосфан 500 мг/м²; 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1 день

.С30.06.04г по 22.10.04г проведено 6 циклов химиотерапии

.С 09.11.04г. По 11.12.04г послеоперационный курс ДЛТ до СОД 44 изоГр на пути лимфооттока, до СОД 50 изо Гр на послеоперационный рубец

.Адъювантную гормонотерапию не получала

Динамика заболевания

-Ремиссия 5 лет

-С 12\09г отметила появление слабости, снижение веса на 10 кг

-06.07.10г КТ органов грудной клетки, брюшной полости: канцероматоз плевры справа, правосторонний гидроторакс, увеличение внутригрудных лимфоузлов. Канцероматоз брюшины, большого сальника, забрюшинная лимфаденопатия

-Зарегистрировано прогрессирование

Верификация процесса

.22.07.10г ФБС с биопсией

.Гистологическое заключение №307204-06: рост низкодифференцированного рака в собственной пластинке слизистой оболочки бронха. С учетом клинических данных можно думать о метастазе рака молочной железы

.ИГХ не выполнялась

Лечение

С 09.08.10г по 29.09.10г 3 цикла химиотерапии: доцетаксел 100 мг/м² -170мг
1 раз в 3 недели

.С 22.10.10г по 09.12.10г 3 цикла химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м²-292 мг
1 раз в 3 недели

Динамика заболевания

•17.12.10. КТ органов грудной клетки, бр. Полости: признаков прогрессирования не выявлено. Правосторонний осумкованный экссудативный плеврит. В брюшной полости объемных образований не выявлено

Наилучший ответ-стабилизация

Ремиссия-13 месяцев

03.02.12г КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза: прогрессирование процесса за счет появления новых очагов по брюшине

- на уровне тела LI-20*9 мм;
- уровень диска LIII-IV- 29*17 мм
- очаг в брюшине-11*9 мм

06.02.12г остеосцинтиграфия: картина очагового поражения 6 ребра справа

Зарегистрировано прогрессирование

Лечение

Кселода (Капецитабин) 2000 мг/м² п/о с 1 по 14 день

Винорельбин 25 мг/м² в/в в 1 и 8 дни

Золендроновая кислота 4 мг в/в 1 раз в 28 дней

С 21.02.12г. проведено 8 циклов химиотерапии: кселода 1500 мг*2 раза в день внутрь с 1 по 14 день; винорельбин 37.5 мг в 1, 8 дни

Динамика лечения

28.08.12г КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза:
стабилизация

- на уровне тела LI-11мм;
- уровень диска LIII-IV- 19 мм
- очаг в брюшине -7 мм

23.10.12г КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза:
прогрессирование процесса за счет роста маркерных очагов на 40%

- на уровне тела LI-14 мм;
- уровень диска LIII-IV- 31 мм
- очаг в брюшине-11 мм

Лечение

-С 13.11.12г по 09.04.13г проведено 6 циклов химиотерапии препаратом CBL0137 в дозировке 4 мг per os с 1 по 14 день

06.05.13г КТ органов грудной клетки, брюшной полости: прогрессирование заболевания за счет роста очагов на 48%

Лечение

С 21.05.13г. проведено 5 циклов химиотерапии по схеме МММ: метотрексат 52 мг в/в в 1 день; митоксантрон 14 мг в/в в 1 день; митомицин 14 мг в/в в 1 день

29.07.13г КТ органов грудной клетки, брюшной полости: стабилизация процесса

-6 цикл не проведен в связи с развитием гематологической токсичности IV ст- панцитопения IV ст

Лечение

-С 13.12.13г по 05/15г с учетом тяжести состояния пациентки назначена и получала метрономную терапию по схеме: циклофосфамид (эндоксан) 50 мг 1 таб в день ежедневно; метотрексат 2.5 мг 1 таб * 2 раза в неделю (в день 1 и 2 недели)

Нежелательные явления: не отмечено

Наилучший ответ на лечение-частичный по ПЭТ-КТ от 09.10.14г

02.06.15г ПЭТ-КТ: прогрессирование процесса за счет роста маркерных очагов, появления новых очагов в костях

Лечение

С 16.06.15г. проведено 10 циклов химиотерапии: паклитаксел 136 мг (50% редукция)
1 раз в 3 недели

Нежелательные явления: периферическая полинейропатия 2 ст

30.09.15г ПЭТ-КТ: положительная динамика за счет отсутствия метаболической активности и уменьшения размеров маркерных очагов.

04.02.16г ПЭТ-КТ: отрицательная динамика за счет появления нового очага в ключице

Лечение

С 18.02.16г по 07/16г проведено 6 циклов химиотерапии: гемцитабин 1000 мг/м²-1700 мг в/в в 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла

Нежелательные явления: гематологическая токсичность 3 ст

20.07.16г ПЭТ-КТ: отрицательная динамика за счет появления нового очагов в легких, костях, брюшине

Лечение

С 26.07.16г по 13.09.16г 3 цикла химиотерапии по схеме: навельбин 25 мг/м²-44 мг в/в в 1, 8 дни.

Лечение по данной схеме прервано в связи с развитием гематологической токсичности 2 ст, снижения массы тела 2 ст, слабости 2-3 ст

Лечение

-С 10/16г по 12/17г с учетом тяжести состояния пациентки **вновь!** назначена и получала метрономную терапию по схеме: циклофосфамид (эндоксан) 50 мг 1 таб в день ежедневно; метотрексат 2.5 мг 1 таб * 2 раза в неделю (в день 1 и 2 недели)

Нежелательные явления: не отмечены.

19.07.17г ПЭТ-КТ: положительная динамика за счет уменьшения размеров маркерных очагов, уменьшения метаболической активности

Наилучший ответ на лечение-стабилизация

07.12.17г ПЭТ-КТ: прогрессирование процесса за счет появления новых очагов в костях, по брюшине печени, в правом легочном корне

Лечение

С 01/18г по настоящее время пациентка получает химиотерапию по схеме:
паклитаксел 175 мг/м²-315 мг в/в 1 раз в 21 день

Динамика

16.03.18г ПЭТ-КТ: положительная динамика за счет уменьшения размеров маркеновых очагов, уменьшения метаболической активности

Продолжена химиотерапия паклитакселом

- Т.о медиана наблюдения за пациенткой составляет 166 мес (13 лет)
- Длительность лечения метрономной терапией составила 34 мес
- Отсутствие токсических реакций на проведение метрономной терапии
- Положительная динамика на фоне стандартных схем химиотерапии применяемых после метрономной терапии

Дальнейшая тактика лечения:

1. Продолжить химиотерапию паклитакселом до прогрессирования заболевания или неприемлимой токсичности
2. При прогрессировании заболевания выполнить морфологическое исследование метастатической опухоли с определением РЭ, РП, HER2 и Ki67
3. Выбрать новую терапии с учетом РЭ, РП, HER2 и Ki67, выраженности клинических проявлений болезни



Спасибо за внимание

