ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ "ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ"

Η Εισπνεόμενη χημειοθεραπεία στον Καρκίνο του Πεύμονα

Παύλος Ζαρογουλίδης

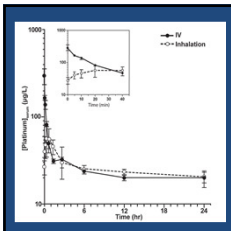
Επιβλέπουσα: *Αν. Καθ. Αικατερίνη Χατζάκη*, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

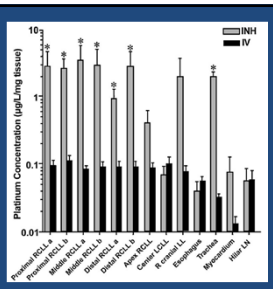
Η εισπνεόμενη θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση πολλών παθήσεων του αναπνευστικού και όχι μόνο

- Άσθμα
- ΧΑΠ/Εμφύσημα
- Σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας
- Καρκίνος του πνεύμονα
- Πνευμονική υπερταση
- Γρίπη
- Ασπεργίλλωση
- Κυστική ινωση
- Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
- Πνευμονία
- Φυματίωση
- Μολυσματικές παθήσεις
- Pseudomonas aeruginosa
- Σακχαρώδης διαβήτης

Τα πλεονεκτήματα της εισπνεόμενης θεραπείας στην αντιμετώπιση του Καρκίνου του Πνεύμονα

- Άμεση πρόσβαση στο όργανο-στόχο (Πνεύμονας 80-100m2 επιφάνεια)
- Χορήγηση μικρότερης δόσης θεραπευτικού φαρμάκου
- Λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με την συστηματική χορήγηση
- Λιγότερο εχθρικό περιβάλλον για τα σκευάσματα των φαρμάκων (σε σχέση με άλλα συστήματα όπως το ανώτερο γαστρεντερικό π.χ όξινο pH)





Feasibility and Safety of Targeted Cisplatin Delivery to a Select Lung Lobe in Dogs via the AeroProbe® Intracorporeal Nebulization Catheter

KIM SELTING et al.

JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY
Volume 21, Number 3, 2008

Τα πλεονεκτήματα της εισπνεόμενης θεραπείας στην αντιμετώπιση του Καρκίνου του Πνεύμονα

Δεν προκαλεί:

- Συστηματικές παρενέργειες σε τέτοια έκταση όπως με την παρεντερική χορήγηση
- Τη δυσφορία των ενέσεων
- Τις παρενέργειες που είναι κοινές στα i.v. χορηγούμενα φάρμακα (θρομβοφλεβίτιδα, νέκρωση δέρματος π.χ Δοξορουβικίνη)

Πρόκληση Λιγότερων Παρενεργειών

	Dose level 1 (6 mg/m²), n = 28	Dose level 2 (7.5 mg/m²), n = 8
	Grade 3-4	Grade 3-4
	n (%)	n (%)
Any events	21 (75.0)	7 (87.5)
Nonhematologic adverse event		
Fatigue	2 (7.1)	0 (0.0)
Nausea	1 (3.6)	0 (0.0)
Constipation	1 (3.6)	1 (12.5)
Diarrhea	1 (3.6)	0 (0.0)
Cough	1 (3.6)	0 (0.0)
Vomiting	2 (7.1)	0 (0.0)
Neuropathy	2 (7.1)	0 (0.0)
Sensory		
Hyponatremia	0 (0.0)	2 (25.0)
Dehydration	1 (3.6)	0 (0.0)
Neuropathy	1 (3.6)	0 (0.0)
Hematologic adverse event		
Neutropenia	12 (42.9)	6 (75.0)
Leucopenia	4 (14.3)	1 (12.5)

Phase I/II Study of Inhaled Doxorubicin Combined with Platinum-Based Therapy for Advanced Non–Small Cell Lung Cancer

Gregory A. Otterson, Miguel A. Villalona-Calero, William Hicks, et al.

Clin Cancer Res 2010;16:2466-2473. Published OnlineFirst April 14, 2010.

Feasibility and effectiveness of inhaled carboplatin in NSCLC patients

Paul Zarogoulidis · Eliada Eleftheriadou · Iordanis Sapardanis · Vasiliki Zarogoulidou · Heliei Lithoxopoulou · Theodoros Kontakiotis · Nikolaos Karamanos · George Zachariadis · Maria Mabroudi · Athanasios Zisimopoulos · Konstantinos Zarogoulidis

Invest New Drugs

DOI 10.1007/s10637-011-9751-8

Σημαντικά εμπόδια στην εισπνεόμενη χορήγηση των φαρμάκων στον πνεύμονα

ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ :

- Ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να ανεχθεί μεγάλες συγκεντρώσεις υγρού ή σκόνης στους πνεύμονες
- Τα σωματίδια πρέπει να είναι κατασκευασμένα σε μία κλίμακα από 1-5 μικρά για να μπορούν να διαπεράσουν τη μύτη και τον οροφάρυγγα

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ :

- Για να σχηματίσουν σωματίδια ενός αναπνεύσιμου μεγέθους, οι περισσότεροι εκνεφωτές και εισπνευστήρες χρησιμοποιούν πεπιεσμένο αέρα, προωθητικό, θερμότητα ή υπερήχους Μερικές από αυτές τις συσκευές παρουσιάζουν δυσκολία στη χρήση τους
- Δυσκολία στη κατασκευή ουσιών σε αυτό το μέγεθος

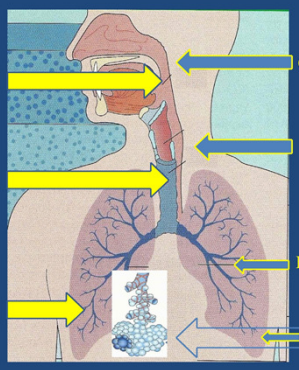
Είδη Μηχανισμών Εναπόθεσης: Ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει την εναπόθεση είναι η διάμετρος του σωματιδίου

- **Επίδραση της αδράνειας για μεγάλου μεγέθους σωματίδια, υψηλή ταχύτητα**
- **Καθίζηση για μικρότερου μεγέθους σωματίδια, πιο χαμηλή ταχύτητα**
- **Διάχυση Brown για ακόμη μικρότερα σωματίδια, η χαμηλότερη ταχύτητα**
- **Σωματίδια > 10microns είτε θα παραμείνουν στην κοιλότητα του στόματος είτε θα απομακρυνθούν με το βήχα και με την βλεννοκροσσωτή κάθαρση**
- **Σωματίδια 0,5-5microns θα εναποτεθούν μέσω καθίζησης ή πρόσκρουσης**
- **Τα σωματίδια <1 μm θα φύγουν δια της εκπνοής (φαινόμενο Brown)**

>10μm high solubility

=5-10μm Intermediate solubility

<5μm low Solubility solubility



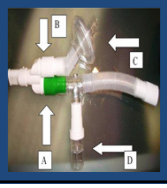
Οι τρεις τρέχουσες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την χορήγηση του φαρμάκου στους πνεύμονες

ΕΙΣΠΝΟΗ

Ο ασθενής εισπνέει το Φαρμακο μέσω:
Ρινικού σπρει
MDI ή DPI
Νεφελοποιητή με μάσκα/επιστόμιο

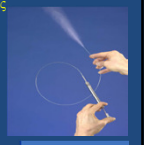
ΕΝΣΤΑΛΑΞΗ

Ο Κλινικός ιατρός χορηγεί το φάρμακο σε υγρή μορφή (bolus droplet)



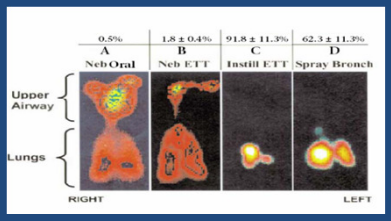
ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ (ΨΕΚΑΣΜΟΣ)

Η χορήγηση της αεροζόλης γίνεται με βρογχοσκόπηση μέσω ενός σωλήνα ΕΤ όπου υψηλή συγκέντωση στοχεύει στον πνεύμονα ή στον όγκο απευθείας



PENNCENTURY®
www.penncentury.com

Συνολικό κλάσμα εναπόθεσης στον πνεύμονα, όπως αποτυπώνεται με γ σπινθηρογραφία



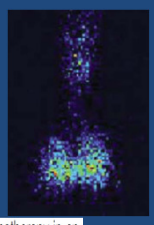
Deposition and expression of aerosolized rAAV vectors in the lungs of Rhesus macaques.
Beck SE, et al.
Molecular Therapy, 2002 Oct;6(4):546-54.

(Το διάγραμμα απεικονίζει τη σύγκριση της χορήγησης των φορέων γονιδιακής θεραπείας από του στόματος με νεφελοποιητή, με την υγρή ενστάλλαξη Bolus, και την χορήγηση αεροζόλης Penn-Century Microsprayer ® αεροζόλης).

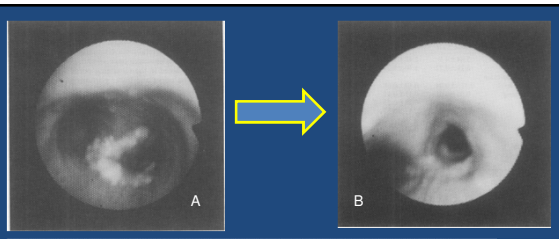
Παραδείγματα: χορήγηση χημειοθεραπείας σε μοντέλο ποντικού με καρκίνου του πνεύμονα

Σπινθηρογραφική απεικόνιση μετά από τη χορήγηση αερολύματος γεμσιταμπίνης με Penn-Century Microsprayer ®
.

Η συγκέντρωση στον πνεύμονα του αερολύματος χημειοθεραπείας ήταν 50 φορές υψηλότερη (!) από την I.V. χορήγηση –ενώ χρησιμοποιήθηκε λιγότερο από το ήμισυ της τυπικής I.V. δόσης, και με σημαντική υποχώρηση του όγκου, χωρίς πνευμονική τοξικότητα.



Aerosol delivery of chemotherapy in an orthotopic model of lung cancer
F. Gagnadoux
Eur Respir J 2005; 26: 657–661
DOI: 10.1183/09031936.05.00017305



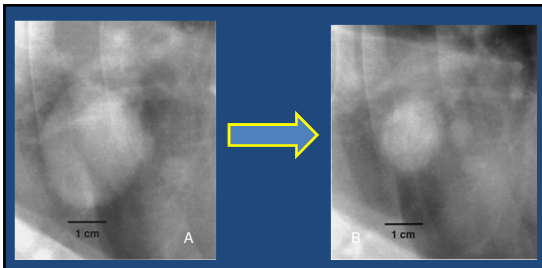
Further study of nebulisation chemotherapy, a new chemotherapeutic method in the treatment of lung carcinomas: fundamental and clinical

T. Tatsumura[1], S. Koyama[2], M. Tsujimoto[2], M. Kitagawa[3] & S. Kagamimori[4]

Department of [1]Emergency and [2]Surgery; [3]Department of Pathology, and [4]Department of Community Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, School of Medicine, Toyama 930-01, Japan.

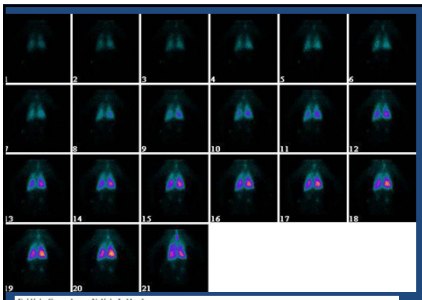
Br. J. Cancer (1993), **68**, 1146–1149

A) Πλακώδες καρκίνωμα
B) Ανταπόκριση μετά από 10.000MG 5-FU (χορήγηση με νεφελοποιητή)



Inhalation Chemotherapy for Macroscopic Primary or Metastatic Lung Tumors: Proof of Principle Using Dogs with Spontaneously Occurring Tumors as a Model
Elizabeth Hershey et al. *Vol. 5, 2653–2659, September 1999*

Paclitaxel/Doxorubicin A. before treatment, B. After treatment



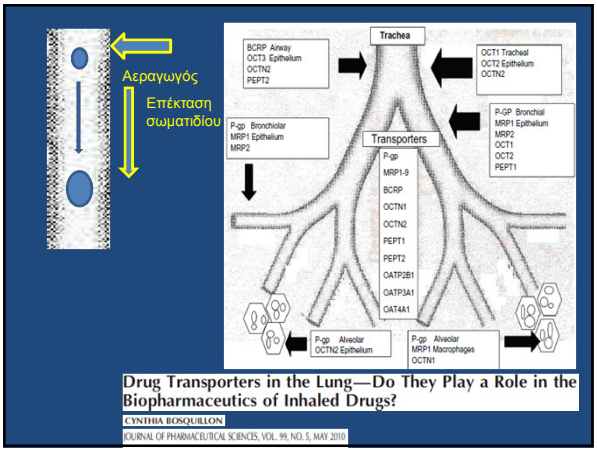
Frédéric Gagnadoux · Valérie Leblond
Laurent Vecellio · José Hureaux · Alain Le Pape
Michèle Boisdron-Celle · Jérome Monthara
Caroline Majoral · Joseph Fournier · Thierry Urban
Patrice Diot · Jean-Louis Racineux · Etienne Lemarié

Gemcitabine aerosol: in vitro antitumor activity and deposition imaging for preclinical safety assessment in baboons

Cancer Chemother Pharmacol (2006) 58: 237–244
DOI 10.1007/s00280-005-0146-9

Το Περιβάλλον των Αεραγωγών

- Υγρασία (επέκταση των μορίων μέχρι 50%, ανάλογα με τη σύνθεση; Λιπόφιλο/Υδρόφιλο)
- Διάμετρος του αεραγωγού (πρωτοβάθμιες / δευτεροβάθμιες ροές)
- Ύπαρξη και άλλης συνοδής πνευμονικής πάθησης (Άσθμα, ΧΑΠ)
- Μεταφορείς ⟹ Διαφορετικοί μεταφορείς για διαφορετικά μέρη των αεραγωγών
- Βρογχικές αρτηρίες, λεμφική κυκλοφορία



Αμυντικοί μηχανισμοί του αναπνευστικού

- Κυψελιδικά Μακροφάγα
- Βήχας
- Βλέννη
- Χτύπημα των βλεφαρίδων του βλεννοκροσσωτού επιθηλίου
- Επιφανειοδραστικός Παράγοντας

Περιορισμοί της εισπνεόμενης χημειοθεραπείας ως αερόλυμα

- **Δυσκολία στην ποσοτικοποίηση της δόσης**
- **Υψηλή απώλεια δείγματος**
- **Δεν μπορεί να κατευθυνθεί προς ένα ειδικό στόχο στον πνεύμονα**
- **Χαμηλή συγκέντρωση δόσης**
- **Υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για τους εργαζόμενους στο εργαστήριο να εκτεθούν σε αέριους ρύπους**

Αριθμός των μελετών που δημοσιεύτηκαν (*IN VITRO/IN VIVO*)

- Καρμποπλατίνη (1), Carboplatin, Carbo
- 5- Φθοριοουρακίλη (6),5-FU, Fluoracil
- Πακλιταξέλη (6), Paclitaxel, PTX
- Σισπλατίνη (6), Cisplatin, CIS
- Γεμσιταβίνη (6), Gemcitabine, GEM
- Δοξορουβικίνη (5), Doxorubicin, DOX

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

•Karnofsky performance status ≥80

•Στάδιο II,IIIA,IV

•Επαρκές πνευμονικό αποθεματικό >50% της ηλικίας / ύψος του προβλεπόμενου σύμφωνα με την ERS / ATS όπως καθορίζεται από (FEV1, FVC, DLCO, 6MWT)

•Ο κορεσμός του οξυγόνου σε ηρεμία πρέπει να είναι ≥ 90%

•Ο κορεσμός του οξυγόνου σε δραστηριότητα πρέπει να είναι ≥ 85%

•Η διάμεση διάμετρος του όγκου πρέπει να είναι μεταξύ 3-5 cm

•Εργαστηριακές τιμές που να επιτρέπουν την χορήγηση χημειοθεραπείας (νεφρική λειτουργία, ηπατικά ένζυμα και αιματολογικές εξετάσεις)

Προετοιμασία για την εισπνεόμενη χημειοθεραπεία

- Βρογχοδιαστολή
- Εισπνεόμενα κορτικοστεροϊδή
- N-Ακετυλοκυστεΐνη

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

•Ατελεκτασία ή υπεζωκοτική συλλογή

•Πρόσφατα υποβληθής σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία (chemo naïve patients)

•Ακτινοθεραπεία σε μεγάλο πεδίο

•Ασταθής ή σοβαρή ιατρική συνοδή πάθηση (π.χ. πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου και σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας)

•Οι ασθενείς που δεν πρέπει ταυτόχρονα να λαμβάνουν ακτινοθεραπεία στους πνεύμονες, ή ανοσοθεραπεία ή άλλους υπό δοκιμή παράγοντες, προ της μελέτης.

•Γνωστή νόσο του κολλαγόνου

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

- Αξονική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας, Κριτήρια RECIST έκδοση 1.1
- Σκαν αερισμού/αιμάτωσης
- Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
- Αναπνευστικά Τέστ
- Βίαια εκπνεόμενος όγκος (***FVC***)
- Βίαια εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο μετά από μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια(***FEV1***)
- Τέστ των 6 Λεπτών (***6MIN***)
- Φίλτρο υψηλής απορρόφησης (HEPA)

ΣΥΣΤΗΜΑ HEPA

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ (συνέχεια)

- Διάχυση (***DLCO***)
- Συνεστιακή Μικροσκοπία Σάρωσης Λέιζερ (***CLSM***)
- Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο (***TEM***)
- Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων (***TNF***)
- Υψηλής Απόδοσης Υγρή Χρωματογραφία (***HPLC***)

Μέτρα Προστασίας ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

- **Κάλυπτρο**
- **Υψηλής απόδοσης σύστημα για την αξιολόγηση των σωματιδίων, 'High-Efficient Particulate Assesing System (HEPA)'**
- **Πλέξιγκλας θάλαμος**
- **Σφραγισμένος πλαστικός κλωβός**
- **Προστατευτική ενδυμασία**

Ανεπιθύμητες Παρενέργειες

DOX - Περιβρογχική Φλεγμονή
->20% Πτώση στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας
- Καρδιακή τοξικότητα
- Κυψελιδική Αιμορραγία
-Βήχας
-Βρογχίτιδα

Carbo -Διαλείπων πυρετός (3 ημέρες) εξαρτώμενος από τη δοσολογία

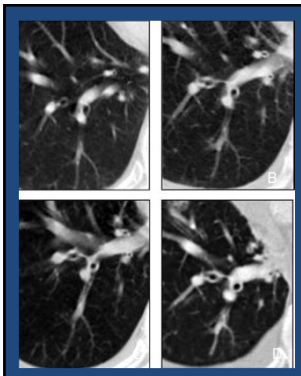
Ανεπιθύμητες Ενέργειες

PTX - Νευρολογική Τοξικότητα
- Απώλεια Βάρους

CIS - Πνευμονίτιδα,
- Ινωτικές Αλλοιώσεις
- Έμετος
- Βραγχος Φωνής

GEM - Οξεία Πνευμονική Βλάβη
- Πνευμονικό οίδημα
- Βρογχόσπασμος

9-NC - Βρογχίτιδα
- Φαρυγγίτιδα
- Βήχας



Μελέτη φάσης Ι με τη χορήγηση Εισπνεόμενης SLIT Σισπλατίνης για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του πενυμονα.
Bart P.H.Wittgen et al. Clin Cancer Res 2007;13(8) April 15, 2007

Α) Πάχυνση των βρογχικών τοιχωμάτων μετά τη θεραπεία σε ασθενή κατά την έναρξη της θεραπείας, Β) μετά από δύο κύκλους, Γ) μετά την τελευταία θεραπεία του τρίτου κύκλου, και Δ) 1 μήνα μετά το τέλος της μελέτης.

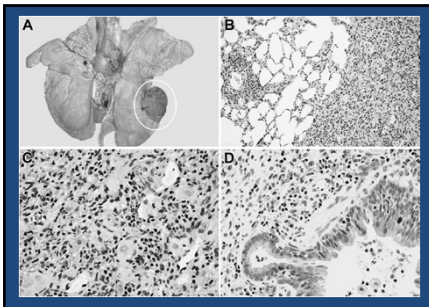


FIG. 1. Changes seen on gross and microscopic pathology for dogs treated with escalating doses of inhaled CDDP over 8 weeks include consolidation of targeted area (A), and histologic evidence of alveolar inflammatory infiltrates (B,C) and bronchial/bronchiolar hyperplasia (D).

Feasibility and Safety of Targeted Cisplatin Delivery to a Select Lung Lobe in Dogs via the AeroProbe® Intracorporeal Nebulization Catheter

KIM SELTING et al. JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY

Συμπεράσματα

- Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να αποδεικνύουν την ασφάλεια αυτού του τρόπου θεραπείας
- Ποιά η θέση της στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα
- Χρειάζονται καινούργια μόρια/ουσίες που να αποδίδουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις φαρμάκου με μικρότερη ποσότητα χορήγησης
- Τα συστήματα απόδοσης του φαρμάκου χρειάζονται να βελτιωθούν (ενεργή μεταφορά μεσω σύνδεσης αντιγόνο-αντίσωμα)

Σας Ευχαριστώ