

ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
“ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ”

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ II ΛΙΠΟΠΛΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ
ΓΕΜΣΙΤΑΜΠΙΝΗ ΩΣ 2^{ΗΣ} ΓΡΑΜΜΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Κωνσταντίνος Καλτσάς

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Καθηγητής Πνευμονολογίας ΔΠΘ Μάριος Φρουδαράκης

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Επιδημιολογικά στοιχεία

- Συχνότερη μορφή κακοήθειας στους άνδρες
- 3^η συχνότερη στις γυναίκες
- 1,590,000 θάνατοι κατ' έτος παγκοσμίως

(WHO-Cancer. Fact Sheet No297-2015)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Κάπνισμα: -80% των περιπτώσεων σε άνδρες
-τουλάχιστον 50% των περιπτώσεων σε γυναίκες
(Jemal et al.,CA Cancer J Clin-2011)
- Αμίαντος
- Αρσενικό
- Ραδόνιο
- Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες
(Spitz et al.,Cancer of the lung-2006)

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

- Μικροκυτταρικός καρκίνος ($\approx 15\%$)
- Μη μικροκυτταρικός καρκίνος ($\approx 85\%$)
 - Αδενοκαρκίνωμα
 - Πλακώδες
 - Μεγαλοκυτταρικό

(Rivera et al.,Chest-2013)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα
(βήχας, δύσπνοια, θωρακικό άλγος, αιμόπτυση)
 - Συμπτωματολογία λόγω τοπικής επέκτασης
(βράγχος φωνής, δυσφαγία, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας)
 - Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις
(σύνδρομο Cushing, υπερασβεστιαμία, SIADH)
 - Συστηματικές εκδηλώσεις
(πυρετός, κακουχία, απώλεια βάρους)
- ✓ Σε 6-12% τυχαίο απεικονιστικό εύρημα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς

(Koyi et al, Lung Cancer-2002)

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

✓ Βασίζεται στο σύστημα TNM:

-T: tumour (T₁→₄)

-N: node (N₀→₂)

-M: metastasis (M₀→₁)

Στάδιο	TNM
IA	T1αN0M0/ T1βN0M0
IB	T2αN0M0
IIA	T2βN0M0/ T1αN1M0/ T1βN1M0/ T2αN1M0
IIB	T2βN1M0/ T3N0M0
IIIA	T1N2M0/ T2N2M0/ T3N1M0/ T3N2M0/ T4N0M0/ T4N1M0
IIIB	T1N3M0/ T2N3M0/ T3N3M0/ T4N2M0/ T4N3M0
IV	Οποιοδήποτε T- οποιοδήποτε N- M1α/ M1β

ΘΕΡΑΠΕΙΑ NSCLC

- Χειρουργική εξαίρεση: θεραπεία εκλογής σε στάδια I, II ή και IIIA
- Μετεγχειρητική (adjuvant) χημειοθεραπεία συνιστάται σε νόσους σταδίου II και IIIA
- Σε μη εξαιρεσίμη νόσο IIIB: θεραπεία εκλογής η σύγχρονη ή εναλλακτικά διαδοχική χημειο- και ακτινοθεραπεία
- Σε μεταστατική νόσο (στάδιο IV) : παρηγορητική χημειοθεραπεία
- Επι παρουσίας μετάλλαξης στον EGFR, συνιστάται η θεραπεία με TKI του EGFR
(βελτίωση ποιότητας ζωής και progression-free survival, όχι όμως και της συνολικής επιβίωσης)

(Thongprasert et al, J Thorac Oncol-2011; Mitsudomi et al, Lancet Oncol-2010 ; Maemondo et al, N Engl J Med-2010)

ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ

- Τυχαία ανακάλυψη των αντικαρκινικών της ιδιοτήτων τη δεκαετία του 1960

(Rosenberg et al., Nature-1969)

- Πρώτο εγκεκριμένο πλατινούχο χημειοθεραπευτικό σκέυασμα (1978)

(Hill & Speer, Anticancer Res-1982)

- Ένδειξη σε >50% των κακοηθειών

(Kelland, Nat Rev Cancer-2007)

- Κυτταροτοξικό φάρμακο: αναστολή σύνθεσης DNA και επαγωγή κυτταρικής απόπτωσης

(Dasari & Bernard Tchounwou, Eur J Pharmacol-2014)

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΠΛΑΤΙΝΟΥΧΟΥ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

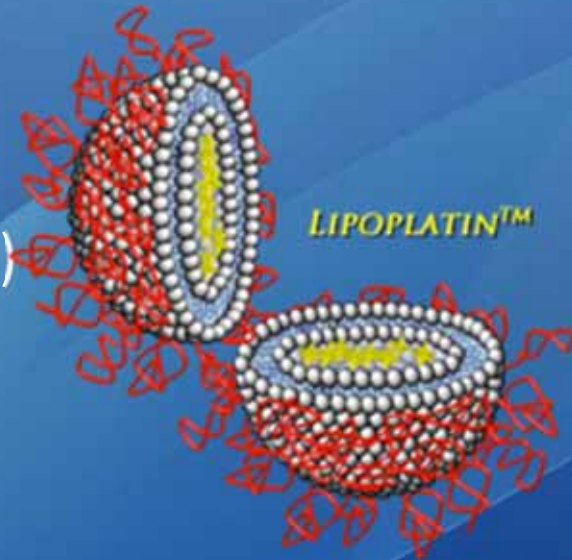
- ✓ Κύριος μηχανισμός: ο θάνατος μέσω απόπτωσης των κυττάρων των αντίστοιχων ιστών
- ✓ Κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Ηπατοτοξικότητα
 - Καρδιοτοξικότητα
 - Νευροτοξικότητα
 - Ωτοτοξικότητα
 - Μυελοτοξικότητα
 - Νεφροτοξικότητα
 - Εμετογόνος δράση

(Hanigan & Devarajan, Cancer Therapy-2003)

- ✓ Επιπλέον πρόβλημα η ανάπτυξη ανθεκτικότητας με κλωνική ανάπτυξη χημειοανθεκτικών κυττάρων

ΛΙΠΟΠΛΑΤΙΝΗ

- Σισπλατίνη εγκλωπωμένη μέσα σε λιποσωμιακά νανοσωματίδια διαμέτρου 110 nm
- Συστατικά:
 - DPPG (διπαλμιτουλ-φωσφατιδυλγλυκερόλη)
 - SPC-3 (φωσφατιδυλχολίνη σόγιας)
 - mPEG₂₀₀₀-DSPE
- Αναλογία σισπλατίνης/λιπιδίων $\approx 1/10$



ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΛΙΠΟΠΛΑΤΙΝΗΣ

- Αυξημένος χρόνος ημίσειας ζωής (60-114 ώρες έναντι <6 ωρών της κλασικής σισπλατίνης)
(Stathopoulos et al., Oncology Rep-2005)
- Αποφυγή ανίχνευσης από μακροφάγα
(Boulikas, Expert Opin Investig Drugs-2009)
- Εκλεκτική εναπόθεση στις εστίες του όγκου(πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς) λόγω:
 - Διαταραγμένου νεοαγγειακού δικτύου → αυξημένη διαπερατότητα
(Maeda, Adv Enzyme Regul-2001)
 - Αυξημένης τάσης πρόσληψης από το καρκινικό κύτταρο
(Boulikas, Cancer Ther – 2007)
 - Μικρού μεγέθους το οποίο ευνοεί παθητική εξαγγείωση
(Boulikas, Cancer Ther – 2007)
- ✓ Επίτευξη 10-50 φορές υψηλότερων επιπέδων πλατίνας στους κακοήθεις ιστούς
(Boulikas et al., Anticancer Res- 2005)

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΛΙΠΟΠΛΑΤΙΝΗΣ

- Σύνδεση με μακρομόρια εντός κακοήθων ιστών/ Απλή παγίδευση στους υγιείς ιστούς

(Boulikas et al., Anticancer Res- 2005)

- Παρεμπόδιση νεοαγγειογένεσης μέσω απόπτωσης ενδοθηλιακών κυττάρων καρκινικού αγγειακού δικτύου

(Boulikas, Cancer Ther – 2007)

- Είσοδος στα καρκινικά κύτταρα μέσω φαγοκυττάρωσης ή σύντηξης της κυτταρικής μεμβράνης → παράκαμψη των ελαττωμένων μεταφορέων χαλκού/ σισπλατίνης (Ctr1)

(Lin et al., Mol Pharmacol-2002 ; Boulikas, Cancer Ther – 2007)

ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΛΙΠΟΠΛΑΤΙΝΗΣ

- Προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν απουσία καταστολής μυελού και νεφροτοξικότητας

(Marr et al., Am J Vet Res-2004; Devarajan et al.,Anticancer Res-2004)

- Ηπιότατη νεφροτοξικότητα κατά την κλιμάκωση της δόσης σε μελέτες φάσης I , καθώς και σε μελέτες φάσης II

(Froudarakis et al., Cancer-2008; Stathopoulos et al., Oncol Rep-2005; Koukourakis et al.,- Int Journ Rad Oncol Biol Phys-2009, Farhat et al., Clin Breast Cancer-2011;Ravaioli et al.,J Chemother- 2009)

- Σε μελέτες φάσης III: Παρεμφερής αποτελεσματικότητα έναντι της σισπλατίνης- Σημαντικά ηπιότερη νεφροτοξικότητα- εξασθένιση- ναυτία /έμετοι

(Stathopoulos et al., Annals of Oncology-2010;Jehn et al., Anticancer Res-2008; Stathopoulos et al., Cancer Chemother Pharmacol-2011)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

✓ Ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του χημειοθεραπευτικού συνδυασμού λιποπλατίνης και γεμισιταμπίνης ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε ασθενείς με ανθεκτικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC

✓ Συγκεκριμένα:

Πρωτογενή καταληκτικά σημεία:

- Προσδιορισμός ποσοστού απάντησης (RR)
- Προσδιορισμός τοξικότητας της θεραπείας

Δευτερογενή καταληκτικά σημεία:

- Προσδιορισμός συνολικής επιβίωσης (OS)
- Προσδιορισμός χρόνου μέχρι πρόοδο νόσου (TTP)

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ:

- Ηλικία > 18 ετών
- Ιστοπαθολογική ή κυτταρολογική επιβεβαίωση NSCLC
- Στάδιο νόσου IIIB ή IV κατά Mountain (Mountain, Chest-1997)
- Προγηθείσα χημειοθεραπεία με πρόοδο νόσου
- PS: 0-2 κατά WHO
- Απουσία ή σταθερές εγκεφαλικές μεταστάσεις
- Επαρκής λειτουργία μυελού οστών (Απόλυτος αριθμός περιφερικών κοκκιοκυττάρων >2,000 /mm³ και αιμοπεταλίων >100,000 / mm³)
- Επαρκής ηπατική λειτουργία (Χολερυθρίνη ≤1,5 mg/dl και SGOT/SGPT ≤4 φορές x τη μέγιστη φυσιολογική τιμή)
- Επαρκής νεφρική λειτουργία (Κρεατινίνη ορού ≤1,5 mg/dl)
- Προσδόκιμο επιβίωσης > 3 μηνών
- Κατανόηση- υπογραφή εντύπου συγκατάθεσης

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ:

- $PS \geq 3$
- Παρουσία άλλου νεοπλασματος
- Πρόσφατη μείζων χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία (νωρίτερα των 4 εβδομάδων)
- Υποσιτισμός
- Εγκυμοσύνη ή θηλασμός
- Ενεργός καρδιακή νόσος, ΟΕΜ, ΣΚΑ
- HBV, HCV, HIV
- Υποκείμενη ανοσοανεπάρκεια
- Άνοια ή διαταραγμένη νοητική κατάσταση

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

- Χορήγηση 1000 mg/ m² γεμισταμπίνης + 120 mg/ m² λιποπλατίνης (MTD της προηγούμενης κλινικής μελέτης φάσης I) τις ημέρες D1 και D8 ενός 21 ημερών κύκλου

(Froudarakis et al., Cancer- 2008)

- Χορήγηση 3 αρχικά κύκλων και επί ελέγχου της νόσου και ανεκτής τοξικότητας, ενός επιπλέον.

- Εκτίμηση απάντησης:

-CR: πλήρης απάντηση

-PR: μερική απάντηση

-SD: σταθερή νόσος

-PD: πρόοδος νόσου

- Καταγραφή τοξικοτήτων (κατά WHO Toxicity Scale)
- Προσδιορισμός OS και TTP

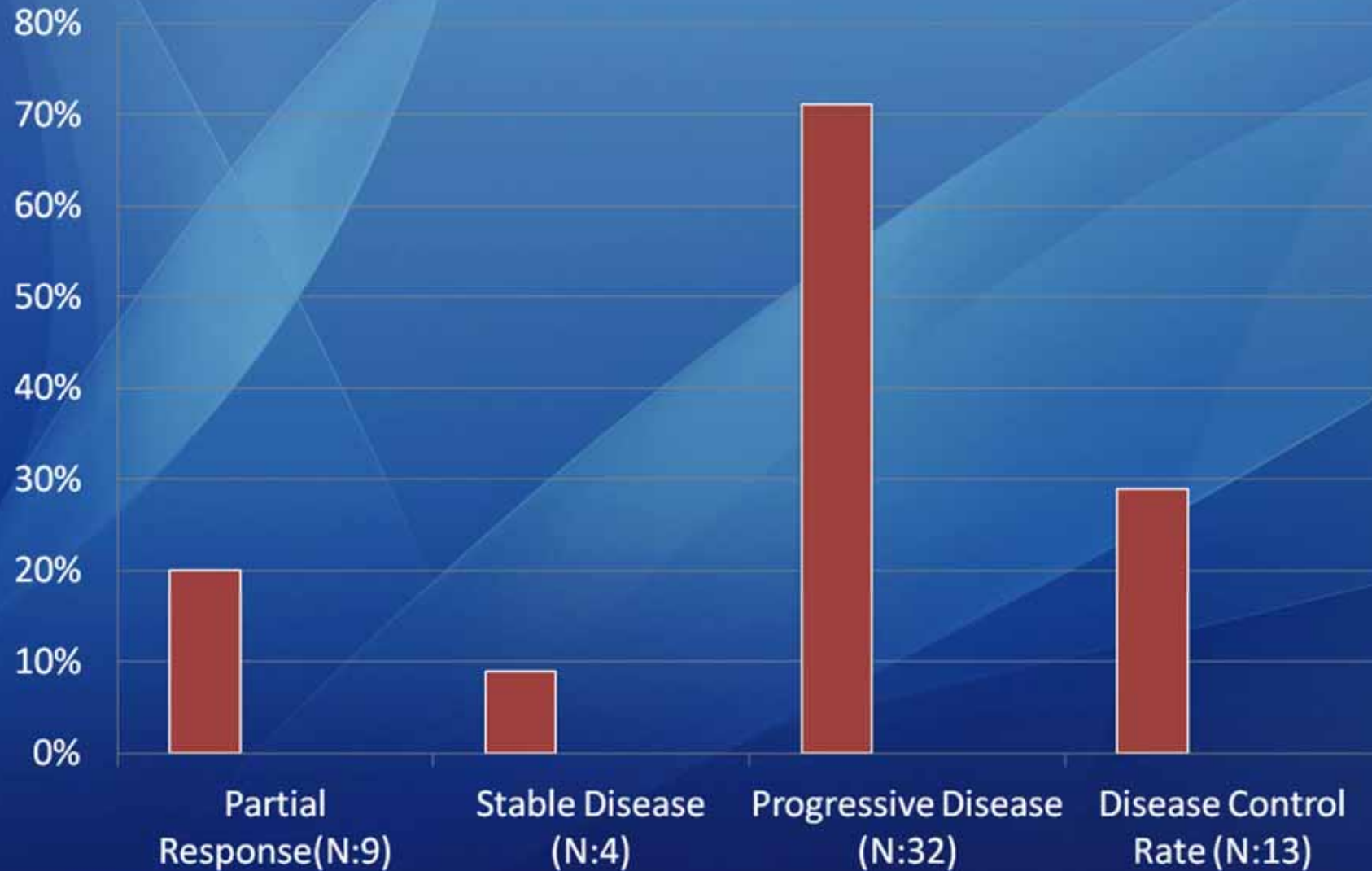
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά ασθενών

ΑΣΘΕΝΕΙΣ	N: 45	%
ΦΥΛΟ		
Άνδρες	37	82,2
Γυναίκες	8	17,8
ΗΛΙΚΙΑ(Μέσος όρος-εύρος)	63,6 (41-89)	
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ		
Αδενοκαρκίνωμα	16	35,6
Πλακώδες	23	51,1
NSCLC-NOS	6	13,3
ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ		
IIIB	8	17,8
IV	37	82,2
Performance Status		
0	17	38,6
1	23	52,3
2	4	9,1

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Απάντηση στη θεραπεία



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΤΥΠΟΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ	ΒΑΘΜΟΣ			
	Αριθμός ασθενών (%)			
	G1	G2	G3	G4
Πυρετός	6 (13,3)	8 (17,8)	9 (20)	-
Έμεση	-	17(37,8)	12(26,7)	3 (6,7)
Αλλεργία	2(4,4)	7(15,6)	-	1 (2,2)
Αναιμία	7(15,6)	13(28,9)	4(8,9)	-
Θρομβοπενία	10(22,2)	3(6,7)	4(8,9)	1(2,2)
Ουδετεροπενία	5(11,1)	7(15,6)	7(15,6)	3(6,7)
Νεφροτοξικότητα	8(17,8)	4(8,9)	1(2,2)	-

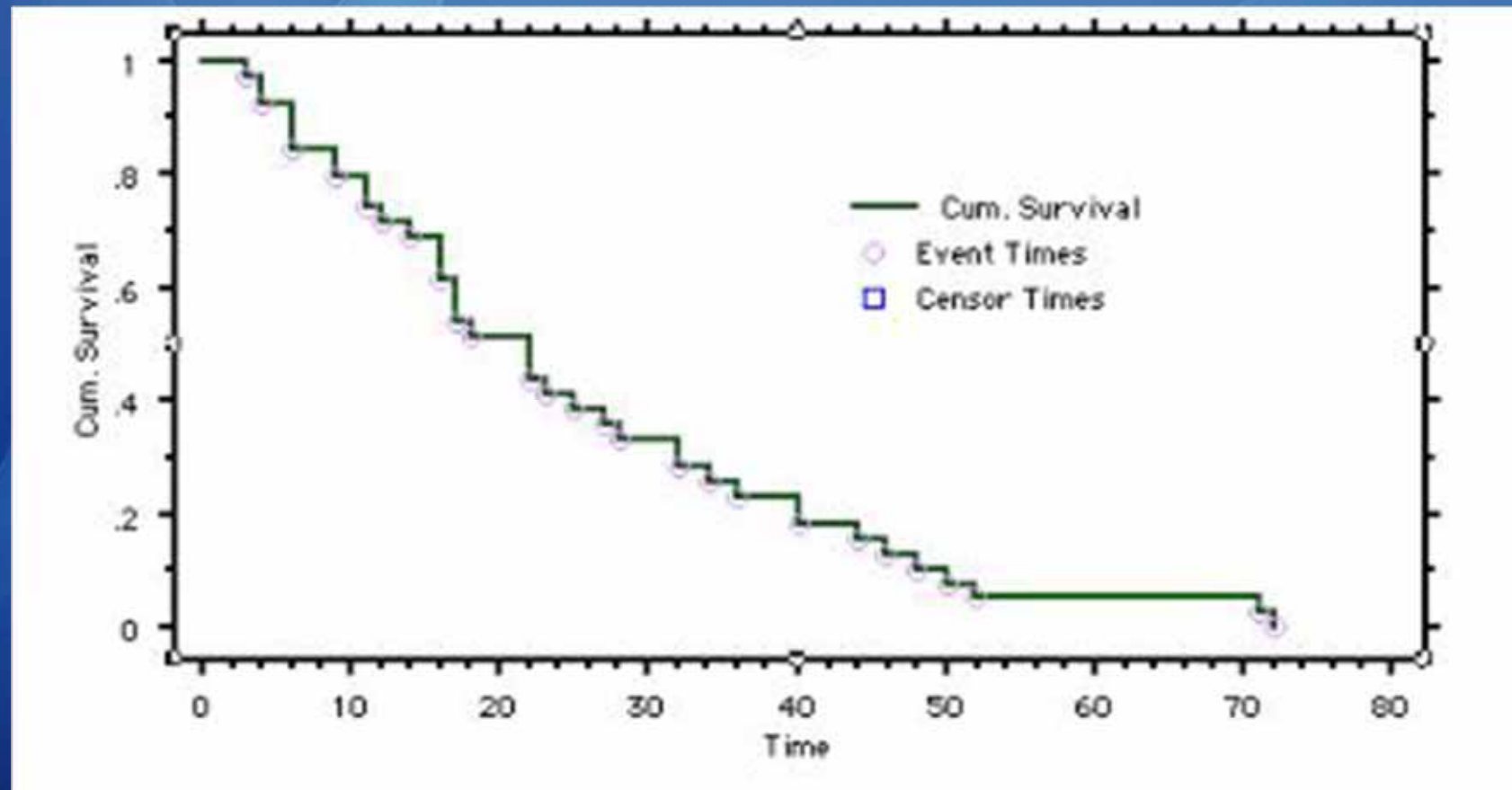
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ (διάμεσες τιμές)

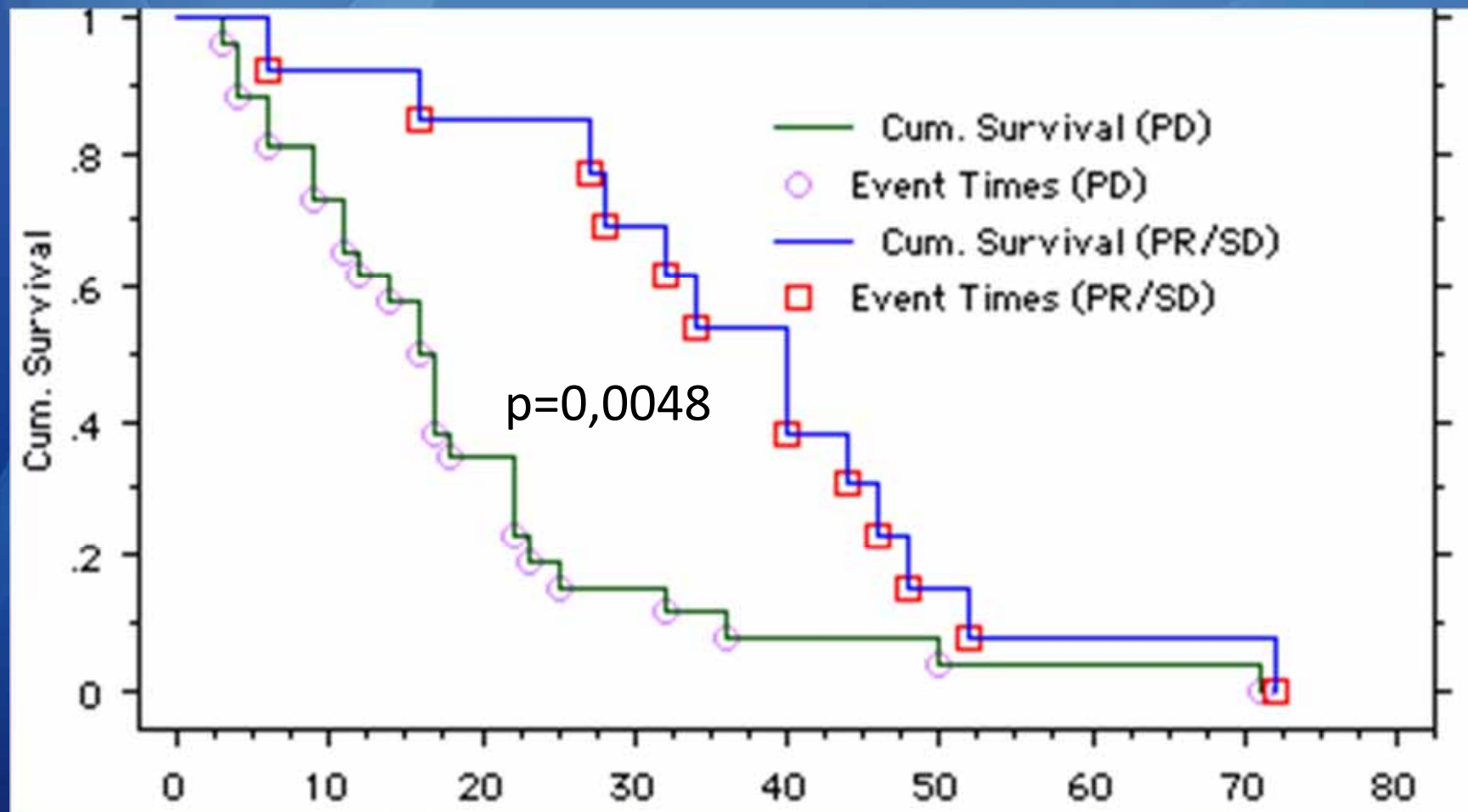
- Σύνολο ασθενών: 22 εβδομάδες
- Ασθενείς με PD : 16,5 εβδομάδες
- Ασθενείς με PR/SD : 40 εβδομάδες

❖ Το σύνολο των ασθενών έχει αποβιώσει τη δεδομένη στιγμή της στατιστικής ανάλυσης

ΚΑΜΠΥΛΗ ΚΑΡΛΑΝ-ΜΕΙΕΡ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ (ΟΣ)



ΚΑΜΠΥΛΗ ΚΑΡΛΑΝ-ΜΕΙΕΡ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

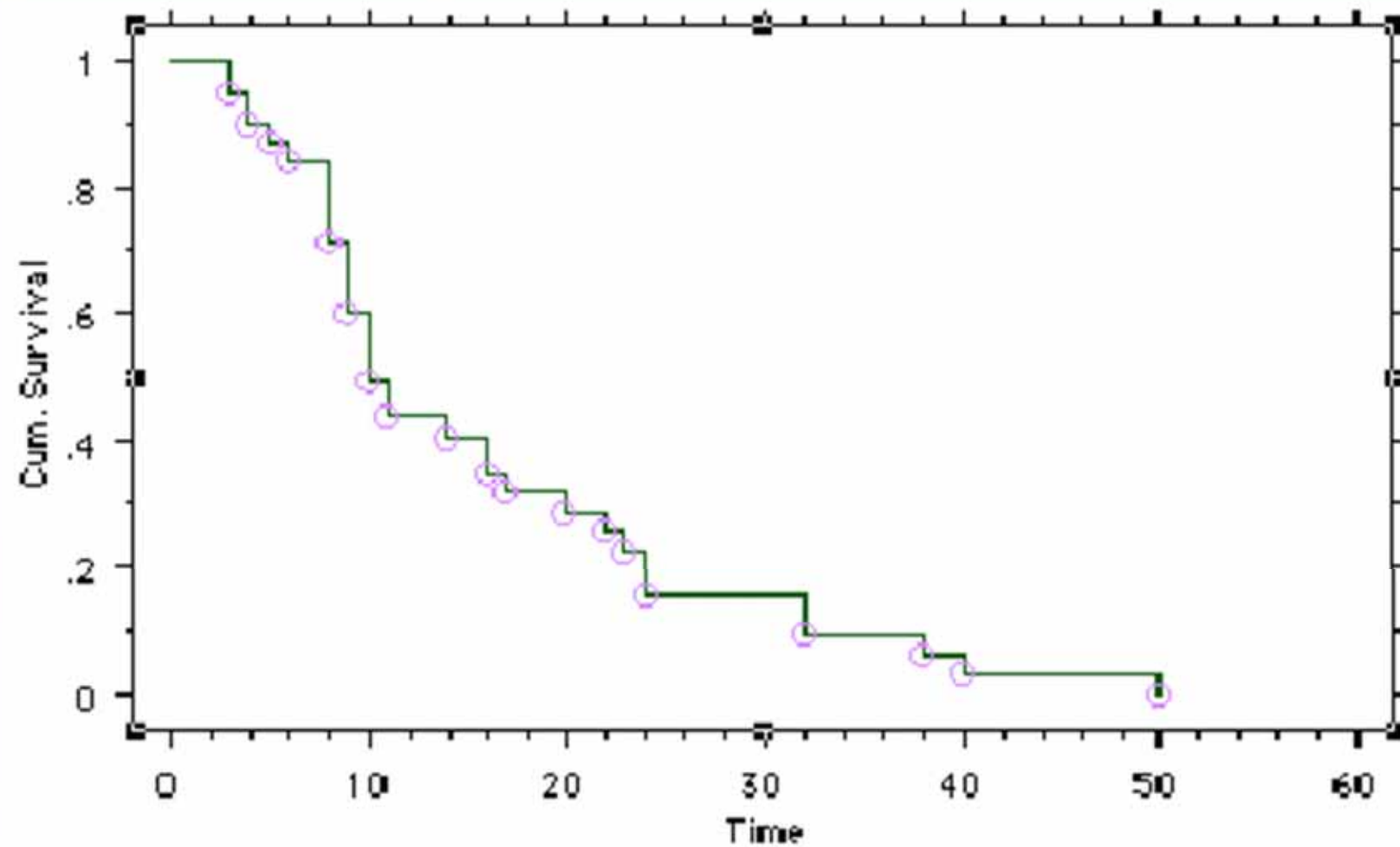


ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

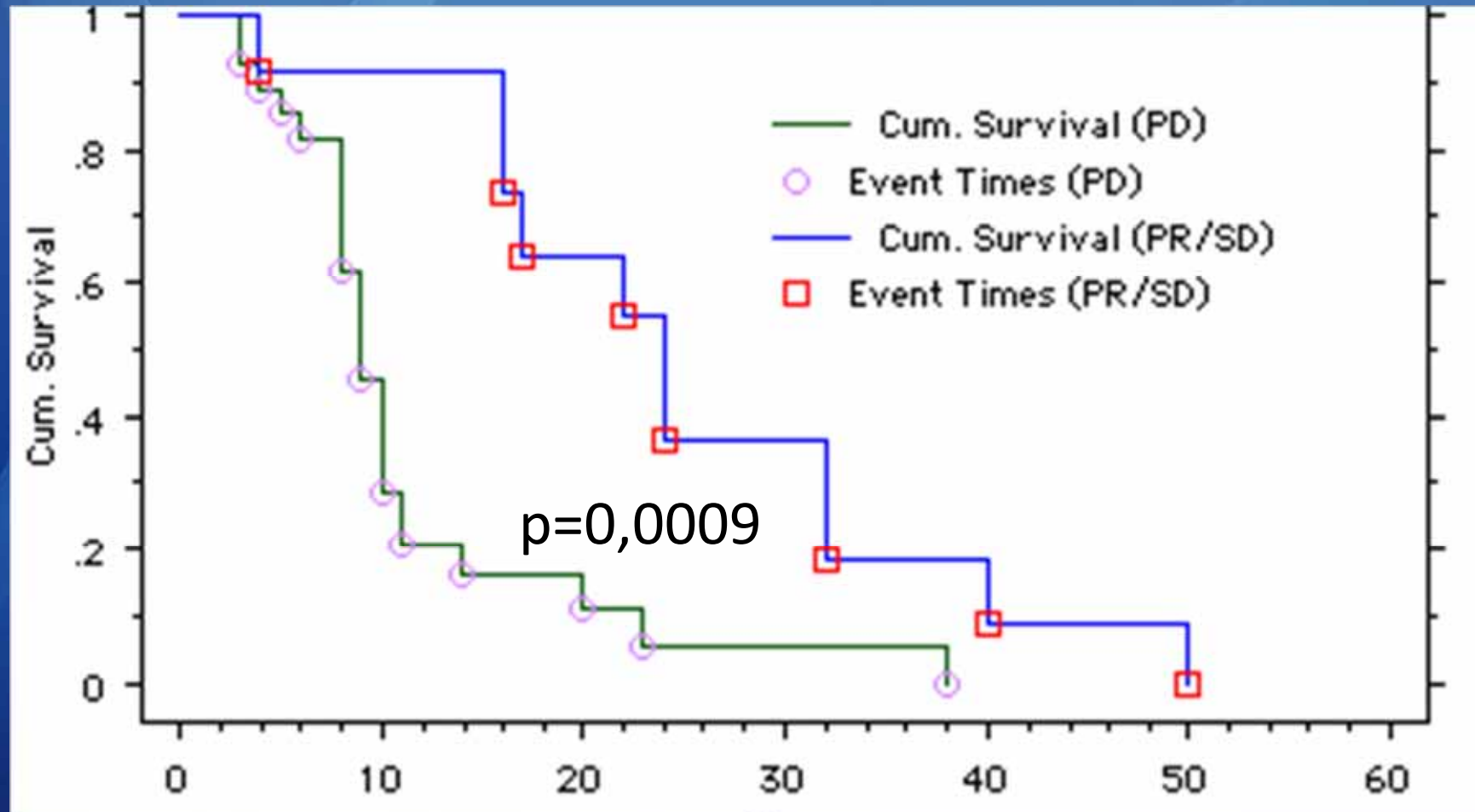
ΧΡΟΝΟΣ ΕΩΣ ΠΡΟΟΔΟ ΝΟΣΟΥ (διάμεσες τιμές)

- Σύνολο ασθενών : 10 εβδομάδες
- Ασθενείς με PD : 9 εβδομάδες
- Ασθενείς με PR/SD :23 εβδομάδες

ΚΑΜΠΥΛΗ ΚΑΡΛΑΝ-ΜΕΙΕΡ ΧΡΟΝΟΥ ΕΩΣ ΠΡΟΟΔΟ ΝΟΣΟΥ (TTP)



ΚΑΜΠΥΛΗ ΚΑΡΛΑΝ-ΜΕΙΕΡ ΧΡΟΝΟΥ ΕΩΣ ΠΡΟΟΔΟ ΝΟΣΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΑΝΤΗΣΗ



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Ικανοποιητική αποτελεσματικότητα
- ✓ Ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας
- ✓ Στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης και του TTP στους ασθενείς που εμφάνισαν έλεγχο της νόσου

Ο συνδυασμός λιποπλατίνης με γεμισιταμίνη μπορεί να αποτελέσει μια καλά ανεκτή και ασφαλή θεραπευτική επιλογή ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε ανθεκτικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC