



Российский
Онкологический
Научный
Центр им. Н. Н. Блохина



Группа молодых ученых общества
поддерживающей терапии в онкологии
(RASSC)

Особенности поддерживающей терапии пациентов с трижды-негативным раком молочной железы на фоне химиотерапии

КАЗАКОВ А.М.

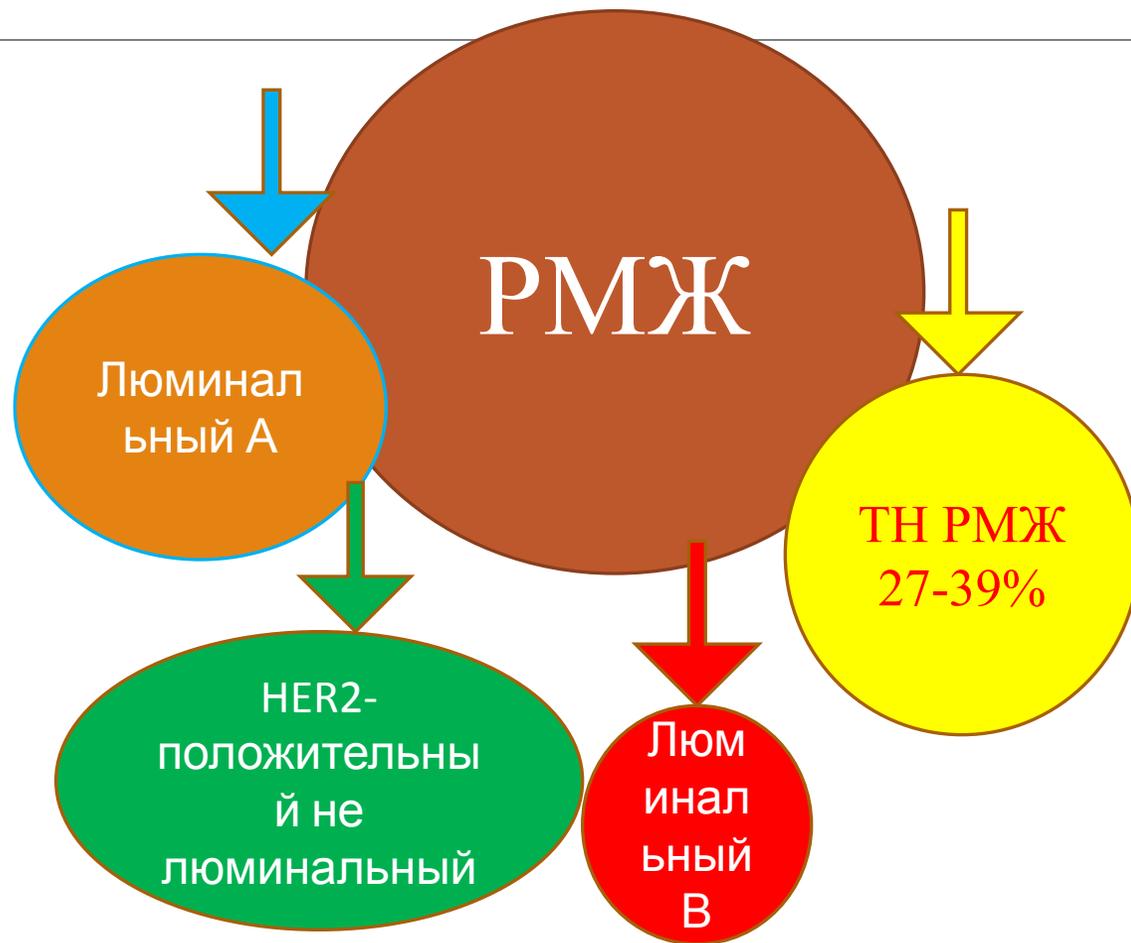
*ПРЕДСЕДАТЕЛЬ СЕКЦИИ «ГРУППА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ОБЩЕСТВА
ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (RASSC)»*

ФГБОУ ВО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

Трижды-негативный рак молочной железы

ТН РМЖ – большая группа, объединяющая варианты РМЖ при которых:

- Нет рецепторов эстрогенов
- Нет рецепторов прогестеронов
- Нет рецепторов HER2/neu



Трижды-негативный рак молочной железы

Для ТНР МЖ характерно:

- Агрессивное течение
- Молодой возраст заболевших (около 50% - моложе 50 лет)
- Преобладание висцерального метастазирования (легкие, головной мозг, реже кости и др.).
- Большая чувствительность к неoadъювантной терапии

Подтипы трижды-негативного рака молочной железы

Выделяют 7 подтипов ТН РМЖ

- .Базальноподобный 1 (BL1)
 - .Базальноподобный 2 (BL2)
 - .Иммуномодуляторный (IM)
 - .Мезенхимальный (M)
 - .Мезенхимальноподобный (MSL)
 - .Люминальный/андрогенорецепторный (LAR)
 - .Неклассифицируемый (UNS)
- Более чувствительны к цисплатину
- Возможность применения иммунотерапии (анти-PD-1)
- Чувствительны к ингибиторам PI3K
- Чувствителен к антагонистам андрогеновых рецепторов

Лечение трижды-негативного рака молочной железы

Химиотерапия, включающая схемы с антрациклинами и таксанами – традиционно считается наиболее эффективной, однако применяются и другие схемы.

Схемы неоадьювантной и адьювантной химиотерапии:

Dose-dense: применение цитостатических лекарств каждые две недели с постепенным добавлением медикаментов из группы таксанов по схеме 4 AC (Адриамицина и Цитоксана) + 4 Таксол (таксаны) с перерывом в 2 недели. Данная терапия проводится на протяжении 4 месяцев.

AC: доксорубин, 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в день 1, каждые 3 нед, 4 курса.

CMF (в/в): циклофосфамид 600 мг/м² + метотрексат 40 мг/м² + 5-фторурацил, 600 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 нед, 6 курсов.

ТС: доцетаксел 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 нед, 4 курса.

Лечение трижды-негативного рака молочной железы

Режимы химиотерапии метастатического и рецидивного РМЖ

Монорежимы:

- Антрациклины: Доксорубин, 60–75 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели или 20 мг/м² еженедельно.
- Эпирубин, 60–90 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели.

Комбинированные режимы:

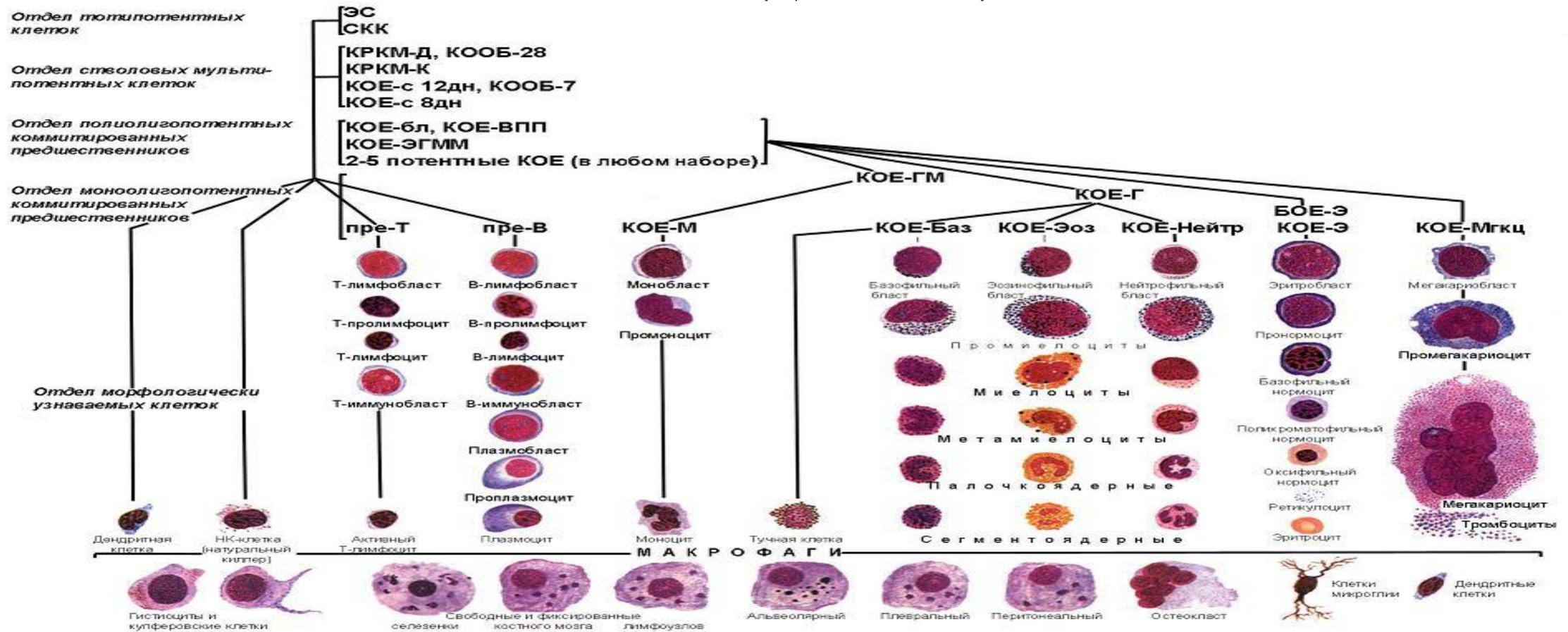
- AC+T: доксорубин 25 мг/м², цисплатина 30 мг/м² и паклитаксела 100 мг/м².
- CAF: циклофосфамид 100 мг/м² /сут внутрь в дни 1–14-й + доксорубин, 30 мг/м² в/в в дни 1 и 8 + 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в дни 1 и 8 каждые 4 нед.
- FAC: 5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин, 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 нед.

Состояния, возникающие на фоне химиотерапии ТН РМЖ

- Гематологические осложнения: миелосупрессия (тромбоцитопения, анемия, нейтропения, фебрильная нейтропения).
- Гастроинтестинальные осложнения: стоматиты, диарея, тошнота/рвота.
- Дерматологические осложнения: зуд, сухость, ладонно-подошвенный синдром.
- Кардиоваскулярные осложнения: тромбоз вен нижних конечностей (с возможностью тромбоэмболии), дисфункция левого желудочка и др.
- Почечные и печеночные осложнения.
- Дисиммунные осложнения.

Гематологические осложнения

Поражая пролиферирующие клетки костного мозга, цитостатики способны вызвать угнетение любого ростка кроветворения. на фоне применения режимов химиотерапии с платиной (цисплатин).



Гематологические осложнения

Показания к назначению рчЭПО:

Анемия, индуцированная химиотерапией.

- Исключение ЖДА, дефицита В12 и/или фолиевой кислоты, нутритивной недостаточности.
- Ожидаемая длительность химиотерапии не менее 2-х месяцев.
- Hb 70-100 г/л (при Hb менее 70 г/л – трансфузия эритроцитарной массы).
- ЭПО применяются в эффективной дозе, позволяющей избежать гемотрансфузии
- Применение ЭПО необходимо продолжать до окончания курсов химиотерапии

Гематологические осложнения

Режимы введения рчЭПО

Доза	ЭПО альфа	ЭПО бета	ЭПО тета	Дарбэрозин альфа
Начальная доза	12000 МЕ 3р/неделю	30000 МЕ 1р/неделю	20000 МЕ 1р/неделю	2,25 мкг/кг 1р/неделю
Снижение дозы при достижении целевого Hb	25-50% дозы	25-50% дозы	25-50% дозы	25-50% дозы
Остановка в	Hb \geq 120 г/л	Hb \geq 120 г/л	Hb \geq 120 г/л	Hb \geq 120 г/л
Отмена препарата	После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 недель лечения			

Целевой уровень Hb – 120 г/л или увеличение уровня Hb более чем на 10-г/л за 2 недели.

При тяжелой трудно-контролируемой анемии - консультация **гематолога**

Гематологические осложнения

Тромбоцитопения

Степени тяжести тромбоцитопении по критериям NCL:

1-я степень - $75-150 \times 10^9/\text{л}$

2-я степень - $50-75 \times 10^9/\text{л}$

3-я степень - $25-50 \times 10^9/\text{л}$

4-я степень - менее $25 \times 10^9/\text{л}$

Лечение: трансфузия тромбоцитов, применение рекомбинантных тромбопоэтинов* (Эмаплаг и др).

**Рекомбинантные тромбопоэтины на данный момент находятся на стадии клинических исследований.*

Гематологические осложнения

Фебрильная нейтропения

Под нейтропенией подразумевается количество нейтрофилов ниже 500 клеток /мм³ или менее 1000 кл/мм³ с ожидаемым их снижением ниже 500 кл/мм³

Профилактика в виде назначения Г-КСФ назначается в случае высокого риска развития фебрильной нейтропении, а именно:

✓ Возраст более 50 лет

✓ Тяжелые сопутствующие заболевания

✓ ФН в анамнезе

✓ Открытые раны или раневая инфекция

✓ Цитопения при поражении костного мозга

Режимы химиотерапии ТН РМЖ с повышенным риском ФН: АТ (доксирубицин, паклитаксел), ТАС (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфан).

Гематологические осложнения

Режимы Г-КСФ короткого действия

Филграстим подкожно – 300 мкг (масса тела < 90 кг), 480 мкг (>90 кг).

Профилактика через 24-72 часа после окончания химиотерапии (7-10 дней).

Режимы Г-КСФ пролонгированного действия

Липэгфилграстим – 6 мг п/к

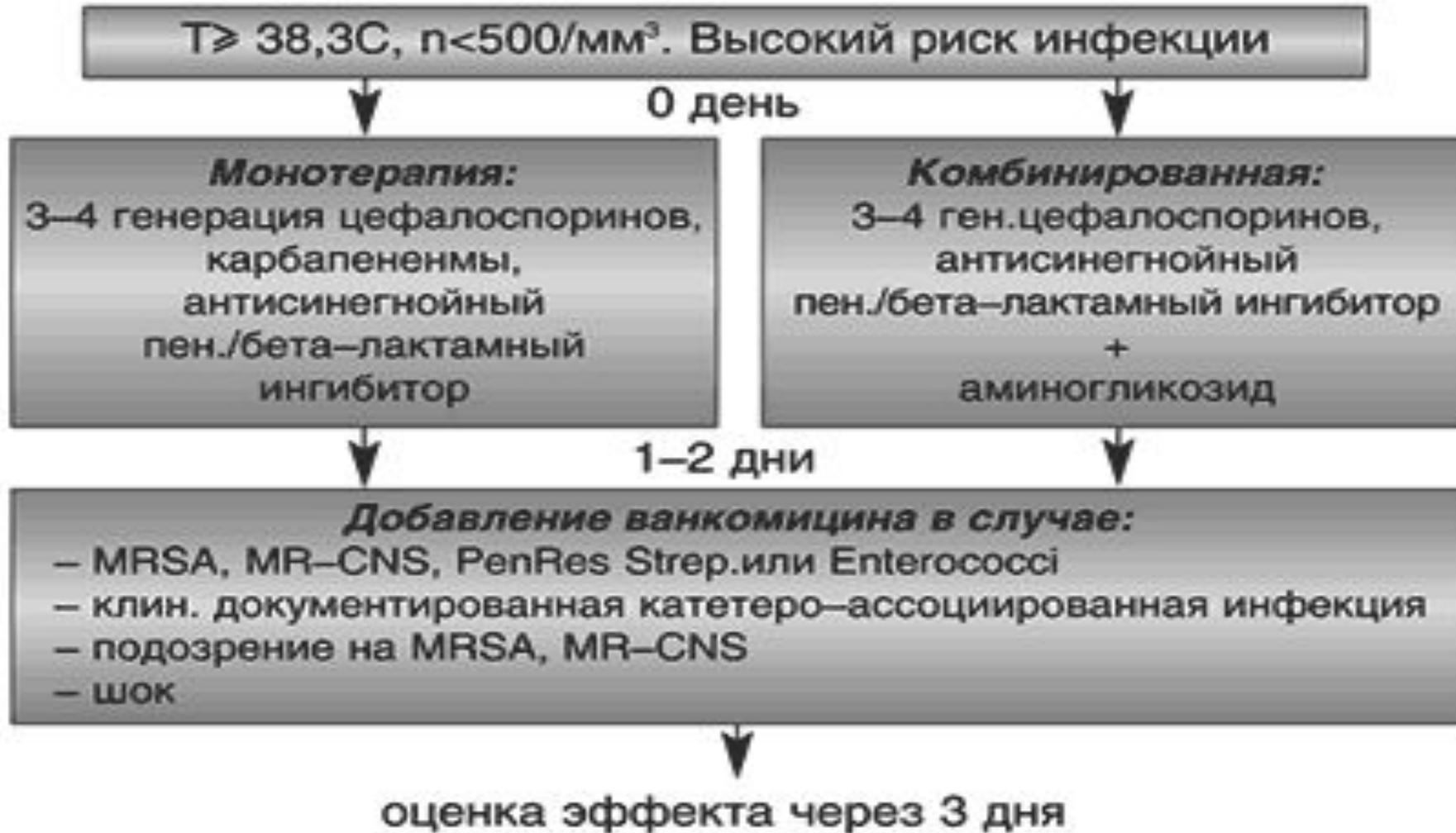
Эмпэгфилграстим – 7 мг п/к

Пэгфилграстим – 6 мг п/к

Однократно на курс химиотерапии.

Гематологические осложнения

Лечение ФН



Гастроинтестинальные осложнения

Наиболее частые проявления гастроинтестинальных осложнений при терапии
ТН РМЖ:

АС+Т: доксорубицин 25 мг/м², цисплатина 30 мг/м² и паклитаксела 100 мг/м².

Стоматит (19-41%)

Диарея (24%)

Тошнота/рвота (65,9%)

Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. ИГНАТОВА Е.О., ФРОЛОВА М.А и др. № 4 – 2016 г. (20) • MALIGNANT TUMOURS.

Гастроинтестинальные осложнения

Факторы риска возникновения стоматита (мукозиты)

❑ Плохое питание

❑ Плохая гигиена

❑ Употребление алкоголя/табака

❑ **Нейтропения**

❑ **Доза и схема химиотерапии**

❑ Многое другое

Химиопрепараты: таксаны, антрациклины (АС+Т).

Гастроинтестинальные осложнения

Обезболивание, антисептическая терапия, оценка состояния полости рта пациента ежедневно или при каждом посещении пациента. Рекомендуется междисциплинарный подход.

Препараты:

- 1-я линия: солевые, бикорбанатные растворы.
- 2-я линия: Ко-комадол 30/500 (2тамб 4р/сут), Диффлам спрей (ополаскиватель с анальгетиком), Бонджела, гидрокартизон буккальные таблетки (при образовании язв).
- 3-я линия: наркотические обезболивающие, препараты, формирующие защитные плёнки (Гелкраир, Орабейс), водорастворимые препараты (искусственная слюна).

Гастроинтестинальные осложнения

Диарея

Факторы риска (помимо химиотерапевтического лечения)

- Пожилой возраст
- Женский пол
- Диарея, индуцированная химиотерапией в анамнезе
- Хирургическое лечение в анамнезе (резекция толстой и тонкой кишки)
- Сопутствующая терапия (АБ, НПВС, антигипертензивные и др.).
- Сопутствующие заболевания (болезнь Крона, НЯК, сахарный диабет, гипертиреоз).

Дифференциальный диагноз:

- Инфекционные диареи: колит ассоциированный с *Clostridium difficile* (может развиваться у пациентов, получающих паклитаксел).

Гастроинтестинальные осложнения

Степени тяжести диареи

0 норма	1 слабая	2 средняя	3 выраженная	4 жизнеугрожающая
Нормальный стул	2-3 эпизода/сут	4-6 эпизодов/сут., диарея ночью, спастические боли	7-9 эпизодов/сут., выраженные спастические боли	>10 эпизодов, кровь в стуле, необходимость парентерального питания

■ Степени тяжести диареи (NCI CTCAE v. 4.03).

Гастроинтестинальные осложнения

Рекомендации по лечению индуцированной химиотерапией диареи

Неосложненная диарея I-II – степени:

- Диета - частый прием пищи малыми порциями (BRAT – бананы, рис, яблоки, тосты, паста).
- Пероральная регидратация (8-10 больших стаканов в день) жидкостями, содержащими воду, соль сахар.
- Лоперамид 4 мг, затем по 2 мг каждые 4 часа (до 12 часов).
- Возможность приостановить химиотерапию до разрешения симптомов.
- При сохранении 12-24 часа – увеличить дозу лоперамида до 24 мг/сут, назначить АБ (ципрофлоксацин 500 мг 2р/сут).

При продолжении 24-48 часов: клин. осмотр, анализы крови, посев кала,. Лоперамид заменяется на октреатид (синтетич. аналог соматостатина) до 500 мкг 3р/сут.

Гастроинтестинальные осложнения

Осложненная диарея III-IV – степени:

- Внутривенная регидратация, восстановление электролитных нарушений
- Октреатид 100-150 мкг п/к 3р/сут с увеличением дозы до 500 мкг 3р/сут.
- Приостановка химиотерапии с рассмотрением снижения дозы для следующего цикла
- Антибактериальная терапия (к примеру ципрофлоксацин 500 мг 2 р/сут).
- Анализ крови (общий анализ крови, биохимический анализ).
- Посев кала (чувствительность к АБ).
- Консультация гастроэнтеролога

Лечение необходимо продолжать до нормализации стула (не более 7 дней).

Гастроинтестинальные осложнения

Высокий риск развития: антрациклины, цисплатин, циклофосфамид и др (применяются при лечении ТН РМЖ).

Профилактика явлений тошноты/рвоты:

Антагонисты 5HT₃-рецепторов:

- Ондансетрон - 8мг в/в
- Палonosитрон- 0,25 мг в/в
- Трописетрон – 5 мг в/в

Дексаметазон 12 мг в/в

Антагонисты NK₁ – рецепторов

- Фосапрепитант – 150 мг в/в
- Апрепитант - 150 мг в/в

С 1-ого дня за 30 мин до химиотерапии

+ 2-4 дни

Дерматологические осложнения

Зуд

Возможен при использовании препаратов платины (цисплатин, карбоплатин), таксанов.

Степень тяжести	Критерии
I	Легкая степень на ограниченном участке – местные средства
II	Интенсивный распространённый зуд (эксфолиации, корки, папулы и др). Лекарственные препараты внутрь
III	»» + нарушение способности к самообслуживанию, нарушение сна, необходимость в ГКС, иммуносупрессивной терапии.

Дерматологические осложнения

Местная терапия:

- Смягчающие средства местного применения (ментол).

- Капсаицин (0,025%) – высокоселективный агонист ванилоидного рецептора. Используется только на ограниченных участках.

- ГКС местного применения.

Системная терапия:

- Антигистаминные препараты (гидроксизин, хлорфенирамин и др).

- Системные ГКС

- УФБ-фототерапия (3р/неделю).

Дерматологические осложнения Ладонно-подошвенный синдром

Ладонно-подошвенный синдром (ладонно-подошвенная эритродизестезия) – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения цитостатиков.

ТАС: доцетаксел 75 мг/м² , + доксорубин, 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м².

АС+Т: доксорубин 25 мг/м², цисплатина 30 мг/м² и паклитаксела 100 мг/м².

ФАКТОРЫ РИСКА:

-] возраст < 65 лет
-] женский пол
-] нарушения почечной, печеночной функции;
-] сопутствующие кожные заболевания (себорея, гипергидроз, дерматиты)

Дерматологические осложнения

Классификация СТСАЕ v4.03, которая подразделяет «дерматологическую токсичность» с локализацией на ладонях и подошвах на 3 степени

1-я степень - минимальные клинические проявления: эритема, отек или гиперкератоз. Нет боли. Нет нарушения повседневной активности.



Дерматологические осложнения

2-я степень - умеренные клинические проявления: шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Контактная болезненность. Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).



Дерматологические осложнения

3-я степень - Выраженные клинические проявления: шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Болезненность.

Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств).



Дерматологические осложнения

**ПРОФИЛАКТИКУ НЕОБХОДИМО НАЧИНАТЬ
НАКАНУНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ.**



ОСМОТР И УДАЛЕНИЕ ЗАГРУБЕВШИХ УЧАСТКОВ КОЖИ, МАЗОЛЕЙ («ТРИГЕР» ВОСПАЛЕНИЯ) РЕКОМЕНДОВАНО В ПОДОЛОГИЧЕСКИХ КАБИНЕТАХ.



ИСКЛЮЧИТЬ ТРАВМАТИЗАЦИЮ И РАЗДРАЖЕНИЕ КОЖИ (КОМФОРТНАЯ ОБУВЬ, МЯГКИЕ СТЕЛЬКИ, ХЛОПКОВОЕ БЕЛЬЕ).

Дерматологические осложнения

1-я степень - нанесение смягчающих кремов для поддержания увлажнения кожи и предотвращения образования трещин и травматизации кожи. Кератолитические средства, такие как кремы с 20% - 40% мочевиной, 6% салициловой кислотой

2-я степень - наложение мази клобетазола 0,05% на эритематозные очаги 2 раза в день. Местные анестетики, включая лидокаин 2% для обезболивания. Если нет разрешения ЛПС на фоне модификации дозы, прерывание лечения ≥ 7 дней до разрешения ЛПС (0-1 степени), затем вернуться к уменьшенной дозе.

3-я степень - комбинация мазей кортизона и местных **антибиотиков**, таких как флуконазол или гентамицин может быть использована при тяжелом ЛПС. Приостановить лечение минимум на 7 дней до момента ЛПС не достигнет 1-0 степени.

Консультация дерматолога!!!

КРЕМ С ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМ ПОКАЗАНИЕМ
ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ СИМПТОМОВ ЛПС/ЛПКР
АНТИОКСИДАНТ ГЕЛЬ-ПЛЕНКА ЭЛИМА®

ТОЛЬКО
НАТУРАЛЬНЫЕ
КОМПОНЕНТЫ

МОЩНЫЙ
АНТИОКСИДАНТНЫЙ
КОМПЛЕКС АОХ-5

НАНОЧАСТИЦА

АОХ5

Элима

АКТИВНОСТЬ 5 КОМПОНЕНТНОГО ЗАЩИТНОГО ФАКТОРА АОХ-5
(radical protection factor RPF4,500)
в 60 раз ВЫШЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ КОЖИ
И В 40 РАЗ ВЫШЕ ПО СРАВНЕНИЮ
С СОВРЕМЕННЫМИ СОЛНЦЕЗАЩИТНЫМИ КРЕМАМИ.

Кардиоваскулярные осложнения

Тромбоз/тромбоэмболические осложнения

Риск развития тромбоза и ВТЭ у онкологических пациентов увеличен в 7 раз

По данным исследования: Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer. Ignatova E.O., Frolova M.A etc. Тромбоз вен нижних конечностей был выявлен в **2.5% случаев.**

Факторы риска:

-] Со стороны пациента
-] Онкогенные факторы
-] Первичный очаг опухоли
-] Факторы связанные с лечением

Кардиоваскулярные осложнения

- Тромбоз вен верхней конечности – консультация сосудистого хирурга, назначение НМГ при отсутствии противопоказаний (недавно перенесенная операция, тромбоцитопения ниже 75×10^9 , тяжелая АГ, коагулопатии)
- Тромбоз вен нижней конечности - консультация сосудистого хирурга, назначение НМГ, установка кава-фильтра.
- ТЭЛА –показание к проведению системного тромболизиса.

При наличии противопоказаний к применению НМГ возможно применение блокаторов ГП II/IIIa рецепторов тромбоцитов (фондапаринукс) или прямых ингибиторов тромбина (добигатран) – при консультации кардиолога.

Гепатотоксичность

Примеры протоколов химиотерапии, приводящих к печеночным осложнениям:

- 4 AC (Адриамицина и Цитоксана) + 4 Таксол (таксаны) с перерывом в 2 недели.
- CMF (в/в): циклофосфамид 600 мг/м² + метотрексат 40 мг/м² + 5-фторурацил, 600 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 нед, 6 курсов.
- ТС: доцетаксел 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 нед, 4 курса

Степени тяжести гепатотоксичности

- 1 – изолированное повышение АЛТ и/или ЩФ
- 2 – повышение билирубина и коагулопатия
- 3 – »» + показание к госпитализации
- 4 – тяжелая энцефалопатия и печеночно-почечный синдром
- 5 – летальный исход или трансплантация печени

Гепатотоксичность

Диагностика

Общий анализ крови

Биохимическое исследование крови

Коагулогическое исследование

Цитолитический,
мезенхимально-
воспалительный,
гепатодепрессивный,
холестатический синдромы

Инструментальные методы: УЗИ, МРХПГ, КТ, РПХГ, сцинтиграфия, биопсия, фиброэластометрия.

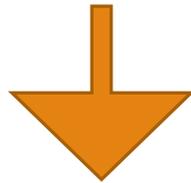
Маркеры аутоиммунного гепатита (возможное появление или обострение на фоне химиотерапии) – ANA SMA ALKM-1, LC-1. При подтверждении - консультация гепатолога!

Метастазирование в печень

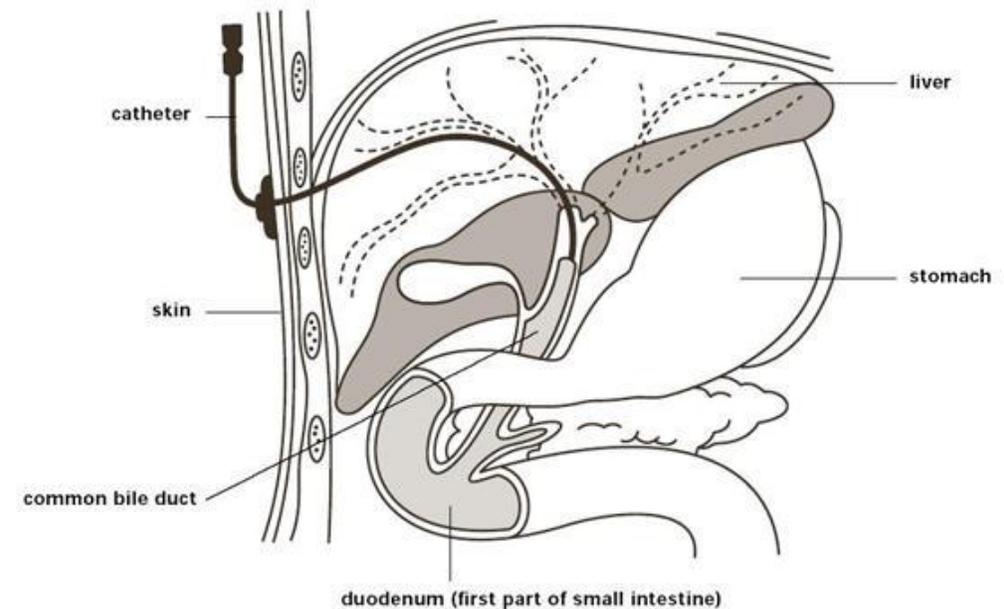
При метастазировании в печень (ворота печени, билиарный тракт, желчный пузырь) с развитием механической желтухи – показаны дренирующие операции с целью декомпрессии (помимо ликвидации самого метастаза).

□ Чрескожно-чреспечёночная холангиостомия с наружным дренированием

□ Внутреннее дренирование под контролем эндо-УЗИ



Консультация абдоминального хирурга



Предикторы токсичности

CMF (в/в): циклофосфамид 600 мг/м² + метотрексат 40 мг/м² + 5-фторурацил, 600 мг/м² в/в

Дигидропиримидин дегидрогеназа (DPD) - является ограничивающим скорость ферментом в катаболизме 5FU и устраняет более 80% вводимого препарата. Дефицит DPD - аутосомно-рецессивное заболевание.

48 обследованных пациентов с ТН РМЖ, получающих 5-фторурацил

Группа А- дефицит DPD

Группа В – норма DPD

А

Частота ЛПС 3-степени, мукозита, диареи,
тромбоцитопения

В

100%, 100%, 100% и 50% в группе А

20%, 4%, 2%, 4% в группе В

Стоимость лечения пациентов группы А превосходила таковую в группе В в 9 раз.

D. Papadatos-Pastos, K. De Souza, etc. 408P - DPYD genotyping as a predictive biomarker of toxicity in breast cancer. ESMO 2014.

Таким образом...

Лишь часть коррекции лечения ТН РМЖ – гематолог, гастроэнтеролог, дерматолог, кардиолог, сосудистый хирург, гепатолог, абдоминальный хирург, генетик.

