



Univerza v Ljubljani  
*Veterinarska* fakulteta

# **METRONOMSKA KEMOTERAPIJA (MC)**

**Seminarska naloga pri izbirnem predmetu Klinična onkologija v  
veterinarski medicini**

Avtorica: Maja Hvalec (37120016)

Mentorica: prof. dr. Nataša Tozon, dr.vet.med.

Ljubljana, 10.4.2018

## **VSEBINA**

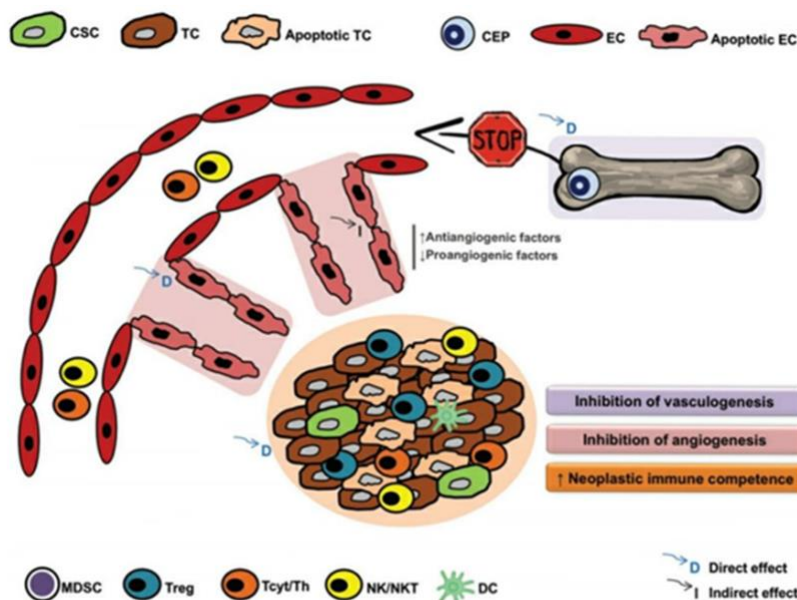
<b>1. UVOD</b> .....	<b>3</b>
<b>2. MEHANIZEM DELOVANJA MC</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. Vpliv MC na imunski sistem</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2. Vpliv MC na celice tumorja in zarodne celice tumorja</b> .....	<b>4</b>
<b>2.3. MC sproži mirovanja tumorja</b> .....	<b>4</b>
<b>3. KLINIČNE APLIKACIJE MC</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1. MC kot terapija prvega izbora</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2. MC kot dopolnilna (konsolidacijska) terapija</b> .....	<b>5</b>
<b>3.3. MC kot vzdrževalna terapija</b> .....	<b>5</b>
<b>3.4. Protokoli MC za zdravljenje različnih tumorjev (2)</b> .....	<b>6</b>
<b>4. CITOSTATIKI, KI SE LAHKO UPORABLJAJO V MC</b> .....	<b>6</b>
<b>5. DRUGA ZDRAVILA, KI JIH DOBIVA PACIENT NA MC</b> .....	<b>6</b>
<b>6. KLINIČNE ŠTUDIJE NA PODROČJU VETERINARSKE MEDICINE, KJER SO ŽIVALI ZDRAVILI Z MC</b> .....	<b>7</b>
<b>7. TUMORJI, KI JIH LAHKO ZDRAVIMO Z MC</b> .....	<b>7</b>
<b>8. ZAKLJUČEK</b> .....	<b>7</b>
<b>9. LITERATURA:</b> .....	<b>8</b>

## 1. UVOD

V kemoterapiji se najpogosteje uporabljajo standardni tako imenovani »dose-intense« protokoli, ki so sestavljeni iz ciklusov, v katerih pacient dobiva največji možni odmerek kemoterapevtika, ki ga še tolerira (1). V konvencionalni kemoterapiji, ki je v uporabi že desetletja, so ugotovili, da kemoterapevtiki lahko delujejo tudi anti-angiogeno. Z raziskovanjem so ugotovili, da je proliferacija endotelnih celic žil v tumorju zelo intenzivna. Zaradi teh spoznanj so želeli endotelne celice žil uporabiti kot tarčne celice za delovanje kemoterapevtika. Ker je ravno v obdobjih, ko žival ne dobiva kemoterapije, reparacija in repopulacija endotelnih celic žil najbolj intenzivna, so prišli do spoznanja, da če želimo doseči anti-angiogeno delovanje kemoterapevtika, je potrebno zmanjšati ali ukiniti presledke med posameznimi cikli kemoterapije. Torej je potrebna visoka frekvenca dajanja kemoterapevtika, zaradi česar pa je potrebno znižati njegov odmerek (2). Tako so razvili novo obliko kemoterapije, ki so jo poimenovali metronomska kemoterapija (MC). MC je alternativna oblika kemoterapije katere osnovna značilnost je, da pacient dlje časa, najpogosteje vsakodnevno per oralno prejme nizke odmerke citostatika (1).

## 2. MEHANIZEM DELOVANJA MC

Dokazali so, da je MC več tarčna kemoterapija. Poznani so štirje mehanizmi delovanja MC:



**FIGURE 1** Mechanisms of action of metronomic chemotherapy. CSC, cancer stem cell; TC, tumour cell; CEP, circulating endothelial progenitor cell; EC, endothelial cell; MDSC, myeloid-derived suppressor cell; Treg, regulatory T cell; Tcyt, cytotoxic T cell; Th, helper T cell; NK, natural killer cell; NKT, natural killer T cell; DC, dendritic cell.

(Vir slike: Gaspar TB, Henriques J, Marconato L, et al. The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs - insight into a modern cancer field. *Vet Compar Onco*, 2018; 16: 4.)

## **2.1. Vpliv MC na neovaskularizacijo (nastanek novih žil)**

Tumorska angiogeneza je kompleksen proces, ki je nujen za rast tumorja. Z aktivacijo tumorske angiogeneze tumor preide iz faze mirovanja v fazo hitre rasti. Pri MC so endotelne celice tumorskega žilja neprestano izpostavljene citostatiku. MC povzroči apoptozo teh celic in selektivno zavira proliferacijo in migracijo tumorskih celic. Poveča se delovanje anti-angiogenih dejavnikov (endostatin, trombospondin-1 in drugih), zmanjša pa se tudi delovanje pro-angiogenih dejavnikov (faktorji iz družine angiopoeitina, VEGF, bFGF, HIF-1 $\alpha$ ). Pri standardnih protokolih kemoterapije se v obdobju, ko žival ni na terapiji, lahko pojavi fenomen repopulacije tumorja («rebound» fenomen). Pri tem pride do razvoja novih krvnih žil zaradi endotelnih progenitornih celic (CEPs – circulating endothelial progenitor cells), ki se sproščajo iz kostnega mozga v krvni obtok. MC deluje na CEPs tako, da blokira njihovo mobilizacijo in zmanjša njihovo vitalnost ali povzroči njihovo smrt (1).

## **2.1. Vpliv MC na imunski sistem**

Veliko raziskav je usmerjenih v ugotavljanje potencialnih imunomodulatornih protitumorskih učinkov ciklofosfamida-CTX v MC terapiji. Nizki odmerki CTX vplivajo na populacijo T limfocitov, saj znižajo nivo CD4+CD25+ regulatornih T limfocitov. Regulatorni T limfociti so celice, ki inhibirajo imunski odziv. S pretočno citometrijo so dokazali znižano število regulatornih T limfocitov pri psih z mehkokivnim sarkomom, zdravljenih z MC s citostatikom CTX (2). Nizka doza CTX poviša nivo imunosupresivnih citokinov (TGF, IL-10, IL-2) in stimulira obnovo NK T celic, stimulira maturacijo dendritičnih celic, omogoča preživetje spominskih T celic in stimulira ekspresijo Galactin-1 v primarnem tumorju, metastazah in celicah vranice (3).

## **2.2. Vpliv MC na celice tumorja in zarodne celice tumorja**

Tumorske matične celice (CSC) so celice, ki sprožijo rast tumorja in naj bi bile glavni vzrok za razvoj tumorske rezistence pri standardnih protokolih kemoterapije in pri radiacijski terapiji. MC zaradi nizkih odmerkov citostatika naj ne bi imela direktnega citotoksičnega vpliva na tumorske celice. Anti-angiogeno delovanje MC naj bi podobno kot to velja za druge anti-angiogene terapije imelo supresivni učinek na tumorske matične celice.

## **2.3. MC sproži mirovanje tumorja**

Mirovanje oz. »spanje« tumorja je prisotno v zelo zgodnji fazi tumorske progresije (v obdobju preden se razvijejo ustrezni pogoji, ki omogočajo proliferacijo tumorja) in v fazi remisije

tumorja. V fazi tumorskega mirovanja so tumorske celice v proliferaciji v ravnotežju s tumorskimi celicami v apoptozi, kar velja tako za primarni tumor, kot tudi metastaze. Poznamo tri mehanizme, ki povzročijo mirovanje tumorja: angiogeni, celični in imunsko pogojeni mehanizem. Ti mehanizmi so medsebojno povezani in jih z MC lahko sprožimo, kar posledično povzroča mirovanje tumorja (1).

### **3. KLINIČNE APLIKACIJE MC**

V preteklosti so MC uporabljali predvsem kot paliativno terapijo pri pacientih, pri katerih so izčrpali vse ostale možnosti konvencionalne terapije. Danes se MC uporablja v naslednje namene:

#### **3.1. MC kot terapija prvega izbora**

MC kot terapija prvega izbora se uporablja predvsem pri pacientih, ki imajo napredovalo in/ali neozdravljivo bolezen, ki je ni mogoče zdraviti s standardnimi protokoli kemoterapije zaradi toksičnosti same terapije. V ta namen se uporablja MC kot potencialno enako učinkovito alternativno terapijo.

#### **3.2. MC kot dopolnilna (konsolidacijska) terapija**

Pri pacientih, kjer je večja možnost ponovitve tumorja in pri pacientih, kjer želimo doseči čim daljšo obdobje remisije, lahko poleg adjuvantne ali neadjuvantne konvencionalne kemoterapije uvedemo še MC. MC lahko uporabljamo pri pacientih po kirurški terapiji ali po radiacijski terapiji, ob sumu prisotnosti mikrometastaz ali rezidualne bolezni.

#### **3.3. MC kot vzdrževalna terapija**

MC kot vzdrževalna terapija se lahko uporablja pri pacientih, ki so že bili na standardni kemoterapiji. Uporabljamo jo z namenom izboljšanja kvalitete življenja. Bistvo te terapije je, da je žival na začetku na standardni »dose-intense« kemoterapiji, s katero oslabimo tumor in nato nadaljujemo z MC. Na ta način se inhibira angiogeneza tumorja, hkrati pa naj bi preprečila zasevanje tumorja (1).

### 3.4. Protokoli MC za zdravljenje različnih tumorjev

TUMOR	CHEMOTHERAPY DRUG	DOSE	OTHER DRUGS	SETTING
Hemangiosarcoma <sup>100</sup>	Cyclophosphamide	12.5-25 mg/m <sup>2</sup> daily for 3 weeks, alternating with etoposide	Etoposide 50 mg/m <sup>2</sup> daily for 3 weeks Piroxicam daily 0.3 mg/kg	Adjuvant
Soft tissue sarcoma <sup>101</sup>	Cyclophosphamide	10 mg/m <sup>2</sup> daily or every other day	Piroxicam daily 0.3 mg/kg	Adjuvant
Soft tissue sarcoma <sup>78</sup>	Cyclophosphamide	12.5 mg/m <sup>2</sup> or 15 mg/m <sup>2</sup> daily	None	Gross disease
Multiple tumor types <sup>102</sup>	Cyclophosphamide	25 mg/m <sup>2</sup> daily	Celecoxib daily 2 mg/kg	First-line metastatic
Multiple tumor types <sup>103</sup>	Chlorambucil	4 mg/m <sup>2</sup> daily	None	Any
Multiple tumor types <sup>104</sup>	Lomustine	2.84 mg/m <sup>2</sup> daily	None	Any

( Vir slike: Mutsaers AJ. Antiangiogenic and Metronomic Therapy. In: Whithrow SJ, Vail DM, Page RL. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 5th edition. Elsevier, 2013: 232. )

### 4. CITOSTATIKI, KI SE LAHKO UPORABLJAJO V MC

Najpogosteje se v MC uporablja ciklofosfamid - CTX, zato o njegovi uporabi obstaja največ študij (1). Indiciran je pri različnih tumorjih kot so limfom, multipli mielom, neuroblastom, malocelični karcinom pljuč, adenokarcinom ovarijev (3). Pri psih se v metronomski terapiji uporablja v odmerku 7-25 mg/m<sup>2</sup> na 48 ur. CTX je zdravilo, ki ima močan anti-angiogeni in imunomodulatorni učinek ter deluje na metastaze. Lahko se pojavijo toksični stranski učinki na gastrointestinalni trakt. V standardnih protokolih lahko povzroči sterilni hemoragični cistitis. Ta se kot zaplet lahko pojavi tudi pri MC. Pomembno je, da citostatik dajemo zjutraj, potreben je večji vnos tekočin in obvezno spremljanje produkcije urina. Po potrebi lahko pri zdravljenju dodamo še diuretike.

Drugi citostatiki, ki jih lahko uporabljamo v MC so klorambucil (4 mg/m<sup>2</sup>, enkrat dnevno) in lomustin (2,8 mg/m<sup>2</sup>, enkrat dnevno). Oba imata lahko neželene stranske učinke na gastrointestinalni trakt. Lomustin je tudi hepatotoksičen in lahko povzroči trombocitopenijo (1).

### 5. DRUGA ZDRAVILA, KI JIH DOBIVA PACIENT NA MC

MC navadno kombiniramo še z drugimi zdravili. Najpogosteje se uporabljajo inhibitorji malih molekul, nesteroidna protivnetna zdravila, metformin in thalidomine. Metformin je bigvanid, ki se primarno uporablja za uravnavanje krvnega sladkorja, hkrati pa inhibira angiogenezo. Thalidomine ima imunomodulatorno, protivnetno in anti-angiogeno delovanje. (1).

## **6. KLINIČNE ŠTUDIJE NA PODROČJU VETERINARSKÉ MEDICINE, KJER SO ŽIVALI ZDRAVILI Z MC**

Leta 2000 so naredili prve študije o zdravljenju psov in mačk z MC. Do sedaj je bilo objavljenih 20 kliničnih študij o uporabi MC. V 5 primerih gre za opis kliničnih primerov, v 15 študijah pa je bilo vključeno večje število psov (1). Zanimive rezultate so dobili v študiji, kjer so 30 psov z mehkotkivnim sarkomom zdravili z nizko dozo CTX (10 mg/m<sup>2</sup>/ na dan) in s piroxicamom (0.3 mg/kg/na dan). Rezultate so primerjali z rezultati pri 55 psih, ki so jih zdravili kirurško. Toksičnost CTX je bila izjemno nizka (pri 40% psov so se razvili gastrointestinalni znaki zaradi blage toksičnosti, le en pes je razvil cistitis). Čas brez bolezni po terapiji je bil pri psih s kirurško terapijo 211 dni, pri psih na MC pa več kot 410 dni (3).

## **7. TUMORJI, KI JIH LAHKO ZDRAVIMO Z MC**

MC je primerna za solidne tumorje kot so mehkotkivni sarkom, hemangiosarkom, osteosarkomi, TCC (tumor celic prehodnega epitela) (1).

## **8. ZAKLJUČEK**

MC je v zadnjih letih postala zelo popularna metoda zdravljenja v veterinarski onkologiji. Prednosti MC so:

- Dosedanje študije kažejo, da ni omejitev, kako dolgo lahko žival prejema MC, razen seveda v primeru razvoja neželenih stranskih učinkov, ki potencialno vplivajo na slabšo kvaliteto življenja.
- Živali jo praviloma dobro prenašajo.
- Zaradi nizkih odmerkov citostatikov je manj neželenih stranskih učinkov, kar izboljšuje kakovost življenja.
- MC je tudi relativno poceni.
- Citostatiki se aplicirajo per oralno. Lastniki živalim sami dajejo zdravila, zato je potrebnih manj obiskov veterinarja, kar je manj stresno za živali.
- Pri MC je manjša možnost ustvarjanja rezistence na zdravila (MDR). Endotelne celice žil niso transformirane in so genetsko bolj stabilne kot tumorske celice, zato tudi kasneje razvijejo rezistenco na citostatike.
- MC se lahko kombinira z drugimi metodami zdravljenja.

V veterinarski medicini je bilo do sedaj objavljenih zgolj 20 del. Za validacijo protokolov MC in njeno varno uporabo so zato potrebne nadaljnje raziskave. Onkološke študije v veterinarski

medicini imajo tudi velik translacijski potencial za humano medicino. Z raziskavami o MC v veterinarski medicini bomo pridobili nove informacije za uporabo te oblike kemoterapije pri ljudeh (1).

## **9. LITERATURA:**

- 1) Gaspar TB, Henriques J, Marconato L, et al. The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs - insight into a modern cancer field. *Vet Compar Onco*, 2018; 16: 2-11.
- 2) Mutsaers AJ. Antiangiogenic and Metronomic Therapy. In: Whithrow SJ, Vail DM, Page RL. *Whithrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5th edition. Elsevier, 2013: 229-234.
- 3) Penel N, Adenis A, Bocci G. Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: After 10 years of experience, where do we stand and where are we going? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2012; 82: 40-50.