



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ



# Современные подходы к лекарственному лечению сарком мягких тканей

Подготовила студентка 5 курса  
Арсланова П.Р., 507 гр,

Санкт-Петербург, 2019

# Прогностические факторы

## 1. Клинические

- Размер и локализация опухоли, глубина её инвазии
- Адекватность и качество хирургического пособия (для локализованных форм СМТ)
- Возраст
- Соматический статус пациента
- Локализация метастазов (для распространённых форм)

## 2. Патоморфологические

- Гистологический подтип опухоли
- Степень злокачественности
- Специфические повреждения опухолевого генома: а) СМТ с генетическими дефектами, специфичными для определённого подтипа опухоли б) СМТ с множественными повреждениями кариотипа

# Предиктивные факторы

1. Возраст больных менее 40 лет
2. Гистологический подтип СМТ: липосаркома, синовиальная саркома
3. Высокая степень злокачественности опухоли
4. Отсутствие mts в печени и костях
5. Генетические дефекты (н-р, мутация c-KIT, PDGFRA, CSF1R при GIST)

# Лечение сарком мягких тканей (СМТ)

- Локализованные стадии (I-III (N-) стадии):
  1. Хирургия
  2. Адьювантная терапия: химиотерапия (ХТ), лучевая терапия (ЛТ)
  3. Неoadьювантная терапия: ХТ, ЛТ, химиолучевая терапия (ХЛТ)
- Распространённые стадии (III (N+)-IV)
  1. Лекарственное лечение
  2. Дополнительно: хирургия, ЛТ
  3. Участие в клинических исследованиях
  4. Симптоматическая терапия (паллиативная)

# Лекарственное лечение

1. В составе комплексного лечения локализованных СМТ (адьювантная, неоадьювантная ХТ)
2. Нерезектабельные локализованные СМТ
3. Метастатические формы СМТ (исключение – изолированное метакронное метастатическое поражение лёгких)

# Лекарственное лечение СМТ

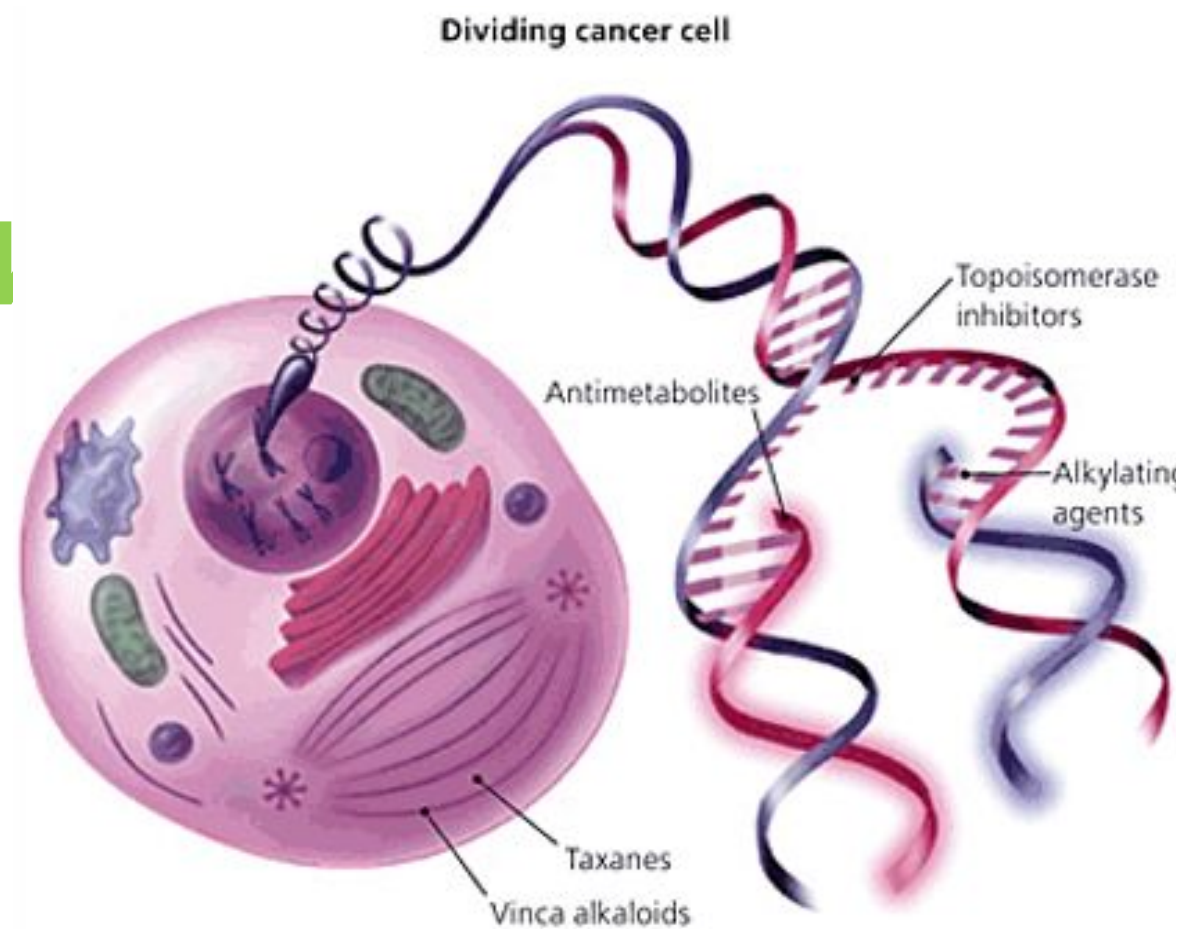
```
graph TD; A[Лекарственное лечение СМТ] --- B[Химиотерапия]; A --- C[Таргетная]; A --- D[Иммунотерапия]
```

Химиотерапия

Таргетная

Иммунотерапия

# Химиотерапі



# Виды химиотерапии

- **Неoadъювантная ХТ** (предоперационная) – проводится перед операцией с целью уменьшения объёма опухоли и выполнения органосохраняющей операции
- **Адъювантная ХТ** (послеоперационная) – профилактическая, после радикальной операции с целью предотвращения рецидива
- **Лечебная ХТ** – для контроля симптомов и продления жизни
- **Сальважная ХТ (Salvage chemotherapy)**
- **Интенсифицированная ХТ (dose intensification chemotherapy)**
- **Метрономная ХТ (Metronomic chemotherapy)**
- **Изопированная регионарная перфузия**



# Адьювантная ХТ

- Локализованные стадии, в составе комплексного лечения
  - При высокоагрессивных опухолях (рабдомиосаркома)
  - При высоком риске рецидива: высокая степень злокачественности, большая глубина инвазии, размеры опухоли более 5-10 см, наличие опухолевых клеток в краях резекции, локальное лечение первого рецидива
- Улучшает безрецидивную выживаемость у пациентов с СМТ конечностей
- Эффективность зависит от типа опухоли, степени дифференцировки, пола и возраста пациента

Для пациентов высокого риска – см. лечение распространённых стадий

Для высокоагрессивных опухолей – полихимиотерапия:

- Доксорубицин – противоопухолевый антибиотик
- Этопозид – ингибитор топоизомеразы II
- Циклофосфамид или ифосфамид – алкилирующие агенты
- Винкестин – ингибитор митотического веретена деления
- Дактиномицин – противоопухолевый антибиотик

# Неoadъювантная ХТ

- Локализованные стадии, в составе комплексного лечения у пациентов с высокодифференцированными СМТ, а также у пациентов с высоким риском развития рецидивов
- Эффективность неoadъювантной ХТ и ХЛТ низкая
- 5-я выживаемость у пациентов, получавших неoadъювантную терапию – 52% vs. 56% у пациентов без неё
- Общая выживаемость: 64% - неoadъювантная ХТ vs. 65% - без неё
- Не более 3 циклов
- Выбор препаратов в зависимости от гистологического подтипа или эпирубицин+циклофосфамид?

# Лекарственное лечение распространённых стадий

- Для большинства СМТ характерна малая чувствительность к цитостатикам
- Медиана продолжительности жизни больных с момента выявления метастазов в висцеральных органах не превышает 8-12 месяцев
- Выживаемость больных с отдалёнными метастазами в течение 5 лет не превышает 15-17%
- В течение ближайших месяцев от начала лечения возникает резистентность СМТ к цитостатикам, и регистрируются клинические признаки дальнейшего прогрессирования процесса

# Лечебная ХТ

- При нерезектабельности опухоли и распространённых стадиях
- Стандарт лекарственной терапии 1-й линии – доксорубицин или доксорубицин-содержащие комбинации цитостатиков
- Доксирубицин, липосомальный доксирубицин, эпирубицин
- Альдоксирубицин (связывается с альбумином сыворотки через кислотно-зависимый линкер)
- Доксорубицин + ифосфамид
- Доксорубицин + оларатумаб

- Другие возможные варианты:
  - ифосфамид,
  - дакарбазин – алкилирующий агент;
  - таксаны (доцетаксел, паклитаксел) – ингибиторы митотического веретена,
  - гемцитабин – антиметаболит
- Применяются в сочетании с доксирубицином в качестве 1-й линии лекарственной терапии
- В монорежиме или в комбинациях во 2-й линии
- Для некоторых подтипов СМТ существуют препараты с большей эффективностью:
  - Эрибулин (ингибирует рост микротрубочек), трабектидин (нарушение транскрипции и репарации ДНК) при липосаркоме и лейомиосаркоме

# Моно- или полихимиотерапия?

- Полихимиотерапия не имеет преимуществ в отношении общей выживаемости по сравнению с монокимиотерапией доксорубицином
- Применение комбинированных режимов сопровождается увеличением частоты объективных ответов ценой большей токсичности лечения

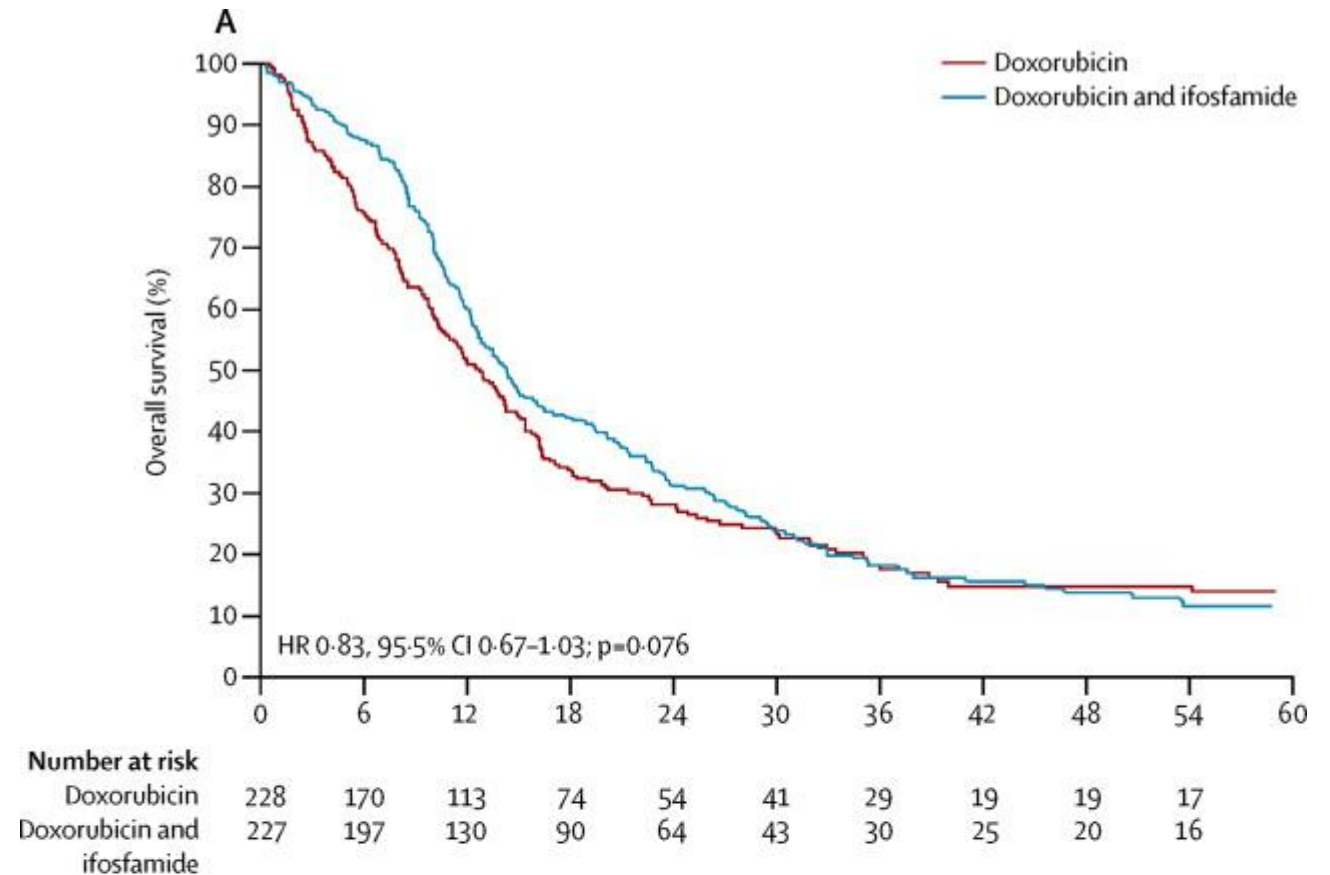


Таблица 1.

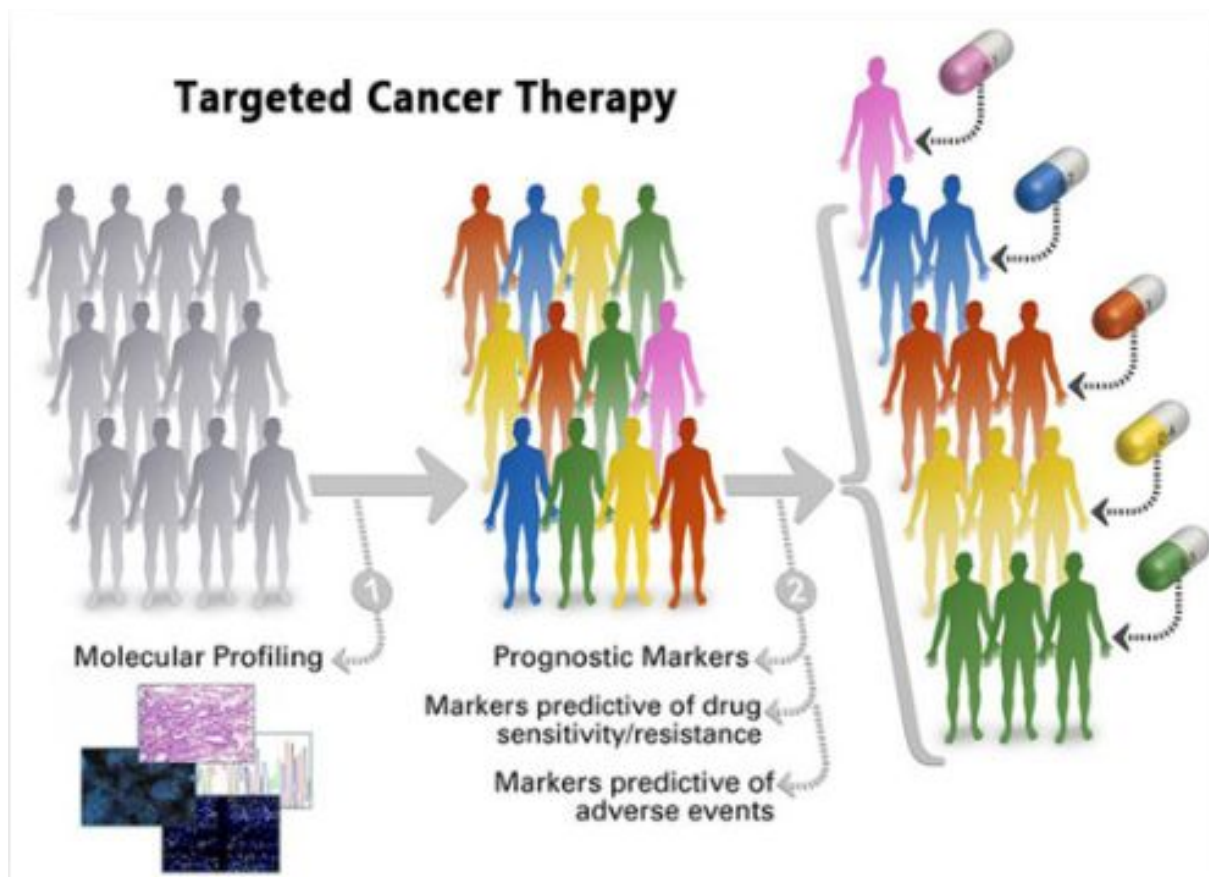
## Эффективность стандартных цитостатиков при некоторых гистологических подтипах СМТ

Гистологический подтип СМТ	Цитостатик/ комбинация цитостатиков
Ангиосаркома	Паклитаксел, липосомальный доксорубицин
Рабдомиосаркома	Винкристин, дактиномицин, доксорубицин
Лейомиосаркома	Трабектедин Гемцитабин + доцетаксел Гемцитабин + дакарбазин
Липосаркома	Трабектедин
Миксоидная липосаркома	Трабектедин
Синовиальная саркома	Ифосфамид (в высокой дозе)



# Таргетная терапия

англ. target- «цель, мишень»



# Мультикиназные ингибиторы

- Пазотиниб
- Цедираниб
- Анлотиниб
- Регорафениб
- Сунитиниб

## Scheme of action, Pazopanib

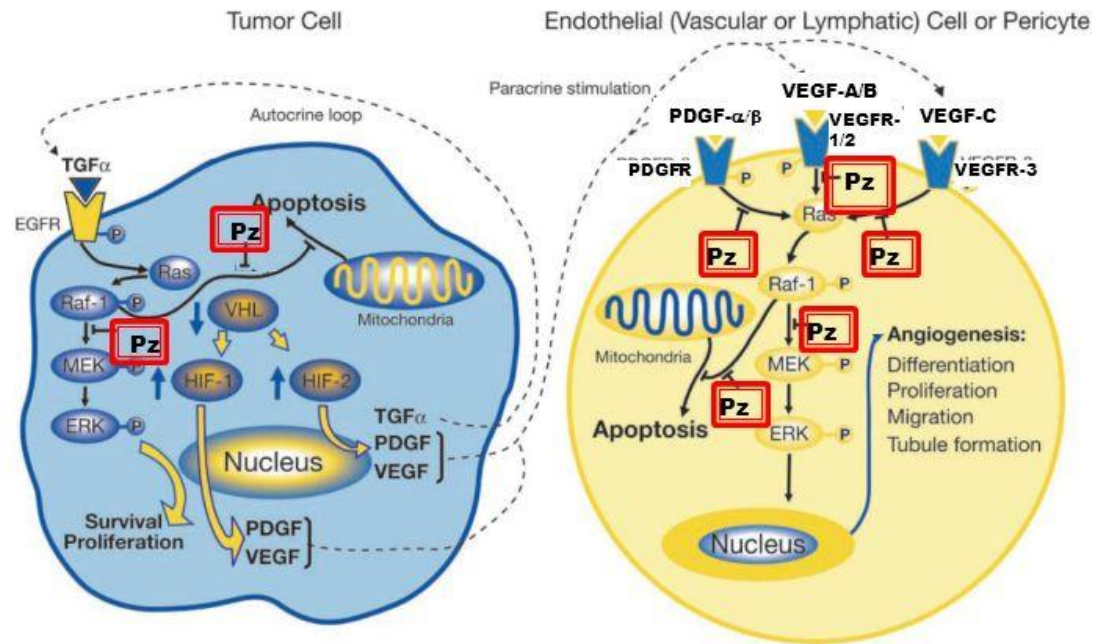
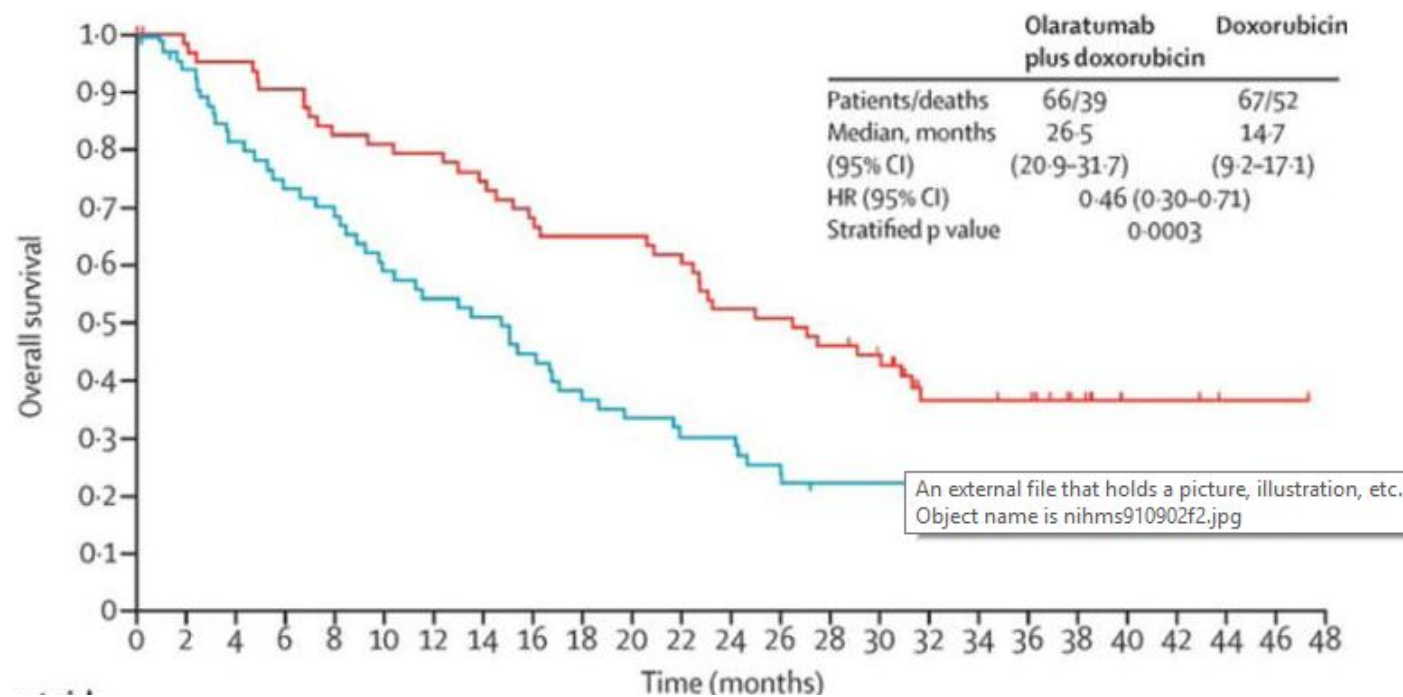


Figure 1. Dysregulated signaling through Raf-1 in tumor cells, endothelial cells, and/or pericytes could result in tumor growth and/or angiogenesis by an autocrine mechanism in RCC.

# Оларатумаб

- Моноклональное АТ к PDGFR $\alpha$
- Подавляет связывание PDGF лиганда и сигнальный путь, активирующий пролиферацию клеток, ангиогенез, миграцию фибробластов опухолевой стромы
- Лейомиосаркома, недифференцированная саркома, липосаркома

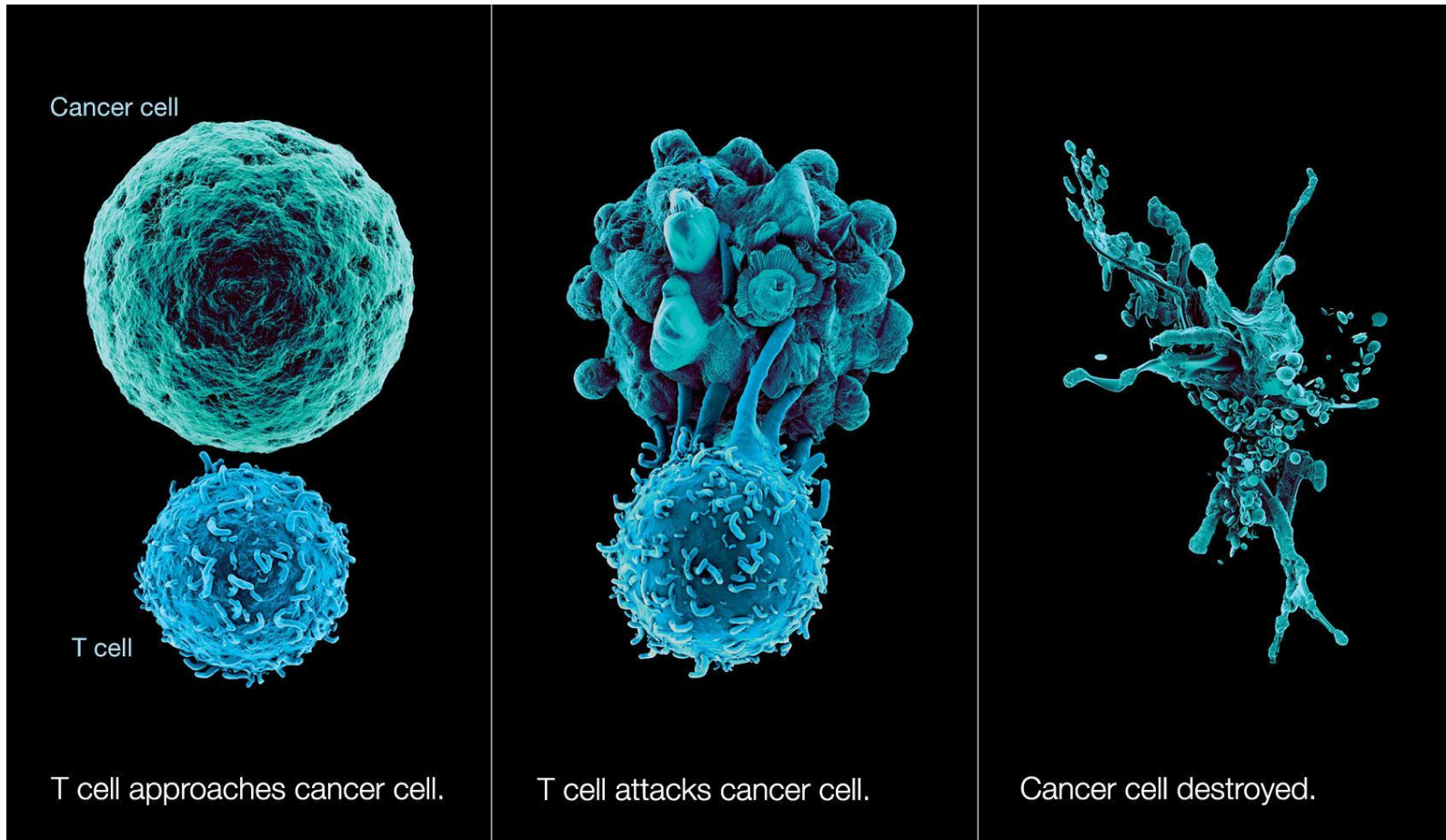


Прорыв в лечении СМТ!

# GIST

- В 95% случаев определяется экспрессия белка c-KIT (CD117)
- 1-я линия лекарственного лечения: иматиниб (гливек)
- 2-я линия: сунитиниб

# Иммунотерапия





# Иммунотерапия чекпоинт-ингибиторами

## PD-1

Ниволумаб (Опдиво)

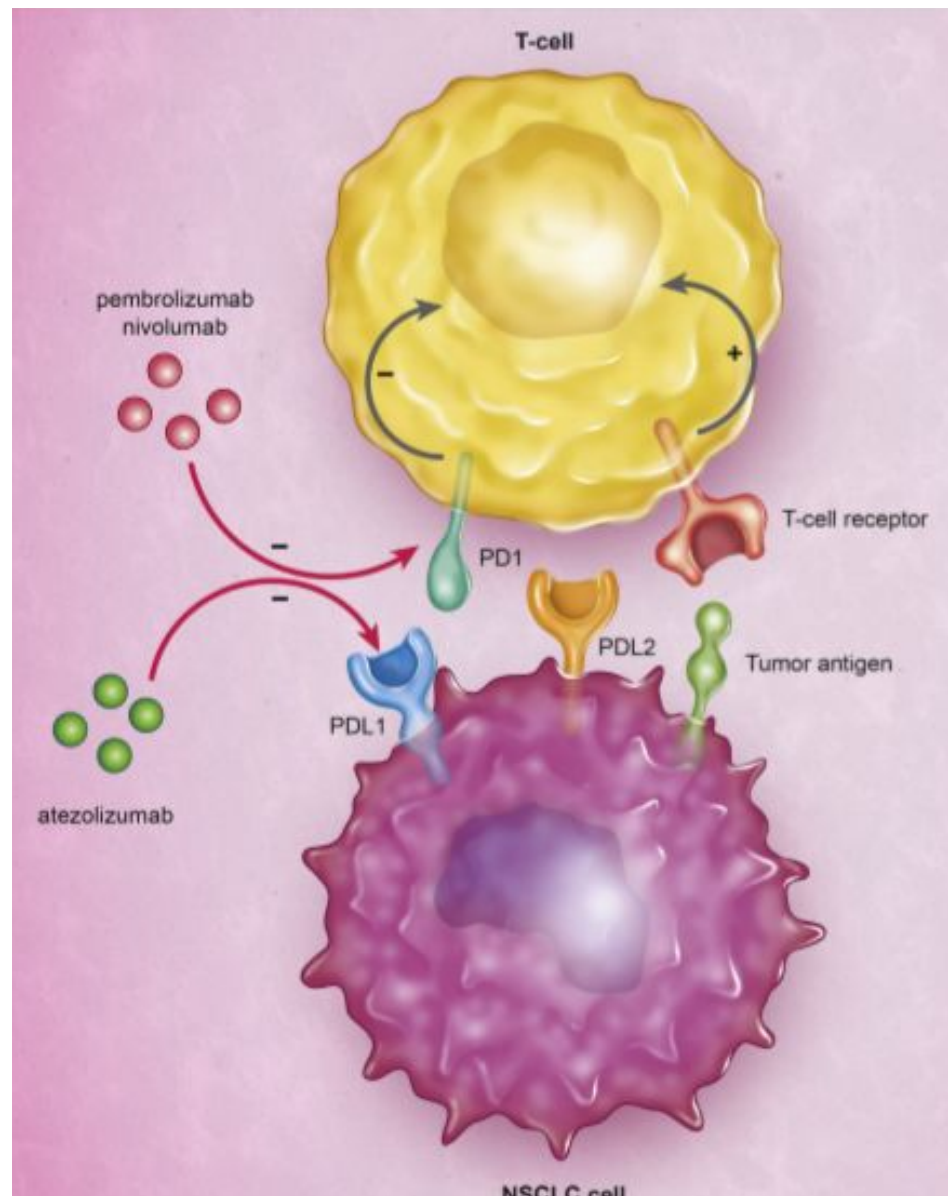
Пембролизумаб (Кейтруда)

## PD-L1

Атезолизумаб

(Тецентрик)

Дурвулумаб

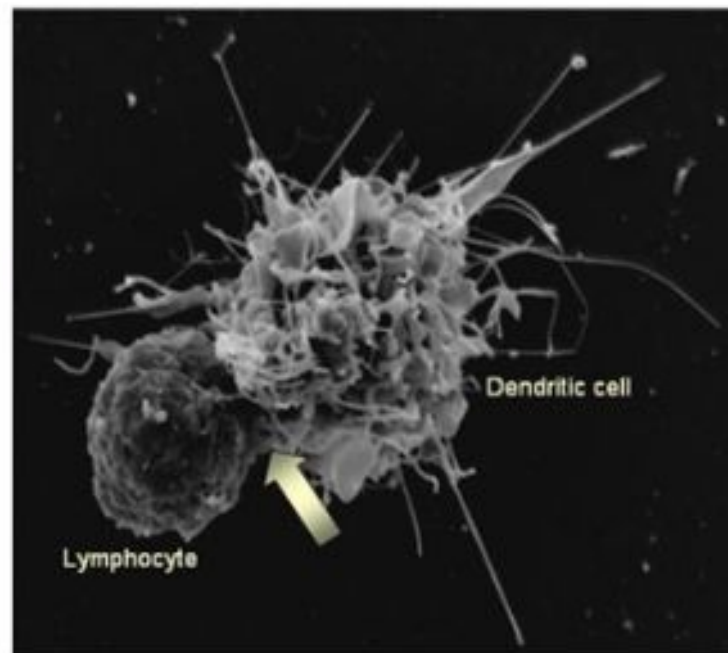
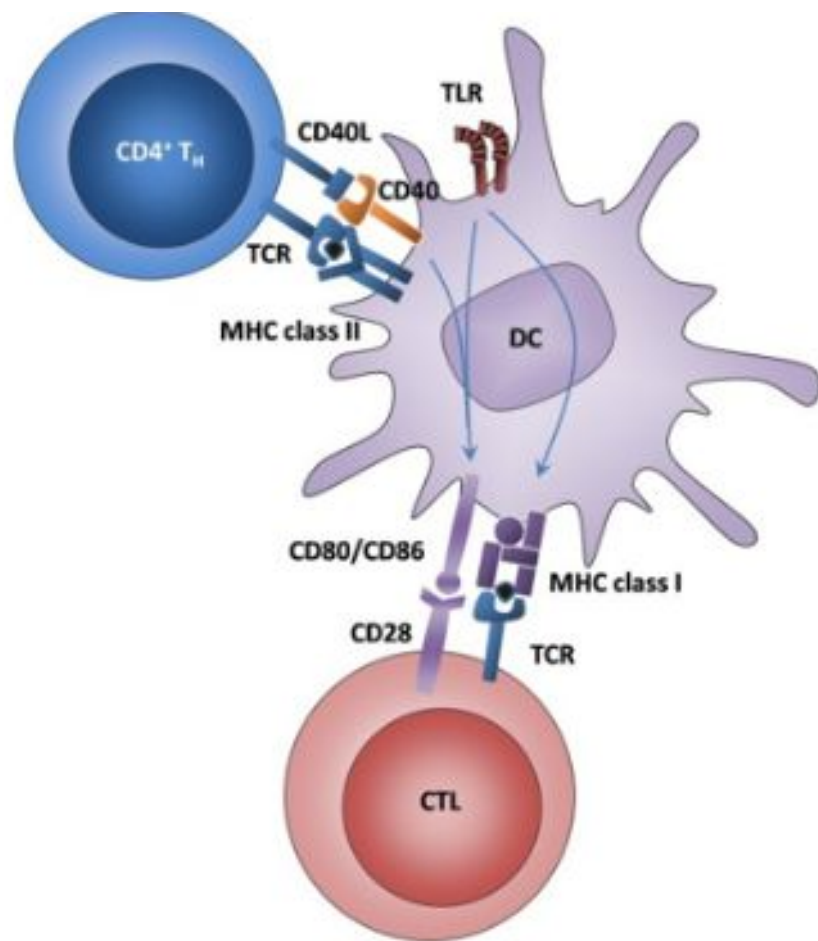


## CTLA-4

Ипилимумаб (Ервой)

- Активно изучаются возможности иммунотерапии СМТ
- По последним данным, невысокая эффективность
- Но есть когорта пациентов, у которых данные препараты показали хорошие результаты

# Иммунотерапия ДК-вакцинами





**Благодарю за внимание!**