

MANUAL DE MEDICATIE ONCOLOGICĂ PENTRU CLINICIENI

Edward Chu, MD, FACP

Profesor de Medicină și Farmacologie Moleculară
Profesor de Medicină Oncologică *Carol and Roger Einiger*
Director, Centrul Oncologic Albert Einstein
Vicepreședinte, Medicină Oncologică, Centrul Medical Montefiore
Colegiul de Medicină Albert Einstein
New York, NY

Vincent T. DeVita, Jr., MD

Profesor de Medicină *Amy and Joseph Perella*
Profesor de Epidemiologie și Sănătate Publică, Centrul Oncologic Yale
Școala de Medicină a Universității Yale
New Haven, CT

Coordonatorul ediției în limba română:
Prof. Dr. Lucian Miron

Prior.
București, 2022

Prior.

Prior Media Group

Adresă: Str. Răspântiilor nr. 32, Sector 2 București, 020548

Telefon: +4021 210 89 08

Fax: +4021 212 35 61

E-mail: office@prior.ro

Web: www.prior.ro; www.ebookshop.ro

ORIGINAL ENGLISH LANGUAGE EDITION PUBLISHED BY

Jones & Bartlett Learning, LLC

5 Wall Street

Burlington, MA 01803 USA.

Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2021, Edward Chu, MD, FACP; Vincent T. DeVita, Jr., MD,

ISBN 9781284230130.

Copyright © 2022 by Jones & Bartlett Learning, LLC. All rights reserved.

Ediția în limba română:

Manual de medicație oncologică pentru clinicieni, autori Edward Chu, MD, FACP și Vincent T. DeVita, Jr., MD;

coordonatorul ediției în limba română: Prof. Dr. Lucian Miron.

Copyright © Editura Prior, 2022, București, România.

Toate drepturile asupra acestei ediții aparțin Prior Media Group. Nici o parte a prezentei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nici o formă, fie ea tipărită sau electronică, incluzând fotocopierea, înregistrarea sau vreo altă formă de stocare sau sustragere din sistem, fără acordul scris al editorilor.

Conținutul, declarațiile și opiniile exprimate aici reprezintă punctele de vedere ale autorilor respectivi și nu ale Editurii Jones & Bartlett Learning, LLC. Referirea la oricare produs comercial, proces, marcă înregistrată, producător sau deținător de licență nu constituie sau implică aprobarea sau recomandarea acestuia de Jones & Bartlett Learning, LLC și, prin urmare, acest lucru nu va fi folosit pentru publicitate sau susținerea produsului. *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2021* reprezintă o publicație independentă și nu a fost autorizată, sponsorizată sau aprobată în alt mod de către deținătorii licențelor la care face referire această carte.

Autorii și editorii au depus toate eforturile necesare pentru a oferi informații corecte. Cu toate acestea, nu sunt responsabili pentru erori, omisiuni sau pentru orice rezultat legat de folosirea informațiilor prezentate în această carte și nu își asumă responsabilitatea pentru utilizarea produselor și a procedurilor descrise. Este posibil ca tratamentele și efectele secundare descrise în această carte să nu poată fi valabile pentru toți pacienții; de asemenea, unele persoane pot avea nevoie de o doză medicamentoasă diferită sau pot prezenta efecte secundare care nu sunt descrise aici. Sunt prezentate medicamente care pot avea o disponibilitate limitată controlată de FDA (*Food and Drug Administration*), pentru a fi utilizate numai în studii clinice și de cercetare. Cercetarea, practica clinică și reglementările guvernamentale modifică adesea standardul acceptat în acest domeniu. Când se ia în considerare utilizarea oricărui medicament în context clinic, medicul este responsabil pentru determinarea statusului medicamentului (reglementat de FDA), citirea prospectului și revizuirea informațiilor de prescriere, ținând cont de ultimele recomandări privind doza, precauțiile, contraindicațiile și utilizarea adecvată a produsului. Acest lucru este deosebit de important în cazul medicamentelor care sunt noi sau utilizate rar.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

CHU, EDWARD

Manual de medicație oncologică pentru clinicieni / Edward Chu, Vincent T. DeVita Jr. ; coord. ed. în

lb. română: Lucian Miron. - București : Prior, 2022

Conține bibliografie

Index

ISBN 978-606-9666-20-3

I. DeVita, Vincent T.

II. Miron, Lucian (coord.)

616

Editor: Ion Arzoiu

Coordonatorul ediției în limba română: Prof. Dr. Lucian Miron

Redactare: Diana Cimpeanu

Corectură: Diana Cimpeanu, Andreea Nicolai, Teodora Slăvuică

Tehnoredactare și pregătire pentru tipar: Carmen Dumitrescu

Cuprins

Autori	iv	
Autori colaboratori	iv	
Traducători	v	
Prefața ediției în limba engleză	vi	
Mulțumiri	vii	
Prefața ediției în limba română	viii	
<hr/>		
CAPITOLUL 1	Principiile chimioterapiei	1
	Introducere	1
	Rolul chimioterapiei în tratamentul cancerului	2
	Principiile chimioterapiei combinate	3
<hr/>		
CAPITOLUL 2	Medicamente biologice și chimioterapice	5
<hr/>		
CAPITOLUL 3	Ghiduri pentru chimioterapie și modificări ale dozelor	591
<hr/>		
CAPITOLUL 4	Regimuri de chimioterapie comune în practica clinică	621
<hr/>		
CAPITOLUL 5	Agenți antiemetici pentru greața și emeza induse de chimioterapie	799
	Index	815

Autori

Edward Chu, MD, FACP

Professor of Medicine and Molecular Pharmacology
Carol and Roger Einiger Professor of Cancer Medicine
Director, Albert Einstein Cancer Center
Vice-President for Cancer Medicine, Montefiore Medicine
Albert Einstein College of Medicine
New York, NY

Vincent T. DeVita, Jr., MD

Amy and Joseph Perella Professor of Medicine
Professor of Epidemiology and Public Health
Yale Cancer Center
Yale University School of Medicine
New Haven, CT

Autori colaboratori

M. Sitki Copur, MD, FACP

Adjunct Professor of Medicine
University of Nebraska
Medical Director, Morrison Cancer
Center
Mary Lanning Healthcare
Hastings, NE

Laurie J. Harrold, MD

Staff Medical Oncologist
Clinical Assistant Professor of Medicine
VA Pittsburgh Healthcare System
University of Pittsburgh School of
Medicine
Pittsburgh, PA

Chaoyuan Kuang, MD, PhD

Instructor of Medicine, Division of
Hematology-Oncology
UPMC Hillman Cancer Center
University of Pittsburgh School of
Medicine
Pittsburgh, PA

William Maguire, MD, PhD

Senior Hematology-Oncology Fellow
UPMC Hillman Cancer Center
University of Pittsburgh School of
Medicine
Pittsburgh, PA

Coordonatorul ediției în limba română:

Prof. Dr. Lucian MIRON, Șef de Clinică, disciplina Oncologie medicală, Institutul Regional de Oncologie, Iași.

Traducători:

Dr. Florin Ciprian ARMURĂRIȚI, specializarea Oncologie medicală, Institutul Regional de Oncologie, Iași – Capitolul 4.

Dr. Diana-Ioana BOBOC, specializarea Oncologie medicală, Institutul Regional de Oncologie, Iași – Capitolul 4.

Dr. Cristina-Elena COCIOABĂ, specializarea Oncologie medicală, Spitalul Clinic Colțea, București – Capitolul 2, Litera I.

Dr. Laura CONSTANTIN, specializarea Farmacie clinică, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București – Capitolul 2, Literele A și B.

Dr. Nicoleta Eugenia CONSTANTIN, specializarea Hematologie, Spitalul Clinic Colțea, București – Capitolul 5.

Dr. Teodor Ionuț CONSTANTIN, specializarea Oncologie medicală, Institutul Național de Endocrinologie „C. I. Parhon”, București – Capitolul 2, Literele A și B.

Dr. Cristina-Maria FLOREA, specializarea Oncologie medicală, Institutul Regional de Oncologie, Iași – Capitolul 4.

Dr. Eliza-Maria FROICU, specializarea Oncologie medicală, Institutul Regional de Oncologie, Iași – Capitolul 2, Literele L, M, R, S și V; Capitolul 4.

Dr. Ioana Cornelia LAZĂR, specializarea Oncologie medicală, Centrul Medical Neolife, București – Capitolul 2, Literele N și O.

Dr. Roxana Rodica MACARIE, specializarea Oncologie medicală, Spitalul Clinic Colțea, București – Capitolul 2, Litera T.

Dr. Laurențiu MICU, specializarea Medicină internă și Gastroenterologie, Institutul Clinic Fundeni, București – Capitolul 2, Litera Z; Capitolul 3.

Dr. Raluca Elena NEGREANU, specializarea Oncologie medicală veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, București – Capitolul 1; Capitolul 2, Litera C.

Dr. Răzvan Adrian NEGREANU, specializarea Oncologie medicală, Spitalul Clinic Colțea, București – Capitolul 1; Capitolul 2, Litera C.

Dr. Alina Nicoleta PETRE, specializarea Oncologie medicală, Centrul de Îngrijiri Paliative Sf. Nectarie, București – Capitolul 2, Literele F, G și H.

Dr. Corina Adriana TABĂ, specializarea Oncologie medicală, Spitalul Municipal Ploiești – Capitolul 2, Litera D.

Dr. Corina Georgiana TOADER, specializarea Oncologie medicală, Centrul Medical Neolife, București – Capitolul 2, Litera E.

Dr. Paula Iuliana TOMA, specializarea Oncologie medicală, Centrul Gral Medical, București – Capitolul 2, Litera P.

Dr. Simona Ruxandra VOLOVĂȚ, specializarea Oncologie medicală, Institutul Regional de Oncologie, Iași – Capitolul 4.

Prefața ediției în limba engleză

Dezvoltarea unor medicamente eficiente pentru tratamentul cancerului constituie o realizare semnificativă, începând cu descoperirea antimetaboliților și a agenților alchilanți în anii 1940 și 1950. Succesul acestui efort poate fi atribuit în mare măsură colaborării strânse și interacțiunii dintre oameni de știință, chimiști specializați în chimia organică sintetică, farmacologi și clinicieni. Această tradiție continuă să înflorească, în special pe măsură ce înaintăm în lumea farmacogenomicii, a genomicii, a proteomicii și a altor științe omice, împreună cu identificarea rapidă a noilor ținte moleculare pentru proiectarea și dezvoltarea medicamentelor.

În această ediție, am condensat o multitudine de informații despre medicamentele biologice și chimioterapice din practica clinică actuală într-un ghid de referință ce prezintă date esențiale într-un format practic și ușor de utilizat. Indicațiile principale, dozajul, regimurile terapeutice, toxicitățile și mențiunile speciale pentru fiecare agent au fost extinse și revizuite pentru a cuprinde informațiile noi colectate în ultimul an. În această ediție, am inclus 16 agenți noi și o serie întreagă de indicații suplimentare actualizate, care au fost toate aprobate de FDA în ultimul an.

Acest manual este structurat în cinci capitole. Capitolul 1 oferă o scurtă prezentare generală a principiilor-cheie ale chimioterapiei cancerului și revizuește contextele clinice în care este utilizată aceasta. Capitolul 2 analizează medicamentele biologice și chimioterapice care sunt în uz clinic, prezentate în ordine alfabetică, în funcție de numele lor generic. De asemenea, pentru fiecare agent în parte sunt furnizate detalii specifice cu privire la clasă și categoria din care face parte, mecanismele de acțiune și de rezistență, aspectele importante ale farmacologiei clinice și ale farmacocineticii, indicații clinice, mențiuni speciale, precauții și toxicități. Capitolul 3 include recomandări pentru modificarea dozelor necesare în cazul mielosupresiei și/sau al disfuncției hepatice și renale. De asemenea, sunt furnizate informații relevante care evidențiază potențialul teratogen al diferiților agenți. Capitolul 4 prezintă diferite regimuri de monoterapie sau de combinații medicamentoase indicate în tumorile solide și neoplaziile hematologice, care sunt utilizate în mod obișnuit în practica clinică. Și această secțiune este organizată alfabetic, în funcție de tipul specific de cancer. În cele din urmă, Capitolul 5 analizează agenții antiemetici și regimurile folosite în mod obișnuit pentru a trata greața și vărsăturile induse de chimioterapie, care constituie o toxicitate importantă observată la multe dintre medicamentele oncologice utilizate în practica clinică.

Speranța noastră este ca această carte să continue să servească atât ca text de referință, cât și ca sursă imediată de informații practice care pot fi utilizate de medici și de alți profesioniști din domeniul sănătății implicați activ în îngrijirea zilnică a pacienților oncologici. Acest manual se dorește a fi un proiect viu, în continuă schimbare, iar obiectivul nostru este să oferim anual actualizări și să încorporăm noi agenți și regimuri de tratament care să reflecte progresele rapide în domeniul dezvoltării medicației oncologice.

Edward Chu, MD
Vincent T. DeVita, Jr., MD

Mulțumiri

Această carte reprezintă rezultatul eforturilor multor oameni dedicați și, totodată, reflectă propriile mele rădăcini personale și profesionale în domeniul farmacologiei cancerului și al dezvoltării medicamentelor oncologice. De asemenea, reafirmă învățătura și sprijinul pe care le-am primit de la mentorii mei de la Universitatea Brown, Institutul Național al Cancerului (NCI) și Centrul Oncologic Yale. În special Bruce Chabner, Paul Calabresi, Robert Parks, Joseph Bertino și Vince DeVita au avut fiecare o influență majoră asupra dezvoltării mele ca farmacolog și medic oncolog. În timpul petrecut la NCI, am avut norocul să fiu instruit sub îndrumarea atentă oferită de Carmen Allegra, Bob Wittes și Bruce Chabner. La Yale, am avut privilegiul să lucrez cu un grup de oameni extraordinar de talentați, printre care Yung-chi Cheng, William Prusoff, Alan Sartorelli și Vince DeVita. Toți și-au împărtășit cu blândețe cunoștințele, înțelepciunea, sprijinul și prietenia. Aș dori, de asemenea, să-i mulțumesc lui Vince DeVita, coautor, coleg, mentor și prieten, care m-a recrutat la Centrul Oncologic Yale și care a susținut atât de mult cariera mea profesională și personală. Doresc să aduc mulțumiri speciale colegilor mei de la Jones & Bartlett Learning, pentru că mi-au oferit ocazia să dezvolt această carte și pentru încurajarea, sprijinul și răbdarea lor pe tot parcursul acestui proces. Doresc să-i mulțumesc soției mele, Laurie Harrold, pentru dragostea și răbdarea de care a dat dovadă, pentru cunoștințele ei de oncologie medicală și pentru ajutorul oferit în scrierea și revizuirea diferitelor secțiuni ale acestei cărți. De asemenea, aș dori să le mulțumesc celor doi câini ai noștri, Mika și Lexi, care nu mai sunt alături de noi, dar care se vor afla mereu în inimile noastre, noilor noștri câini, Rosie și Allie, și celor doi copii frumoși ai noștri, Ashley și Joshua, care au adus o mare bucurie și mândrie familiei noastre. În cele din urmă, această carte este dedicată părinților mei, Ming și Shih-Hsi Chu, pentru loialitatea, dragostea, sprijinul și încurajarea lor constante și necondiționate și pentru că mi-au insuflat dorința, bucuria și angajamentul de a deveni medic oncolog și farmacolog specializat în tratarea cancerului și mi-au arătat calea de a fi un medic, un om de știință și o persoană mai bună. Deși nu mai sunt printre noi, spiritul lor trăiește în inimile noastre pentru totdeauna.

Edward Chu, MD

Prefața ediției în limba română

Există un consens general actual că boala canceroasă reprezintă o patologie cu mecanisme genetice determinate de acumularea modificărilor în genomul celulelor somatice care stau la baza progresiei tumorale. În ultimii ani, creșterea accesului la secvențierea genomică și progresul tehnologiilor de secvențiere a ADN-ului au deschis o nouă eră în medicina moleculară și au revoluționat domeniul oncologiei. Astfel, asistăm la redefinirea taxonomiei tumorilor și la trecerea de la clasificarea histologică la cea bazată pe mutații genice. În această direcție a contribuit și identificarea unor mutații specifice în ADN, ce reprezintă acum un marker sensibil pentru depistarea precoce a bolii și monitorizarea rezultatelor terapeutice. Ultimii ani au confirmat, de asemenea, succesul unor terapii moleculare care vizează modificări tumorale ce stau la baza carcinogenezei. O nouă generație de medicamente și anticorpi monoclonali care țintesc receptori specifici și căile de semnalizare esențiale pentru supraviețuirea și progresia celulei maligne au revoluționat tratamentul unor cancere și au redat speranța multor pacienți.

În general, oncologul trebuie să facă față unei avalanșe de informații și să fie permanent la curent cu ultimele descoperiri în domeniu. Medicii rezidenți sunt, la rândul lor, asaltați de noutăți și provocați intelectual pe tot parcursul specializării, motiv pentru care este necesar uneori să revizuiască protocoalele de bază, precum și noile recomandări terapeutice.

Sperăm ca traducerea acestui prestigios tratat să își atingă obiectivul major, acela de a fi un instrument indispensabil pentru oncolog. Accesul la tendințele cele mai noi ale practicii medicale este esențial pentru luarea celor mai bune decizii în managementul terapeutic.

Mulțumesc tuturor celor care s-au implicat și au depus un efort susținut la traducerea acestei cărți; fără dedicarea și entuziasmul lor, ne-am fi confruntat cu un drum lung și anevoios către succes. De asemenea, multe mulțumiri Editurii Prior care, prin publicarea *Manualului de medicație oncologică pentru clinicieni*, a adus o contribuție valoroasă pentru literatura medicală din România.

Prof. Dr. Lucian Miron



© crystal light/Shutterstock

1

Principiile chimioterapiei

Vincent T. DeVita Jr. și Edward Chu

Introducere

Dezvoltarea chimioterapiei în anii 1950 și 1960 a dus la dezvoltarea unor strategii curative de tratament pentru pacienții cu malignități hematologice și cu un număr mic de tumori solide în stadii avansate. Aceste progrese au confirmat principiul potrivit căruia chimioterapia ar putea trata cancerul și au oferit rațiunea integrării chimioterapiei în programele combinate de chirurgie și radioterapie în stadiile incipiente de boală, cu scopul de a oferi beneficii clinice. Încă de la începuturile sale, principalele obstacole în calea eficacității clinice a chimioterapiei au fost toxicitatea pentru țesuturile sănătoase ale corpului, eterogenitatea tumorilor și dezvoltarea rezistenței celulare la medicament. Dezvoltarea și aplicarea unor tehnologii moleculare sofisticate pentru a analiza expresia genică a celulelor normale și maligne la nivel de ADN, ARN și/sau proteine au facilitat în mare măsură identificarea unora dintre mecanismele critice prin care chimioterapia își exercită efectele antitumorale și activează apoptoza. Noile progrese în diagnosticul molecular, care includ acum secvențierea de generație următoare, secvențierea întregului exom și secvențierea întregului genom, au oferit noi perspective importante asupra evenimentelor moleculare și genetice petrecute în celulele canceroase, care pot conferi chimiosensibilitate la tratamentul medicamentos, precum și identificarea potențialelor noi ținte terapeutice. Această înțelegere îmbunătățită a căilor moleculare și de semnalizare cheie, prin care chimioterapia, terapiile țintite, terapiile biologice și imunoterapia își exercită activitatea antitumorală și prin care modificările genetice pot determina rezistență la terapia medicamentoasă, a oferit baza rațională pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice inovative.

Rolul chimioterapiei în tratamentul cancerului

Chimioterapia este utilizată în prezent în patru contexte clinice principale: (1) terapia de inducție pentru boala avansată sau pentru cancerul pentru care nu există alte abordări eficiente de tratament; (2) tratamentul neoadjuvant adresat pacienților care prezintă o boală localizată, pentru care formele locale de terapie, cum ar fi intervenția chirurgicală și/sau radioterapia, sunt inadecvate ca terapii de sine stătătoare; (3) tratamentul adjuvant al terapiilor locale, inclusiv chirurgia și/sau radioterapia; și (4) instilarea directă în situsurile tumorale sau prin perfuzie direcționată către regiunea specifică a corpului afectată direct de cancer.

Chimioterapia de inducție se referă la terapia medicamentoasă administrată ca tratament primar pentru bolnavii de cancer în stadii avansate, pentru care nu există terapii alternative. Aceasta a reprezentat principala abordare referitoare la tratarea pacienților cu boală metastatică avansată. În majoritatea cazurilor, obiectivele terapiei sunt de a atenua simptomele legate de tumori, de a îmbunătăți calitatea generală a vieții și de a prelungi timpul până la progresia tumorală (TPT) și supraviețuirea generală (SG). Chimioterapia este curativă în cazul unui subgrup relativ mic de pacienți care prezintă boală avansată. La adulți, aceste tipuri de cancer potențial vindecabile includ limfomul Hodgkin și non-Hodgkin, cancerul cu celule germinale, leucemii acute și coriocarcinoame, în timp ce cancerul vindecabil al copiilor include leucemia limfoblastică acută, limfomul Burkitt, tumora Wilms și rhabdomyosarcomul embrionar.

Chimioterapia neoadjuvantă se referă la utilizarea chimioterapiei în cazul pacienților care prezintă cancer local avansat pentru care există terapii locale, cum ar fi chirurgia și radioterapia, dar care nu sunt complet eficiente. Bolile pentru care este luată în considerare de obicei abordarea neoadjuvantă includ cancerul anal, cancerul vezicii urinare, cancerul de sân, cancerul esofagian, cancerul laringian, cancerul pulmonar fără celule mici (*non-small cell lung cancer* – NSCLC) avansat local și sarcomul osteogenic. Pentru boli precum cancerul anal, cancerul gastroesofagian, cancerul laringian și NSCLC, se obține, de obicei, un beneficiu clinic optim atunci când chimioterapia este administrată concomitent cu radioterapia.

Unul dintre cele mai importante roluri ale chimioterapiei sistemice este în continuarea modalităților locale de tratament, cum ar fi chirurgia și/sau radioterapia; aceasta a fost denumită chimioterapie adjuvantă. Dezvoltarea recidivei bolii, fie local, fie sistemic, după intervenții chirurgicale și/sau radioterapie se datorează în principal răspândirii micrometastazelor oculte. Scopul terapiei adjuvante este de a reduce incidența recidivei atât locale, cât și sistemice și de a îmbunătăți SG a pacienților. În general, regimurile de chimioterapie cu activitate clinică împotriva bolii avansate pot avea potențial curativ după rezecția chirurgicală a tumorii primare, cu condiția administrării dozelor și a schemei adecvate. Chimioterapia adjuvantă este eficientă în prelungirea supraviețuirii fără boală (SFB) și a SG la pacienții cu cancer de sân, cancer colorectal (CCR), cancer gastric, NSCLC, tumora Wilms și sarcomul osteogenic. Chimioterapia adjuvantă este recomandată și în cazul pacienților cu astrocitoame anaplastice. Pacienții cu melanom malign primar și cu risc crescut de a dezvolta metastaze obțin beneficii în ceea ce privește SFB și SG îmbunătățite prin tratamentul adjuvant cu agentul biologic interferon- α , deși acest tratament trebuie administrat pe o durată de 1 an. Studii recente au arătat că inhibitorii punctului de control imun ipilimumab și nivolumab oferă beneficii clinice în tratamentul adjuvant al melanomului rezecat chirurgical cu afectarea ganglionilor limfatici. Agenții anti-hormonali tamoxifen, anastrozol și letrozol sunt eficienți în terapia adjuvantă

a pacientelor în post-menopauză, ale căror tumori mamare exprimă receptori estrogenici. Acești agenți trebuie administrați pe termen lung, tratamentul fiind recomandat timp de 5 ani. Studii recente au arătat că terapia adjuvantă cu imatinib la pacienții cu tumoră stromală gastrointestinală (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST) rezecată chirurgical este mai eficientă atunci când este administrată timp de 3 ani, spre deosebire de răspunsul la administrarea pe parcursul unui singur an.

Principiile chimioterapiei combinate

Cu rare excepții (de ex., coriocarcinomul și limfomul Burkitt), medicamentele unice, la doze tolerabile clinic, nu au putut vindeca cancerul. În anii 1960 și la începutul anilor 1970, regimurile bazate pe combinații de medicamente au fost dezvoltate pe baza unor acțiuni biochimice cunoscute ale unor medicamente oncologice disponibile, mai degrabă decât pe baza eficacității lor clinice. Astfel de regimuri au fost, însă, în mare măsură ineficiente. Era chimioterapiei combinate a început când mai multe medicamente active din diferite clase au devenit disponibile pentru a fi utilizate împreună în tratamentul leucemiilor acute și al limfoamelor. După acest succes inițial cu tumorile maligne hematologice, chimioterapia combinată a fost ulterior extinsă la tratamentul tumorilor solide.

Chimioterapia combinată cu agenți citotoxici convenționali realizează mai multe obiective-cheie, care nu sunt posibile în cazul terapiei cu un singur agent. În primul rând, asigură distrugerea maximă a celulelor în intervalul de toxicitate tolerat de gazdă pentru fiecare medicament, atât timp cât se respectă doza. În al doilea rând, oferă o gamă mai largă de interacțiuni între medicamente și celulele tumorale cu diferite anomalii genetice într-o populație tumorală eterogenă. În cele din urmă, poate preveni și/sau încetini dezvoltarea ulterioară a rezistenței celulare la medicamente.

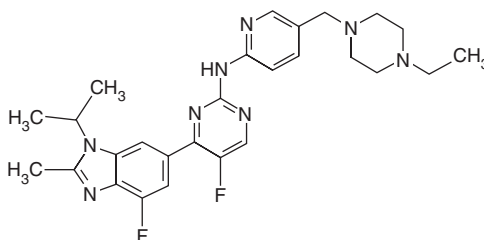
Anumite principii au ghidat selecția medicamentelor în cele mai eficiente combinații și oferă o paradigmă pentru dezvoltarea de noi regimuri terapeutice medicamentoase. În primul rând, numai medicamentele cunoscute a fi parțial eficiente împotriva aceluiași tip de cancer (atunci când sunt utilizate în monoterapie) ar trebui selectate pentru a fi utilizate în regimuri combinate. Dacă sunt disponibile, se preferă medicamentele care produc un procent de remisiune completă față de cele care determină doar răspunsuri parțiale. În al doilea rând, atunci când sunt disponibile mai multe medicamente dintr-o clasă și sunt la fel de eficiente, trebuie selectat un medicament, astfel încât toxicitatea acestuia să nu se suprapună cu toxicitatea altor medicamente care urmează să fie utilizate în combinație. Deși o astfel de selecție duce la o gamă mai largă de efecte secundare, aceasta minimizează riscul unui potențial efect letal cauzat de agresiuni repetate asupra aceluiași sistem de organe, în urma unor medicamente diferite. Mai mult, această abordare permite maximizarea intensității dozei. În plus, medicamentele trebuie utilizate cu doza și ciclicitatea lor optime, iar combinațiile de medicamente trebuie administrate la intervale fixe. Intervalul fără tratament între cicluri ar trebui să fie cel mai scurt timp posibil, necesar pentru recuperarea celui mai sensibil țesut țintă sănătos, care este de obicei măduva osoasă. Mecanismele biochimice, moleculare și farmacologice ale interacțiunii dintre medicamentele individuale într-o anumită combinație ar trebui înțelese pentru a obține un efect maxim. În cele din urmă, reducerea arbitrară a dozei unui medicament eficient pentru a permite adăugarea altor medicamente mai puțin eficiente, diminuează dramatic activitatea clinică a celui mai eficient agent sub pragul de eficacitate și scade capacitatea regimului combinat de a vindeca boala unui pacient.

Un ultim aspect se referă la durata optimă de administrare a medicamentului. Mai multe studii randomizate în tratamentul adjuvant al cancerului de sân și CCR au arătat faptul că tratamentul de scurtă durată de aproximativ 6 luni este la fel de eficient ca terapia de lungă durată (12 luni). Evaluarea Internațională a Duratei Terapiei Adjuvante (*International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy – IDEA*) a reprezentat un efort de colaborare multinațional care a arătat că o perioadă scurtă de 3 luni de chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatină produce același beneficiu clinic ca și una de 6 luni de tratament al cancerului de colon în stadiul III. Cu toate acestea, durata optimă poate depinde de tipul tumorii, deoarece se cunoaște că durata prelungită a terapiei adjuvante la pacienții cu GIST rezecată chirurgical, 3 ani versus 1 an, are ca rezultat un beneficiu clinic îmbunătățit. În timp ce progresia bolii pe durata chimioterapiei constituie o indicație clară de întrerupere a tratamentului în condiții de boală avansată, durata optimă a chimioterapiei pentru pacienții fără progresia bolii nu a fost bine definită. Odată cu dezvoltarea unor regimuri terapeutice noi și mai puternice, în procesul decizional trebuie luat în considerare riscul potențial de evenimente adverse cumulative, cum ar fi cardiotoxicitatea secundară antraciclinelor și neurotoxicitatea secundară taxanilor și analogilor de platină. Totuși, nu există dovezi ale beneficiului clinic în continuarea terapiei pe termen nelimitat până la progresia bolii. Un studiu randomizat asupra CCR metastatic, ce a comparat chimioterapia paliativă continuă cu cea intermitentă, a arătat că o strategie de întrerupere și reluare cu același regim chimioterapic poate fi o opțiune de tratament rezonabilă pentru anumiți pacienți. Observații similare au fost notate în tratamentul bolilor metastatice ale altor tipuri de tumori, inclusiv NSCLC, cancerul de sân, cancerul cu celule germinale, cancerul ovarian și cancerul pulmonar cu celule mici (*small cell lung cancer – SCLC*).

Medicamente biologice și chimioterapice

Edward Chu, Laurie J. Harrold și M. Sitki Copur

Abemaciclib



DENUMIRE COMERCIALĂ	Verzenio, PD 0332991	CLASĂ	Inhibitor de transducție a semnalului, inhibitor CDK
CATEGORIE	Agent țintit	DEȚINĂTORUL LICENȚEI	Eli Lilly

MECANISM DE ACȚIUNE

- Inhibitor de kinază ciclin-dependentă (*cyclin-dependent kinase* – CDK) 4 și 6.
- Inhibiția CDK4 și CDK6 determină inhibiția proliferării și a creșterii celulare, blocând progresia ciclului celular de la faza G1 la S.
- Expresia scăzută a fosforilării proteinei retinoblastomului (*retinoblastoma protein phosphorylation* – pRB) are ca rezultat reducerea expresiei și a semnalizării E2F.
- Induce senescență celulară.

MECANISM DE REZISTENȚĂ

- Amplificarea dobândită a CDK6 are ca rezultat creșterea expresiei CDK6.
- Expresie crescută a CDK2 și a CDK4.
- Pierderea expresiei pRB.
- Supraexpresia ciclinelor A și E.
- Expresie crescută a protein-kinazei 1 dependente de 3-fosfoinozimidă (*3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1* – PDK1), cu activarea căilor AKT și a altor kinaze AGC.

ABSORBȚIE

Biodisponibilitatea administrării orale este de 46%. Mesele bogate în lipide, hipercalorice măresc ASC (aria de sub curbă) a medicamentului sub formă nemodificată și a metabolizilor săi activi cu 9%, precum și C_{max} (concentrația maximă) cu 26%.

DISTRIBUȚIE

Se leagă semnificativ (96,3%) de proteine plasmatică, albumină serică și glicoproteina α 1-acidă, având o distribuție tisulară largă. Concentrația plasmatică stabilă este atinsă în decurs de 5 zile de la administrarea zilnică și repetată a dozei.

METABOLIZARE

Este metabolizat preponderent în ficat, în principal de enzimele microzomale CYP3A4, cu formarea metabolitului major N-dezetilabemaciclib (M2), dar și a altor metabolizi adiționali, inclusiv M20, M18 și metabolitul oxidativ (M1). Acești metabolizi au activitate biologică similară cu medicamentul sub formă nemodificată. Acilarea și glucuronidarea joacă roluri minore în procesul de metabolizare. Aproape 81% din medicament este excretat în materiile fecale și doar 3% în urină, majoritatea dozei eliminate fiind reprezentată de metabolizi. Timpul de înjumătățire plasmatică al medicamentului este de 18,3 ore.

INDICAȚII

1. Este aprobat de Administrația Alimentelor și a Medicamentelor (*Food and Drug Administration* – FDA) în combinație cu un inhibitor de aromatază pentru pacientele cu cancer mamar avansat sau metastatic cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, HER2-negativ ca tratament hormonal inițial adresat femeilor aflate în postmenopauză.
2. Este aprobat de FDA în asociere cu fulvestrant pentru pacientele cu cancer mamar avansat sau metastatic cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, HER2-negativ, cu progresia bolii după administrarea terapiei hormonale.

3. Este aprobat de FDA ca monoterapie pentru pacientele cu cancer mamar avansat sau metastatic care au receptor hormonal (HR)-pozitiv, HER2-negativ, cu progresia bolii după terapia hormonală și anterior chimioterapiei pentru boala metastatică.

DOZAJ

1. În asociere cu fulvestrant sau cu un inhibitor de aromatază – 150 mg p.o. de două ori pe zi.
2. În monoterapie – 200 mg p.o. de două ori pe zi.

INTERACȚIUNE MEDICAMENTOASĂ 1

Medicamentele care stimulează enzimele microzomale hepatice CYP3A4, cum ar fi fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbitalul și sunătoarea, pot crește metabolizarea abemaciclibului, rezultând niveluri serice scăzute ale medicamentului și o activitate clinică potențial redusă.

INTERACȚIUNE MEDICAMENTOASĂ 2

Medicamentele care inhibă enzimele microzomale hepatice CYP3A4, cum ar fi ketoconazolul, itraconazolul, eritromicina și claritromicina, pot reduce metabolizarea abemaciclibului, rezultând niveluri serice crescute ale substanței și un potențial toxic crescut.

MENȚIUNI SPECIALE

1. Nu este necesară reducerea dozelor în cazul insuficienței hepatice ușoare sau moderate (scorul Child-Pugh, clasa A sau B). Se recomandă reducerea dozelor și administrarea cu prudență în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă.
2. Nu este necesară reducerea dozelor în cazul insuficienței renale ușoare sau moderate; medicamentul nu a fost studiat în cazul insuficienței renale severe, al bolii renale în stadiul final sau în cazul pacienților cu dializă.
3. Se recomandă monitorizarea cu atenție a hemogramei și a trombocitelor la un interval de 2 săptămâni în primele 2 luni de la inițierea terapiei, apoi lunar.
4. Este necesară monitorizarea atentă a funcției hepatice la momentul inițierii terapiei, apoi periodic. Funcția hepatică trebuie evaluată în primele 2 luni la un interval de 2 săptămâni, lunar pentru următoarele 2 luni, apoi în funcție de contextul clinic.
5. Se monitorizează semnele și simptomele asociate unei infecții.
6. Se monitorizează semnele și simptomele de tromboembolie venoasă.
7. Sarcină, categoria D.

TOXICITATE 1

Mielosupresie cu neutropenie, anemie și trombocitopenie.

TOXICITATE 2

Fatigabilitate, astenie și anorexie.

TOXICITATE 3

Creșterea riscului de infecții, mai frecvent infecții ale tractului respirator superior.

TOXICITATE 4

Greață/vărsături, durere abdominală și diaree.

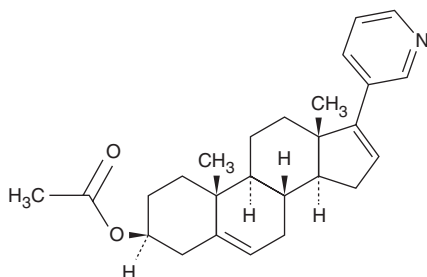
TOXICITATE 5

Creșterea riscului de evenimente tromboembolice, inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și tromboembolie pulmonară (TEP).

TOXICITATE 6

Hepatotoxicitate cu creșteri ale transaminazelor TGO și TGP.

Acetat de abirateronă

**DENUMIRE COMERCIALĂ**

Zytiga

CLASĂ

Alte medicamente

CATEGORIE

Agent hormonal

DEȚINĂTORUL LICENȚEIJanssen Biotech
Johnson &
Johnson**MECANISM DE ACȚIUNE**

- Promedicament al abirateronei.
- Inhibă selectiv 17 α -hidroxilaza/C17, 20-liaza (CYP17). Această enzimă este necesară pentru biosinteza hormonilor androgeni, fiind exprimată în testicule, glandele suprarenale și țesuturile tumorale de la nivelul prostatei.
- Inhibiția CYP17 determină inhibiția conversiei pregnenolonei și a progesteronului la 17 α -hidroxi-derivați.
- Inhibiția CYP17 duce la inhibarea formării ulterioare a dehidroepiandrosteronului (DHEA) și a androstendionei.
- Se asociază cu o creștere de *rebound* a producției de mineralocorticoizi prin intermediul glandelor suprarenale.

MECANISM DE REZISTENȚĂ

- Reglare ascendentă a CYP17.
- Inducția receptorilor de androgen (AR) și a variantelor combinate, determinând o transactivare a AR ligand-independentă.
- Expresia receptorilor truncați de androgen.

ABSORBȚIE

Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 1,5–4 ore de la administrarea orală. Absorbția este crescută prin consumul de alimente, în special al celor bogate în lipide.

DISTRIBUȚIE

Puternic legat de proteine plasmatică (>99%), de albumină și de glicoproteina α 1-acidă.

METABOLIZARE

După administrarea orală, acetatul de abirateronă este rapid hidrolizat la abirateronă, metabolitul activ. Principalii doi metaboliți circulanți ai abirateronei sunt abirateronă sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat, amândoi fiind inactivi. Aproape 90% din doza administrată este excretată în materiile fecale, doar 5% fiind eliminată prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică al abirateronei variază de la 5 la 14 ore, cu o valoare mediană de 12 ore.

INDICAȚII

1. Este aprobat de FDA în asociere cu prednisonă pentru pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare (CPRC) metastatic, care au primit anterior chimioterapie pe bază de docetaxel.
2. Este aprobat de FDA în asociere cu prednisonă pentru pacienții cu cancer de prostată sensibil la castrare (CPSC) metastatic, cu risc crescut.

DOZAJ

Doza recomandată este de 1 000 mg p.o. în priză unică, zilnic, în asociere cu prednisonă 5 mg p.o. de două ori pe zi.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

- A se utiliza cu prudență în prezența substraturilor CYP2D6.
- A se utiliza cu prudență în prezența inhibitorilor și a inductorilor de CYP3A4.

MENȚIUNI SPECIALE

1. Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară. La cei cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh, clasa B), se recomandă reducerea dozei la 250 mg o dată pe zi, doză unică. Dacă există creșteri ale transaminazelor ALT sau AST $>5 \times$ peste limita superioară a normalului (LSN) sau ale bilirubinei totale $>3 \times$ LSN, tratamentul se întrerupe. Este de evitat utilizarea medicamentului în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă, deoarece acesta nu a fost testat în cazul acestui grup de pacienți.
2. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu disfuncție renală.
3. Acetatul de abirateronă trebuie administrat pe stomacul gol, fără a consuma alimente cu 2 ore înainte și o oră după administrarea orală. Tabletele trebuie înghițite întregi, cu apă.
4. Se recomandă monitorizarea atentă a insuficienței corticosuprarenale ce ar putea apărea la pacienții cărora li se întrerupe tratamentul cu prednisonă, li se scad dozele de prednisonă sau în caz de infecție sau stres.
5. Sarcină, categoria X. Alăptarea ar trebui evitată.

TOXICITATE 1

Fatigabilitate.

TOXICITATE 2

Greață și vărsături ușoare.

TOXICITATE 3

Creștere ușoară a transaminazelor TGO/TGP.

TOXICITATE 4

Hipertensiune arterială.

TOXICITATE 5

Edem periferic.

TOXICITATE 6

Hipopotasemie.

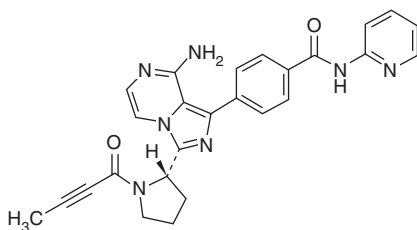
TOXICITATE 7

Artralгии, mialгии și spasme musculare.

TOXICITATE 8

Bufeuri.

Acalabrutinib


**DENUMIRE
COMERCIALĂ**

Calquence,
ACP-196

CLASĂ

Inhibitor de transducție
a semnalului, inhibitor
BTK

CATEGORIE

Agent țintit

DEȚINĂTORUL LICENȚEI

Acerta și AstraZeneca