



PRINCIPIILE TRATAMENTULUI SPECIFIC SISTEMIC IN ONCOLOGIE

DEFINITII

- TRATAMENT SISTEMIC
- TRATAMENT SPECIFIC

METODE DE TRATAMENT SPECIFIC SISTEMIC

- **CHIMIOTERAPIA ANTINEOPLAZICA**
- **TERAPIA TINTITA MOLECULAR**
- **HORMONOTERAPIA**
- **IMUNOTERAPIA**
- **INHIBITORII DE OSTEOCLASTE**

SCOPURILE TRATAMENTULUI SISTEMIC SPECIFIC

1. Curativ
2. Neoadjuvant
3. Adjuvant
4. Paleativ
5. Inducție
6. Intreținere

APRECIEREA RASPUNSULUI LA TRATAMENT IN ONCOLOGIE

SISTEMUL RECIST – “RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS”

- LEZIUNE MASURABILA
- LEZIUNE NEMASURABILA
- LEZIUNE TINTA
- LEZIUNE NON-TINTA
- METODE OBIECTIVE DE EVALUARE A RASPUNSULUI LA TRATAMENT
- INTERVAL RECOMANDAT PENTRU EVALUAREA RASPUNSULUI LA TRATAMENT

APRECIEREA RASPUNSULUI LA TRATAMENT IN ONCOLOGIE

- remisiunea completă (RC) - tumora dispare complet, nu mai exista nici un semn vizibil, clinic sau paraclinic, care sa ateste prezenta tumorii maligne in organism.
- remisiunea parțială (RP) – diminuarea cu peste 30% a sumei diametrelor maxime a tuturor leziunilor masurabile.
- boala evolutiva sau progresia bolii (BE sau PB) – cresterea cu peste 20% a sumei diametrelor maxime a tuturor leziunilor masurabile, si / sau aparitia unor noi leziuni
- boala stabilizata (BS) - constanta sumei diametrelor maxime a tuturor leziunilor masurabile, sau variabilitatea cu maxim 30% in scadere sau cu maxim 20% in crestere

STABILIREA STATUSULUI DE PERFORMANȚĂ AL PACIENTULUI NEOPLAZIC

Statusul de performanță Karnofsky

Statusul de performanță ECOG

IK 100 = ECOG 0, pe deplin activ, capabil sa desfasoare activitati preimbolnavire fara restrictie

IK 80 - 90 = ECOG 1, restrictie a activitatilor fizice intense dar capabil sa desfasoare fara efort activitati fizice uzuale

IK 60 - 70 = ECOG 2, capabil de autoingrijire dar incapabil de a desfasura activitati care presupun efort sustinut. Nu sta in pat mai mult de 50% din timpul in care este treaz

IK 40 - 50 = ECOG 3, capabil numai de autoingrijire limitata, sta in pat sau in scaun mai mult de 50% din timpul in care este treaz

IK 20 - 30 = ECOG 4. disabilitate completa. nu se poate ingriji singur. sta tot timpul in pat sau scaun

IK Sub 20 = ECOG 5, deces

PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI ANTINEOPLAZICE

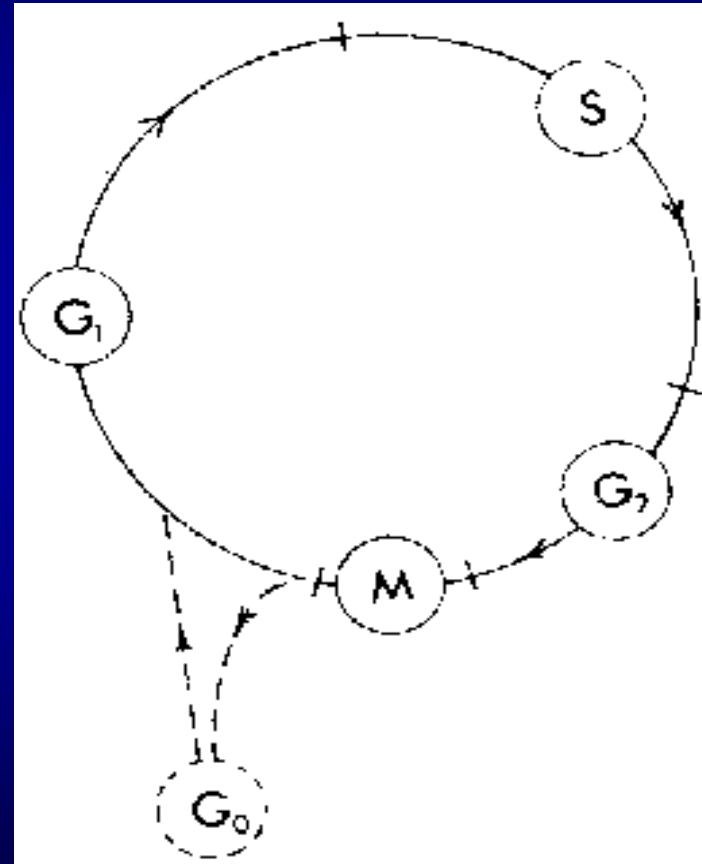
CICLUL CELULAR

G_1 - faza inițială, de creștere

S - faza de sinteză

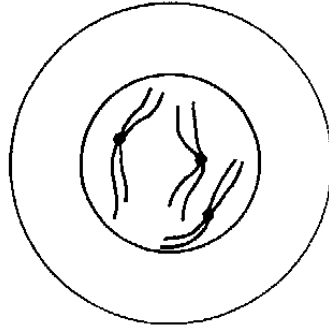
G_2 - faza premitotică

M - faza de mitoză

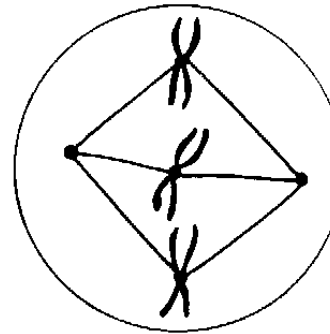


MITOZA

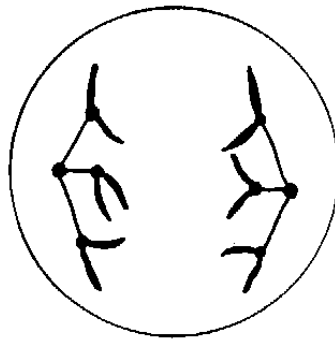
Profaza



Metafaza



Anafaza



Telofaza

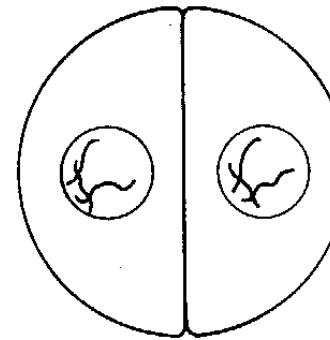
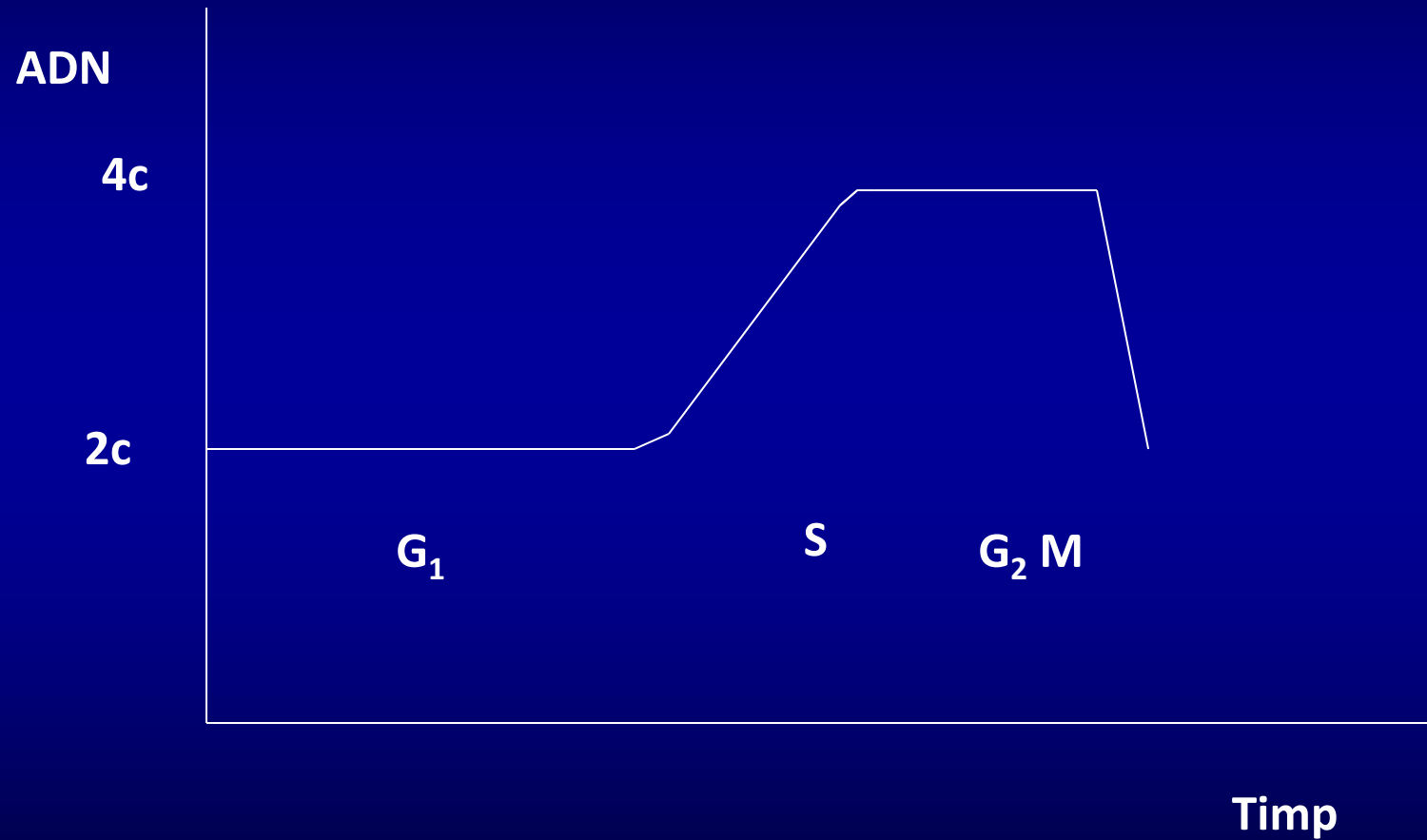


DIAGRAMA FAZELOR CICLULUI CELULAR



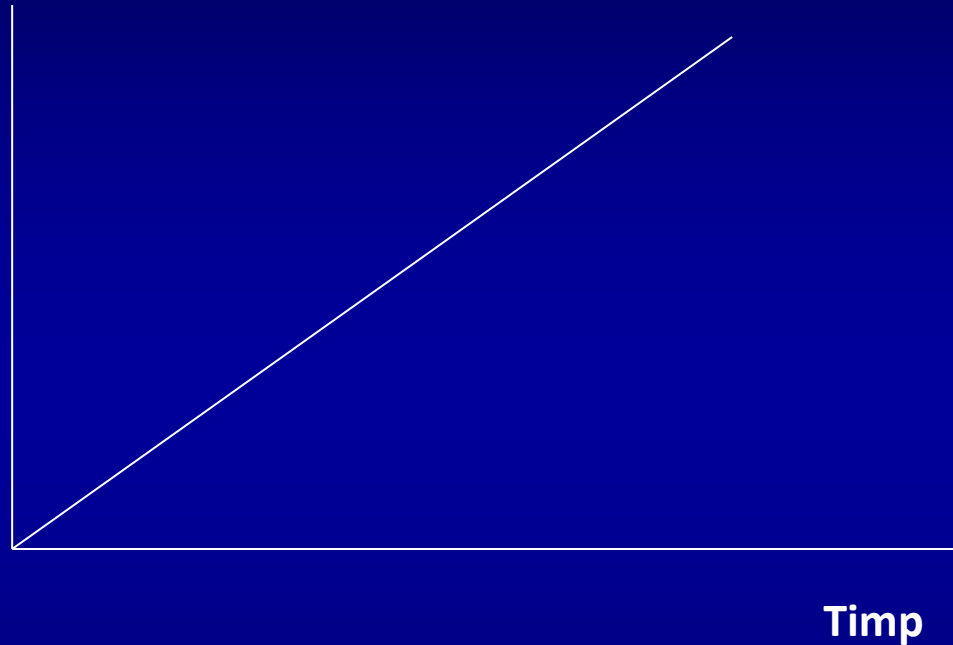
Cresterea tumorală depinde de:

- timpul ciclului celular
- fracția de creștere tumorală (celule în diviziune/celule G0)
- fracția de pierdere celulară

Rezultatul acestora ---> **timpul de dublare tumorală (TD)**

CREȘTERE EXPONENȚIALĂ

Nr. celule
tumoraie



$$dN/dt = (K_p - K_l)N$$

$$N = N_0 \exp(K_p - K_l)t$$

$$T.D. = \log_e^2 / (K_p - K_l) = 0,693 / (K_p - K_l)$$

$$V = V_0 \exp(0,693/tD)$$

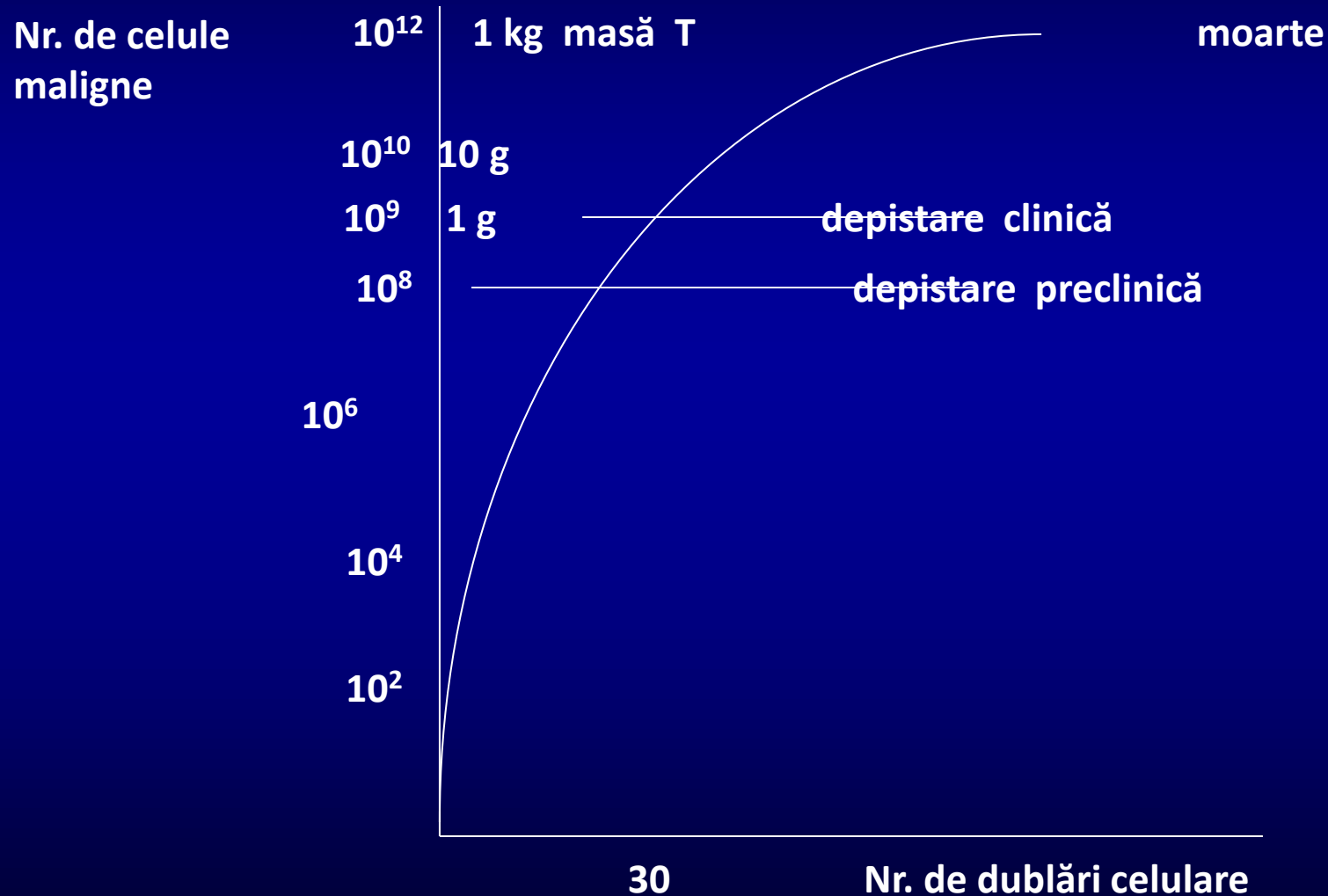
DIAGRAMA CINETICII TUMORALE

**Compartimentul
celulelor divizibile**

**Compartimentul
celulelor nedivizibile**

Celule stem tumorale	Celule stem dormande
Celule cu potențial biologic limitat	Celule incapabile de diviziune

RELAȚIA DINTRE NUMĂRUL CELULELOR TUMORALE, NUMĂRUL DE DUBLĂRI ȘI DEPISTAREA PRECLINICĂ ȘI CLINICĂ A TUMORII



EFFECTUL DUPĂ PRIMA ADMINISTRARE A UNUI CITOSTATIC ANTITUMORAL

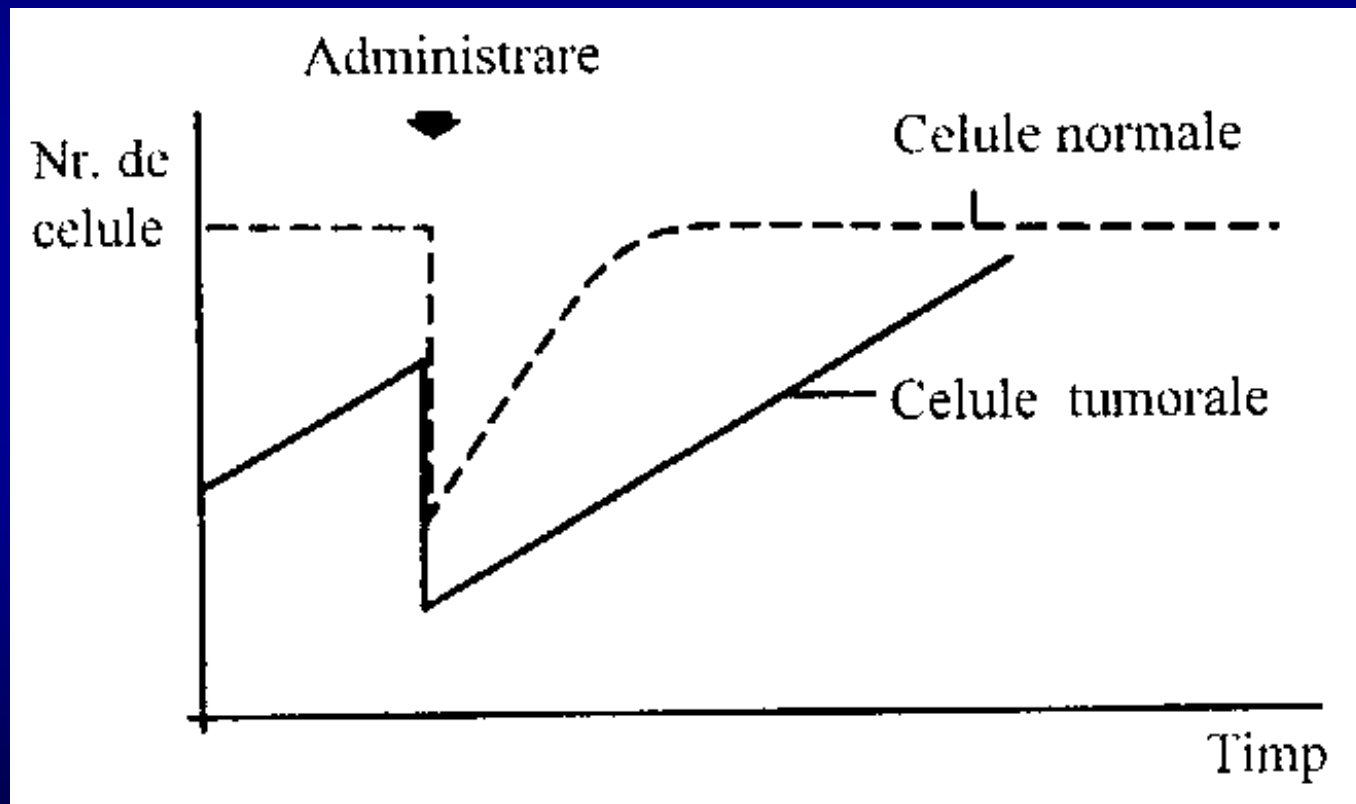


DIAGRAMA EFECTELOR TERAPIEI CITOSTATICE ASUPRA CELULELOR NORMALE SI TUMORALE

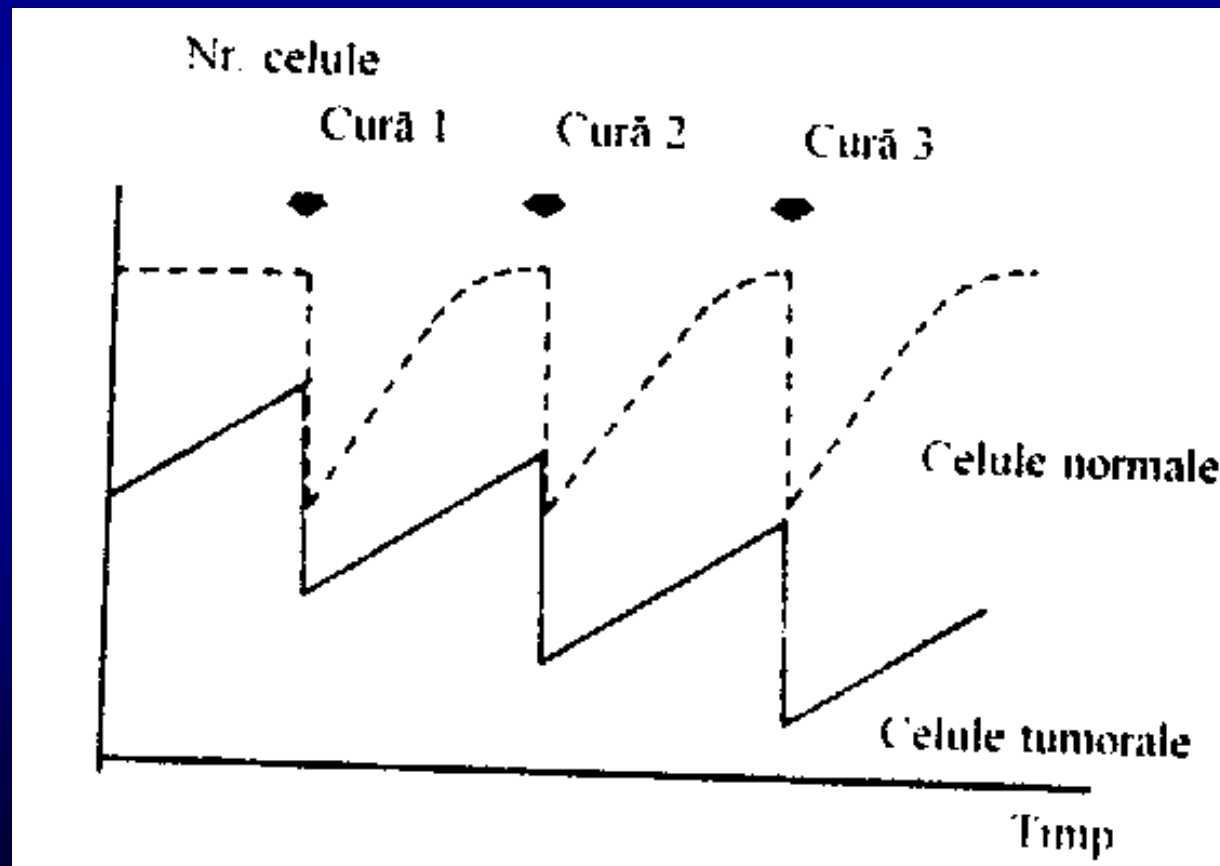


DIAGRAMA EFECTELOR TERAPIEI CITOSTATICE ASUPRA CELULELOR NORMALE ȘI TUMORALE ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII CICLURILOR DE TRATAMENT LA INTERVALE MAI **MICI** DECÂT CELE OPTIME

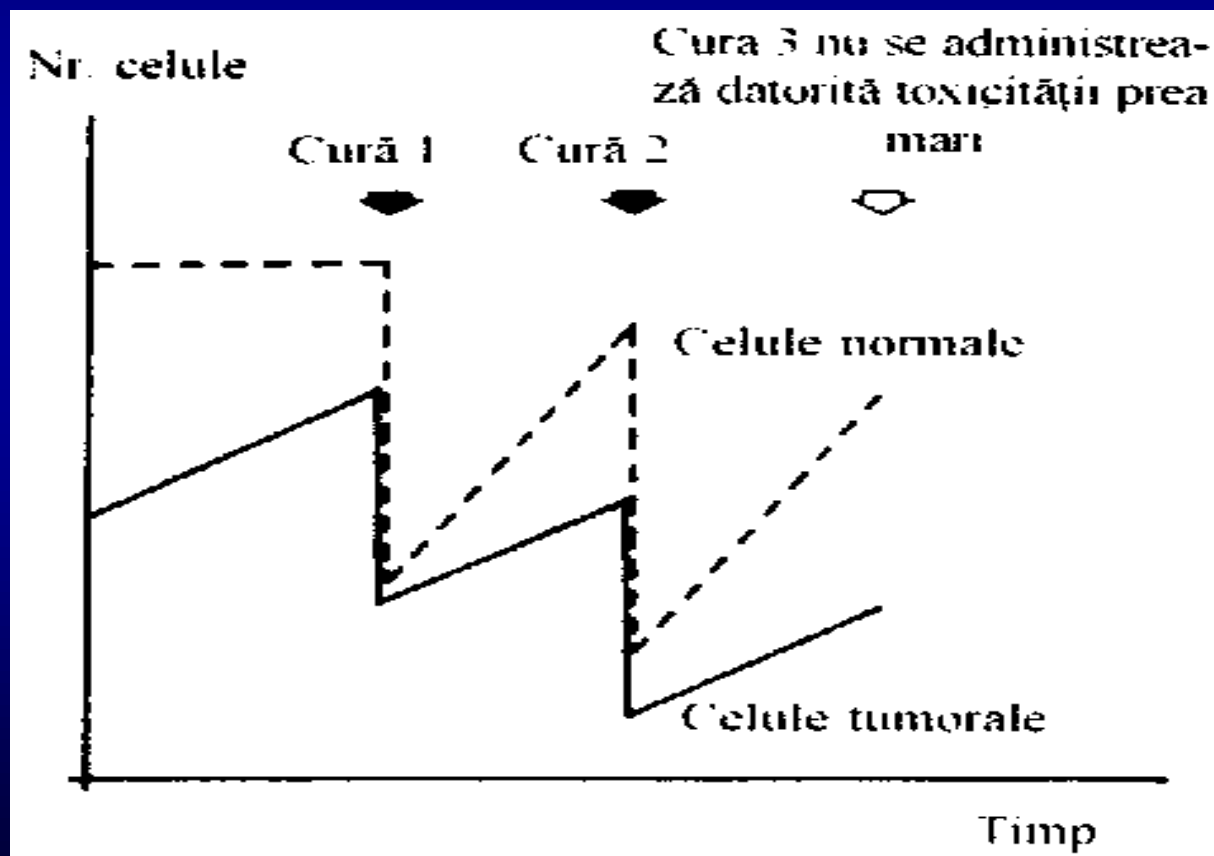
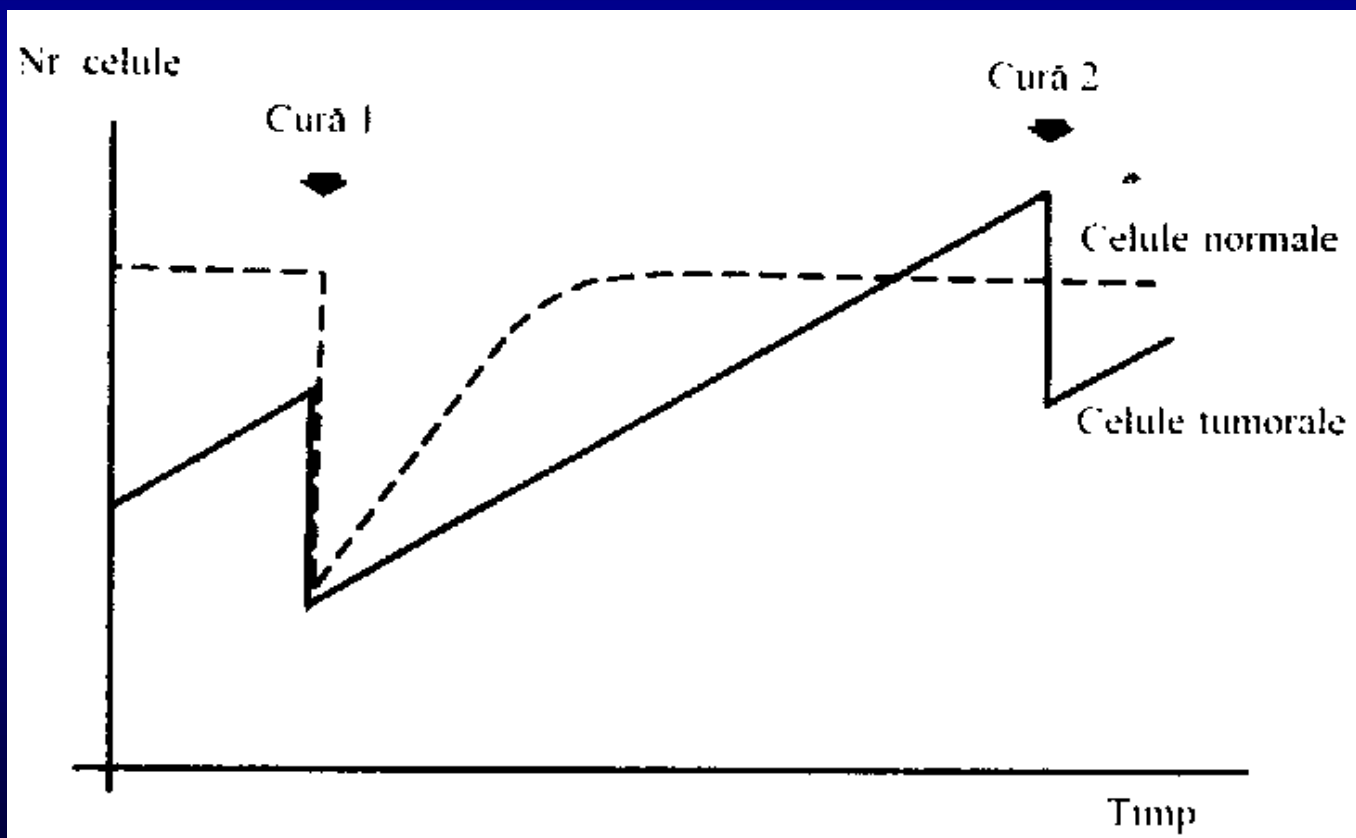


DIAGRAMA EFECTELOR TERAPIEI CITOSTATICE
ASUPRA CELULELOR NORMALE ȘI TUMORALE ÎN CAZUL
ADMINISTRĂRII CICLURILOR DE TRATAMENT
LA INTERVALE MAI **MARI** DECÂT CELE OPTIME



FACTORII FARMACOCINETICI CARE INFLUENȚEAZĂ EFICIENȚA (E) CHIMIOTERAPICELOR ANTINEOPLAZICE

$$E = C \times T,$$

C = concentrație eficace la nivelul țintei

T = timpul de acțiune

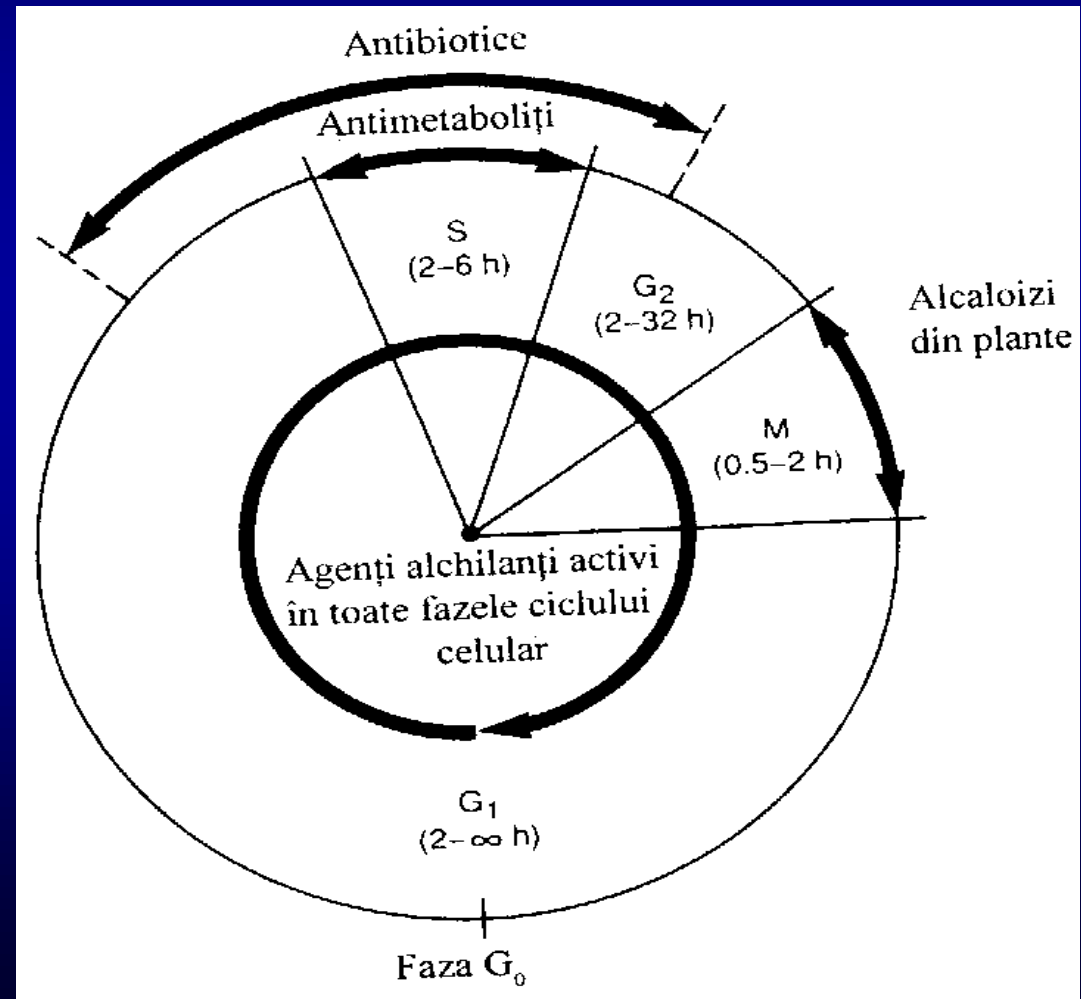
Factori:

- doza de chimioterapic
- calea de administrare
- absorbția
- transportul și distribuția
- metabolizarea
- eliminarea
- interacțiunile dintre medicamente

CICLUL CELULAR - FAZE, DURATĂ SI LOCURILE DE ACȚIUNE ALE AGENȚILOR ANTITUMORALI

Citostatice:

- specifice de fază
- specifice de ciclu



TIMPUL NECESAR DUBLĂRII VOLUMULUI UNOR TUMORI MALIGNNE UMANE

Tip tumoral	Timp necesar dublării volumului tumoral (săptămâni)
Cancer pulmonar primar	
Adenocarcinom	21
Carcinom cu celule scuamoase	12
Carcinom anaplazic	11
Cancer mamar	
Primar	14
Metastazat la nivel pulmonar	11
Metastazat la nivelul plăgilor moi	3
Cancer colo-rectal	
Primar	90
Metastazat la nivel pulmonar	14
Limfoame	4

CLASIFICAREA CITOSTATICELOR

1. AGENȚI ALCHILANȚI: Derivați de azot muștar
 - Oxazofosforine
 - Aziridine
 - Tetrazine
 - Derivați de nitrozouree
2. AGENȚI ANTIMICROTUBULI: Alcaloizi de Vinca
 - Taxani
3. ANTIMETABOLIȚI: Antagoniști ai acidului folic
 - Analogi ai purinelor
 - Analogi pirimidinici
4. COMPLEXE DE PLATINĂ:
5. AGENȚI CARE INTERACȚIONEAZA CU TOPOIZOMERAZA:
 - Derivați din epipodofilotoxine
 - Analogi ai camptotecinului
 - Antibiotice antineoplazice:
 - Antibiotice care interferă cu transcripția:
 - Antracicline și analogi ai antraciclinelor
 - Antibiotice radiomimetice
6. AGENȚI ANTITUMORALI DIVERȘI:
7. AGENȚI ANTITUMORALI NOI SAU ÎN EVALUARE CLINICĂ:
 - Agenți anti-angiogenezi, Inhibitori de telomerase

MECANISME DE ACȚIUNE

Agenții alchilanți

- alchilarea acizilor nucleici și a ADN-ului = înlocuirea atomilor de hidrogen ai compușilor organici cu radicali alchil → un ion intermediar de etilenamoniu → rupturi ale ADN-ului și legături încrucișate (punți) între cele 2 catene ale helixului, interferând cu replicarea ADN-ului și cu transcripția acestuia în ARN.

Agenți antimicrotubuli: - alcaloizi de Vinca:

- compuși dimerici care se fixează de un situs specific de la nivelul tubulinei, blocând polimerizarea dimerilor de tubulină, mecanism prin care este stopată formarea microtubulilor.
- taxani:
- inducerea eficace a polimerizării tubulinei și inhibiția depolimerizării microtubulilor → fus mitotic anormal.

Antimetaboliți

- analogi structurali ai metaboliților normali, a căror activitate este determinată prin substituția unui metabolit normal care, fiziologic, este încorporat într-o moleculă cheie, determinând, astfel funcționarea anormală a acesteia.

MECANISME DE ACTIUNE

Complexe de platină

- se leagă de azotul din poziția 7 al restului de guanină din ADN → la o legare încrucișată în interiorul lanțului de ADN → inhibiția replicării celulare.

Agenți care interacționează cu topoizomeraza:

- epipodofilotoxine:
 - inhibă polimerizarea tubulinei, prin legarea de un situs al acesteia. -
analogi ai camptotecinului:
- topotecanul formează o legătură covalentă cu topoizomeraza I, în momentul clivării ADN-ului, împiedicând refacerea dublului helix și replicarea acestuia.
 - antibiotice antineoplazice:
 - doxorubicina determină alterări ale ADN-ului prin procese de intercalare, prin chelarea ionilor metalici de fier și cupru sau prin generarea radicalilor liberi; inhibă topoizomeraza II, permițând realizarea rupturii dublu catenare determinate de această enzimă, împiedicând reatașarea porțiunilor desprinse.

MECANISME DE ACTIUNE

Angiostatin

- este o proteină naturală care inhibă creșterea tumorală (primitivă sau metastatică) prin blocarea formării de noi vase de sânge și a fost identificat ca un fragment intern al plasminogenului.

Anticorpul monoclonal HER 2/neu (Herceptin)

Supraexpresia receptorului HER2 are rol în alterarea activității biologice a celulelor epiteliale maligne și normale ale glandei mamare. Efectele biologice ale acestui proces constau în sinteza de ADN, creștere celulară (independentă de fenomenul de atașare) și metastazare. Anticorpul monoclonal uman recombinant HER 2/neu se leagă de receptorul HER2, determinând inhibarea acestor efecte.

Rituximab

- este anticorpul monoclonal murin/uman obținut genetic care se leagă de markerii CD 20+ de pe suprafața celulelor B și pre-B, inclusiv celulele maligne ale limfoamelor. Induce citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi. Declanșează apoptoza, inhibă proliferarea liniilor celulare tumorale și sensibilizează liniile celulare maligne rezistente ale limfoamelor la agenții chimioterapici.

Inhibitorii tirozin kinazei care blochează EGF receptor kinaza, cu blocare creșterii tumorale

Molecule țintă implicate în invazie și metastazare

- **proteaze și modifikatori ai semnalului implicate în controlul extracelular al degradării matricei (c-met tirozin kinază);**
- **molecule de la suprafața celulei și modifikatori ai semnalului implicați în interacțiunile intercelulare și ale celulelor cu matricea (proteineleG);**
- **molecule intra- și extracelulare implicate în facilitarea migrării celulelor (proteine G).**

PRINCIPIILE GENERALE ALE CHIMIOTERAPIEI ANTINEOPLAZICE

1. citostaticele vor fi administrate in dozele maxime tolerate.
2. asocierile a mai multor citostatice antineoplazice se vor administra pe durata mai multor zile pentru a realiza un contact cît mai prelungit cu celulele tumorale.
3. tratamentul citostatic antineoplazic trebuie sâ fie îndelungat, pentru a fi siguri de obținerea vindecării.
4. sunt de preferat tratamentele care folosesc medicamente cu mecanisme de acțiune diferite pentru a preăntîmpina apariția rezistenței.
5. se vor alege tratamente, de preferință, intermitente.
6. polichimioterapia este superioară monochimioterapiei.

PRINCIPIILE POLICHIMIOTERAPIEI

1. fiecare medicament utilizat in combinație trebuie sa aiba singur eficiența maxima
2. medicamentele administrate combinat trebuie sa aiba mecanisme diferite de acțiune.
3. toxicitatea medicamentelor administrate combinat trebuie sa fie diferita
4. trebuie administrate medicamentele care nu determina rezistența încrucișată a celulelor tumorale;

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ NEGATIV REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIMIOTERAPIC

1. localizarile speciale ale tumorii
2. dimensiunile masei tumorale
3. tipul histologic al tumorii
4. sensibilitatea scăzută a tumorii la combinația de citostatice utilizate
5. apariția rezistenței la citostatice
6. ritmul lent de proliferare tumorală

CONTRAINDICAȚIILE TRATAMENTULUI CHIMIOTERAPIC

a. Contraindicații absolute:

1. boli neoplazice în stadiul terminal.
2. administrarea la gravide.
3. bolnavi denutriți, cașectici, comatoși, sau cu funcție hematologică deprimată.
4. bolnavi cu neoplazii demonstrate curabile prin intervenție chirurgicală cu intenție de radicalitate sau radioterapie curativă.

b. Contraindicații relative:

1. în situații în care boala neoplazică este asociată cu grade severe de insuficiență renală, hepatică sau cardiacă.
2. asocierea cu coagulopatii, infecții severe sau tulburări psihice.
3. chimiorezistența tumorii.
4. în caz de asociere cu boala neoplazică a unor afecțiuni care pot fi agravate de administrarea citostaticelor.
5. copii cu vârsta mai mică de 3 luni.
6. persoane vârstnice debilitate.
7. pacienți necooperanți.

REZISTENTA LA CITOSTATICE

Rezistența medicamentoasă multiplă clasică

Gena MDR₁ care determină rezistența multiplă medicamentoasă clasică este implicată în sinteza unei glicoproteine (glicoproteina P) care, în prezența ATP-ului intracelular, pompează citotoxice antineoplazice din interiorul celulei în spațiul extracelular. Fenomenul MDR este asociat cu o scădere a acumulării intracelulare de medicament, secundară creșterii efluxului acestuia din celulă ca urmare a hiperfuncției P-glicoproteinei.

Rezistența medicamentoasă multiplă atipică -mecanisme:

- modificarea efluxului medicamentelor, nelegat de glicoproteina P;
- modificări în preluarea medicamentului după administrare;
- modificări în metabolismul medicamentelor citotoxice.

Aceste mecanisme se datoresc unor modificări calitative și cantitative ale topoizomerazei II, enzimă care este ținta unui mare număr de medicamente. Rezistența apărută la un medicament poate fi conferită și altuia.

REZISTENTA LA CITOSTATICE

Rezistența legată de repararea ADN-ului și de detoxifierea moleculară
2 mecanisme enzimatice:

- **intervenția O₆-alchilguanin ADN-transferazei, enzimă care are rol în repararea leziunilor ADN-ului și care conferă rezistența față de agenții alchilanți;**
- **intervenția glutathion-S transferazei, care este implicată în sinteza precursorilor ADN-ului și în procesele de detoxifiere celulară.**

PRINCIPALELE MODIFICĂRI IMPLICATE ÎN APARIȚIA REZISTENȚEI LA CITOSTATICE

a. farmacocinetic:

1. scăderea progresivă a permeabilității membranei celulare pentru medicament;
2. modificări metabolice care conduc fie la o activare scăzută a medicamentului, fie la creșterea inactivării acestuia;

b. farmacodinamic:

1. modificarea specificității unei enzime țintă;
2. creșterea producției unei enzime țintă;
3. repararea rapidă a leziunilor citotoxice;
4. dezvoltarea unei căi metabolice alternative;
5. creșterea concentrației intracelulare a unui metabolit necesar procesului de sinteză;
6. scăderea necesarului pentru metabolitul care este inhibat de agentul citotoxic.