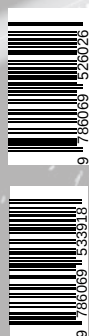
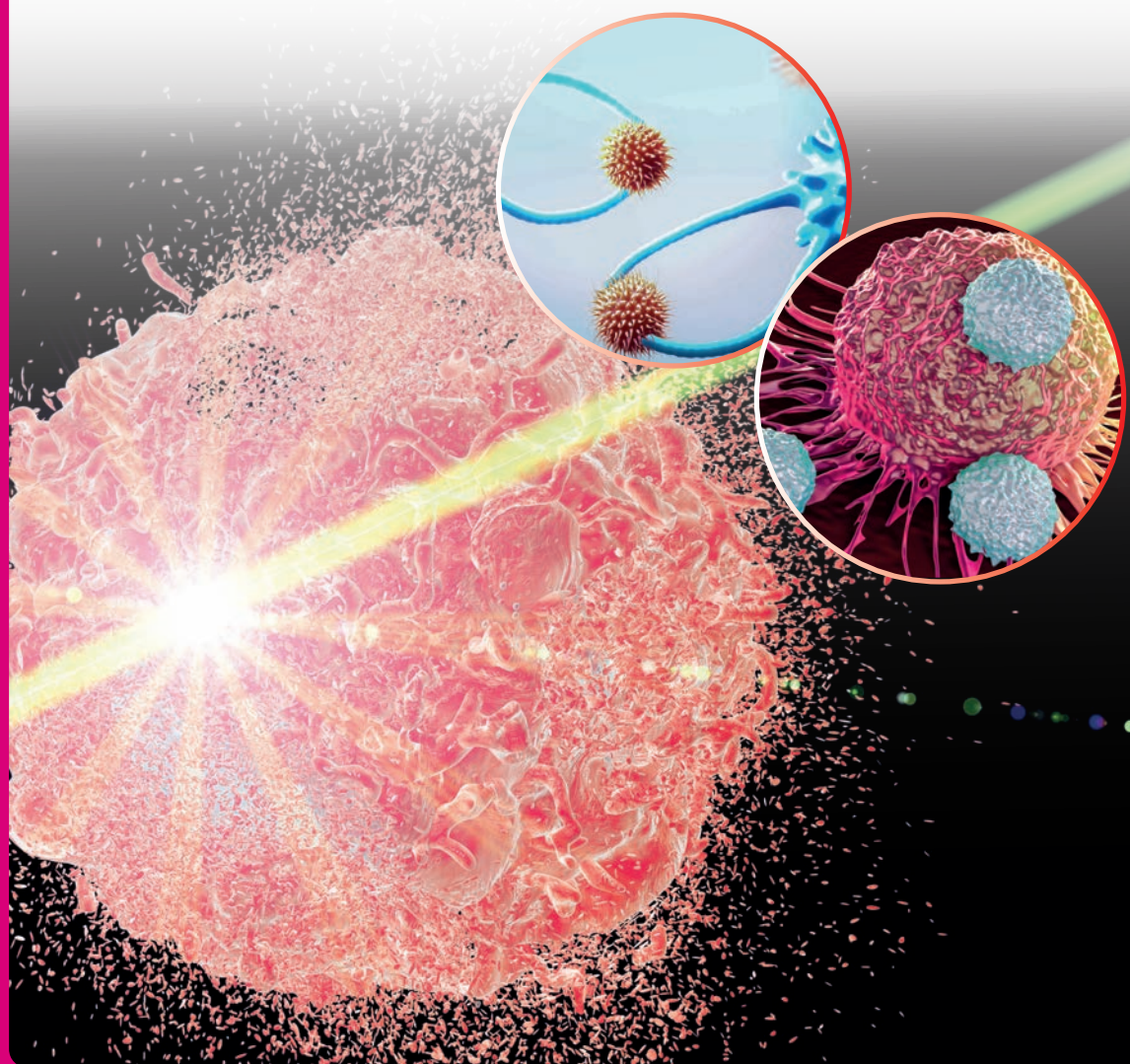


Terapii moderne în cancer 2021

Coordonator științific: Prof. dr. Lucian Miron
Coordonator editorial: Dan Dumitru Mihalache



LORVIQUA
LORLATINIB

APROBAT ACUM

ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC ALK+ în stadiu avansat, a căror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie ALK TKI sau crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI¹

URMĂTOAREA LINIE DE TRATAMENT ESTE CLARĂ

Recomandați LORVIQUA 100 mg o dată pe zi și oferiți speranță pacienților dumneavoastră după progresia bolii^{1,2}

LORVIQUA este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la lorlatinib sau la oricare dintre excipienții LORVIQUA sau în asociere cu utilizarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5. Pentru atenționări și precauții speciale pentru utilizare, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului LORVIQUA.¹

ALK, kinaza limfomului anaplastic; NSCLC, cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici; TKI, inhibitor de tirozin kinază.

Referințe 1. Pfizer. LORVIQUA (lorlatinib) Sumarul Caracteristicilor Produsului, Martie 2021. 2. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lancet Oncol. 2018. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1. [Epub ahead of print].

Data pregătirii materialului: Septembrie 2021
PP-LQA-ROU-0009

LORVIQUA 25 mg comprimate filmate, LORVIQUA 100 mg comprimate filmate ▼
Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Substanța activă: lorlatinib **Indicații:** Loriqua administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după: • alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinază (TKI) al ALK; sau • crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI. **Doze și mod de administrare:** Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la lorlatinib sau la oricare dintre excipienți. Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5. **Precauții:** Hipertensiune: Utilizarea lorlatinib a fost asociată cu creșteri ale colesterolului seric și ale trigliceridelor. Timpul mediu până la apariția unei creșteri severe a valorilor serice ale colesterolului și trigliceridelor este de 201 zile (interval: 42 până la 518 zile) și, respectiv, 127 de zile (interval: 15 până la 358 de zile). Valorile serice ale colesterolului și trigliceridelor trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu lorlatinib, la 2, 4 și 8 săptămâni după începerea tratamentului cu lorlatinib și apoi, în mod regulat. Se va iniția administrarea sau se va crește doza de medicament hipolipemiant, dacă este indicat. Reacții la nivelul sistemului nervos central: Au fost observate reacții la nivelul sistemului nervos central (SNC) la pacienții cărora li s-a administrat lorlatinib, inclusiv modificări ale funcției cognitive, dispoziției sau vorbirii. Bloc atrioventricular: La pacienții care dezvoltă reacții la nivelul SNC poate fi necesară modificarea dozei sau oprirea administrării. Lorlatinib a fost studiat la o grupă de pacienți dintre care s-au exclus cei cu bloc AV de gradul doi sau trei (cu excepția celor cu stimulator cardiac) sau orice alt bloc AV cu intervalul PR > 220 msec. Au fost raportate prelungirea intervalului PR și blocul AV la pacienții cărora li s-a administrat lorlatinib. Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng: A fost raportată scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) la pacienții cărora li se administrează lorlatinib care au avut evaluarea FEVS la momentul inițial și la cel puțin o monitorizare. Creșterea amilazei și lipazei: Au apărut creșteri ale valorilor lipazei și/sau amilazei la pacienții cărora li s-a administrat lorlatinib. Timpul mediu până la apariția unei creșteri severe a valorilor serice ale lipazei și amilazei este de 70 de zile (interval: 7 până la 696 de zile) și 41 de zile (interval: 7 până la 489 de zile). Trebuie avut în vedere riscul de pancreatită la pacienții cărora li se administrează lorlatinib din cauza hipertrigliceridiei concomitente și/sau unui posibil mecanism intrinsec. Pacienții trebuie monitorizați pentru creșteri ale valorilor lipazei și amilazei înainte de începerea tratamentului cu lorlatinib și, ulterior, în mod regulat, conform indicațiilor clinice. Boală pulmonară interstițială/Pneumonie: La administrarea lorlatinib au apărut reacții adverse pulmonare severe sau care pun viața în pericol, ce corespund BPI/pneumoniei. Utilizarea concomitentă a inductoarelor moderați ai CYP3A4/5 trebuie evitată, dacă este posibil, întrucât și aceștia pot reduce concentrațiile

plasmatică de lorlatinib. Administrarea concomitentă de lorlatinib cu substraturi ale CYP3A4/5 cu indici terapeuți inguști, inclusiv, dar fără limitare la alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, contraceptive hormonale, pimozidă, chinidină, sirolimus și tacrolimus trebuie evitată, întrucât concentrația acestor medicamente poate fi redusă de lorlatinib. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Pe parcursul tratamentului cu lorlatinib și timp de cel puțin 14 săptămâni după ultima doză, pacienții de sex masculin cu partener de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente, inclusiv prezervativul, iar pacienții de sex masculin cu parteneră gravidă trebuie să utilizeze prezervativul. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timp ce li se administrează lorlatinib. O măsură contraceptivă non-hormonală foarte eficientă este obligatorie pentru pacienți în timpul tratamentului cu lorlatinib, deoarece lorlatinib poate face ineficiente contraceptivele hormonale. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Lorlatinib are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie manifestată precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, întrucât pacienții pot prezenta reacții la nivelul SNC. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost hipercolesterolemie (84,4%), hipertrigliceridemie (67,1%), edem (54,6%), neuropatie periferică (47,8%), efecte cognitive (28,8%), fatigabilitate (28,1%), creștere în greutate (26,4%) și efecte asupra dispoziției (22,7%), halucinații (7,8%). Reacția adversă cea mai frecventă care a determinat încetarea definitivă a tratamentului au fost efectele cognitive. Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

Excipienți: Nucleul comprimatului: Celuloză microcristalină, Hidrogen fosfat de calciu, Amidon glicolat de sodiu, Stelat de magneziu. Filmul comprimatului: Hipromeloză, Lactoză monohidrat, Macrogol, Triacetină Dioxid de titan (E171), Oxid negru de fer (E172), Oxid roșu de fer (E172). Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Data primei autorizări: 06 mai 2019 **Data ultimei revizuirii:** iulie 2021. **Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă** Pentru informații complete de prescriere consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

TERAPII MODERNE ÎN CANCER 2021

Coordonator științific
Prof. dr. Lucian Miron

Coordonator editorial
Dan Dumitru Mihalache

Diana Bogdan, Ion Christian Chiricuță, Monica Chirilă, Andrei Corha, Adina Croitoru, Răzvan Curcă, Adelina Silvana Dragomir, Radu Dragomir, Alexandru Călin Georgescu, George Iancu, Dragoș Median, Lucian Miron, Șerban Negru, Michael Schenker, Dana Lucia Stănculeanu

Redactor: Dr. Alina Simache

DTP: Gina Manciuc

Coperta 1: Andrei Popescu

Publicitate: Nadine Dumitrescu, dr. Mariana Minea

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Terapii moderne în cancer 2021 / coord. șt.: prof. dr.

Lucian Miron ; coord. ed.: Dan Dumitru Mihalache. -

București : Viața medicală : Medichub Media, 2021

Conține bibliografie

ISBN 978-606-95339-1-8

ISBN 978-606-95260-2-6

I. Miron, Lucian (coord. șt.)

II. Mihalache, Dan Dumitru (ed.)

CUPRINS

Cuvânt înainte	
Prof. dr. Lucian Miron	6
Oncologia Medicală în era COVID-19	
Prof. dr. Lucian Miron	7
Cancerul mamar – actualități 2021	
Dr. Dragoș Median ¹ , Șef lucr. dr. George Iancu ^{1,2} , Dr. Andrei Corha ¹	11
Actualități în tratamentul sistemic al carcinoamelor hepatocelulare	
Dr. Diana Bogdan ¹ , Conf. dr. Adina Croitoru ^{2,3}	20
Actualități în cancerele ginecologice	
Dr. Adelina Silvana Dragomir, Conf. dr. Dana Lucia Stănculeanu	27
Carcinoamele scuamoase ale capului și gâtului	
Conf. dr. Michael Schenker	33
Cancerul renal	
Dr. Răzvan Curcă	46
Actualități în imunoterapia antineoplazică	
Dr. Radu Dragomir, Conf. dr. Șerban Negru	54
Îngrijirile paliative în 2021	
CSI Dr. Alexandru Călin Grigorescu	59
Radioterapia FLASH – Radioterapia viitorului	
Prof. dr. Ion Christian Chiricuță	66
Radioterapie – elemente cu aplicabilitate practică	
Dr. Monica Chirilă	72

Cuvânt înainte

Prof. dr. Lucian Miron

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași
Institutul Regional de Oncologie Iași

Cancerul a devenit cea mai importantă patologie ce implică atât o suferință umană profundă, cât și o presiune în creștere asupra sistemelor de sănătate. Patologia oncologică impune cunoștințe solide din toate ramurile medicinei clinice bazate pe noțiuni de biologie tumorală. Tratatamentul cancerelor a evoluat spre modalități terapeutice și metode tot mai complexe. Comparativ cu alte specialități tradiționale, Oncologia rămâne o disciplină tânără, dinamică și progresistă care abandonează rapid legăturile cu dogmele trecutului.

Practica oncologiei continuă să fie un domeniu în evoluție rapidă. Volumul de cunoștințe în studiul cancerului crește foarte repede în comparație cu oricare altă disciplină medicală! Modificările în înțelegerea patofiziologiei, diagnosticului și tratamentului, asociat cu descoperirea de noi medicații și terapii, indicațiile acestora relevante pentru practica oncologică au schimbat dramatic orizontul posibilităților terapeutice, constrângând la o necesitate de informare permanentă.

Progresele în domeniul oncologiei nu au fost niciodată mai rapide, de la creșterea utilizării medicației moleculare la apariția și succesul imuno-oncologiei, inclusiv a medicinei bazate pe genomică, ce au transformat și au redefinit modalitățile de tratament oncologic. Toate aceste

au contribuit la ameliorarea semnificativă a rezultatelor terapiilor în cazul pacienților cu cancer!

Există un consens general actual potrivit căruia *boala canceroasă* reprezintă o patologie cu mecanisme genetice determinate de acumularea alterărilor în genomul celulelor somatice care stau la baza progresiei tumorale. În ultimii zece ani, identificarea secvențelor genomului uman și accesibilitatea secvențialității genomice, precum și progresul tehnologiilor de secvențializare ADN au deschis o nouă eră în medicina moleculară. În același timp, au revoluționat domeniul oncologiei la niveluri diferite: redefinirea taxonomiei tumorilor și trecerea de la clasificarea histologică la cea bazată pe mutații genice; identificarea unor mutații ADN specifice care să reprezinte un marker cât mai sensibil pentru depistarea precoce a bolii și monitorizarea rezultatelor terapeutice; succesul imunoterapiei. Practic, au schimbat orizontul de așteptare al pacienților.

Volumul „TERAPII MODERNE ÎN CANCER – 2021” editat de Viața Medicală include o serie de date actuale de management în unele neoplazii umane frecvente precum: cancerul mamar, cancerul ginecologic, cancerul sferei ORL, cancerul renal, date de imunoterapie, radioterapia și oncologia medicală în era COVID-19. ■

Oncologia Medicală în era COVID-19

Prof. dr. Lucian Miron

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

In data de 11 martie 2020, în urma dinamicii ascendente a apariției cazurilor de pneumonie COVID-19, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a decretat pandemie globală. Scenariul cauzat de noul coronavirus (SARS-CoV-2) constituie o situație de urgență neașteptată, care afectează profund sistemul sanitar. Cu un număr mare de pacienți infectați la nivel global și un număr în creștere rapidă de pacienți nou diagnosticați, COVID-19 reprezintă în continuare o provocare fără precedent pentru sistemele de sănătate.

Cu toate acestea, este important să ne dăm seama că mortalitatea cauzată de alte boli, precum cancerul, rămâne în continuare substanțială. Pentru a asigura un echilibru pozitiv beneficiu-risc, oncologii s-au întrebat încă de la începutul primului val al pandemiei „cum putem face față infecției COVID-19 asociate pacienților cu cancer?”. Așadar, contextul epidemiologic a provocat oncologia românească să își reorganizeze strategia pentru managementul pacientului oncologic, furnizorii de asistență medicală fiind forțați de împrejurări să facă alegeri foarte dificile (1).

PRACTICA ONCOLOGICĂ

Principalele recomandări

Întrucât pacienții cu cancer prezintă un risc mult mai mare (de patru până la cinci ori) de a dezvolta foarte rapid complicații respiratorii severe, inclusiv deces, o serie de recomandări au fost propuse de Societatea Națională de Oncologie Medicală din România (SNOMR) în vederea reducerii impactului pandemiei de COVID-19 asupra pacienților oncologici și asupra serviciilor de oncologie. S-au prezentat propuneri cu privire la măsurile sporite de protecție a personalului medical, pentru a evita contaminarea reciprocă, precum și necesitatea ierarhizării îngrijirilor oncologice pe patru trepte:

- I. pacienți tratați cu intenție curativă;
- II. pacienți tratați cu intenție paliativă, în prima linie terapeutică;
- III. pacienți tratați cu intenție paliativă <70 de ani;
- IV. alți pacienți tratați cu intenție paliativă.

Pentru a reduce aglomerările în serviciile de oncologie, pacienții care au avut nevoie exclusivă de îngrijiri paliative au fost îndrumați către alte unități medicale care au avut posibilitatea de a crea un circuit separat pentru această categorie de pacienți (2).

Au fost recomandate o serie de direcții cu privire la activitatea specifică din oncologie: alternative la spitalizarea convențională, scurtarea duratei de staționare pentru pacienții spitalizați, reprogramarea controalelor periodice, luarea în considerare a unor intervale mai lungi între tratamente. Așadar, în scopul de a minimaliza

consultațiile și spitalizările, multe centre au adoptat strategii similare și au emis îndrumări pentru a converti tratamentele intravenoase în regimuri orale (vinorelbina, capecitabina, ciclofosfamidă etc.) sau subcutanate acolo unde a fost posibil. De asemenea, s-au înlocuit schemele de tratament prelungit și s-a optat pentru administrarea imunoterapiei la patru săptămâni sau a bifosfonaților la trei luni.

Cuantificarea rezultatelor obținute de la pacienții care au primit scheme de tratament adaptate va ajuta la identificarea cohortelor de pacienți care pot beneficia de protocoalele de tratament modificate. Datele colectate în urma îngrijirii pacienților cu cancer în timpul pandemiei de COVID-19 vor ajuta la adoptarea de strategii de îngrijire și identificarea de factori predictivi pentru populațiile cu risc ridicat în viitoarele epidemii (3).

Adaptarea activității medicale la condițiile pandemiei

Este bine cunoscut faptul că unele centre medicale au rămas complet funcționale, însă altele au raportat o serie de schimbări interne, o parte fiind nevoite să își suspende complet activitatea. Majoritatea centrelor și-au redus capacitatea de preluare a cazurilor, mai mult ca o măsură de precauție; cu toate acestea, în multe situații, întreruperea s-a datorat și altor cauze, cum ar fi a sistemului aflat în colaps, a lipsei personalului medical și auxiliar și din cauza lipsei accesului la medicamente.

Pentru a asigura continuitatea îngrijirii și pentru a organiza măsurile de protecție împotriva COVID-19 au fost luate o serie de măsuri, precum suspendarea comisiilor multidisciplinare și a raportului de gardă. Cazurile clinice complexe, care necesitau investigații amănunțite și consulturi de specialitate, erau discutate telefonic sau prin întâlniri fizice, în care erau respectate regulile de distanțare și siguranță socială și purtarea adecvată a echipamentelor de protecție. Accesul în clinică al studenților, reprezentanților ONG-urilor, aparținătorilor și al altor persoane neimplicate direct în actul medical nu a fost permis (4).

Repercusiunile asupra pacienților

Din cauza contextului epidemiologic, pacienții din multe centre nu au avut opțiunea de a primi îngrijire optimă, iar repercusiunile au fost cu siguranță resimțite de mulți oncologi. Amploarea exactă a fenomenului produs ar trebui determinată în timp, întrucât au existat multiple obstacole în gestionarea cancerului, cât și în gestionarea altor comorbidități care afectează pacientul oncologic. Au fost raportate o serie de evenimente nefavorabile, precum încetinirea eforturilor de prevenire și screening, întârzierea diagnosticării în timp util și a stadializării cazurilor

noi, întârzierea inițierii terapiei, întreruperea tratamentului în curs, furnizarea de îngrijiri paliative suboptimale și blocarea trialurilor și cercetării clinice, care au influențat nefavorabil prognosticul bolnavilor de cancer.

Pe durata pandemiei, amânarea tratamentelor sau decizia unor intervale mai lungi între cure au fost evaluate individualizat în funcție de pacient, evoluția bolii, caracteristicile biologice ale tumorii, asumarea posibilelor riscuri în situația apariției unei forme severe de infecție COVID-19. Au fost amânați și reprogramați îndeosebi pacienții cu chimioterapie adjuvantă, precum și cei sub tratament cu bifosfonați.

Situația epidemiologică a determinat anularea intervențiilor chirurgicale care nu reprezentau o urgență medicală, inclusiv a intervențiilor chirurgicale oncologice. Au fost emise o serie de recomandări generale pentru triajul pacienților în vederea chirurgiei oncologice (pentru chirurgia cancerului în general, precum și pentru proceduri specifice anumitor tipuri de cancer), care adesea nu este electivă, ci esențială în managementul terapeutic. Totodată a fost propusă înlocuirea acestei proceduri cu radioterapia. Acest context face deosebit de însemnată creșterea pe viitor a capacității secțiilor de radioterapie.

Pentru a preveni complicațiile tratamentului oncologic la pacienții expuși la infecția cu SARS-CoV-2, majoritatea centrelor au cântărit beneficiul suplimentar adus de terapie cu potențialul risc de morbiditate și mortalitate asociat COVID-19. De exemplu, pentru a preveni sau a scurta neutropenia și a reduce riscul spitalizării într-un serviciu de urgență care putea reprezenta un risc în plus pentru populația vulnerabilă, s-au oferit noi îndrumări pentru o utilizare optimă a factorilor de creștere hematopoietici granulocitari (G-CSF) în timpul pandemiei: utilizarea profilactică de rutină a G-CSF tuturor pacienților cărora li s-au administrat regimuri considerate a prezenta risc intermediar (risc 10%-20%) sau risc ridicat de neutropenie febrilă; G-CSF profilactic poate fi adecvat și la pacienții cărora li se administrează regimuri din categoria cu risc scăzut (<10%), ale căror comorbidități sau vârstă îi plasează într-un risc intrinsec mai mare pentru neutropenie febrilă din cauza rezervei scăzute din măduva osoasă. Cu toate acestea, au existat și păreri contradictorii, care afirmau că G-CSF pot reduce răspunsul limfocitar și pot stimula răspunsul granulocitar, acesta din urmă fiind necesar împotriva COVID-19 (5).

CERCETAREA ȘTIINȚIFICĂ

Pandemia a avut un impact vizibil asupra implementării și desfășurării studiilor clinice. Deși reprezintă o componentă semnificativă a tratamentului oncologic, acestea implică o rutină și o monitorizare strictă, cu proceduri foarte specifice.

În rutina unui studiu clinic este important să se ia în considerare cerințele și temerile pacienților de a nu participa la vizitele medicale. În același timp, personalul care luat contact direct cu pacienții, inclusiv personalul de cercetare din instituțiile care participă la studii

clinice, au prezentat un risc mai mare de infecție cu SARS-CoV-2.

În consecință, a fost observată o tendință importantă către utilizarea metodelor la distanță pentru a evita vizitele în persoană. Incorporarea tehnologiei, pentru a permite îndeplinirea procedurilor din protocol la distanță, a fost aplicată în mod consecvent și în mare măsură ca strategie de reducere a riscurilor pentru protejarea pacienților și a personalului medical. De asemenea, în această perioadă s-a încurajat continuarea lobby-ului pentru promovarea cercetării clinice, întrucât este necesară descoperirea unor noi opțiuni terapeutice pentru pacienții cu neoplasme. Cancerul este și va continua să fie una dintre cele mai semnificative cauze de morbiditate și mortalitate (6,7).

TELE-ONCOLOGIA

Multe centre și-au redus consultațiile în ambulatoriu și au apelat la serviciile virtuale și de telecomunicații. Ca urmare, serviciile de tele-oncologie au devenit esențiale pentru a reduce riscul pacienților de a fi expuși la agentul patogen mortal. Multe instituții guvernamentale au susținut utilizarea tele-oncologiei în timpul erei COVID-19, iar organizații de referință au lansat mai multe ghiduri pentru a utiliza acest tip de servicii.

Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) recomandă ca pacienții care efectuează tratamente orale să fie contactați prin intermediul online pentru comunicarea rețetei medicale, pentru evaluarea toxicității, adaptarea dozei și recomandarea tratamentului simptomatic. În general, pacienții cu prioritate mică și medie erau îndrumați către serviciile de tele-oncologie cât mai des posibil.

Din experiența acumulată în această perioadă, putem concluziona că telemedicina nu poate înlocui rolul examenului fizic, care este un instrument important pentru evaluarea recurenței bolii (de exemplu, examenul digital rectal pentru cancerul de prostată, examenul clinic mamar, examinări pelvine pentru cancerul ginecologic etc.). În plus, telemedicina nu ar trebui să fie utilizată ca o modalitate de înlocuire a vizitelor de control, ci ca un instrument suplimentar pentru examinarea pacienților care au nevoie de o supraveghere adecvată, spre exemplu în contextul urmăririi pacienților de la trei până la cinci ani după tratament, când riscul de recurență este mai mic (7).

IZOLAREA SOCIALĂ ȘI IMPACTUL PSIHOLOGIC

Pandemia a reprezentat o nouă provocare pentru pacienții cu cancer - nevoia de a practica izolarea socială. Pacienții cu cancer se tem să moară singuri, iar relațiile interumane și prezența fizică a membrilor familiei sunt esențiale pentru pacienți în ultimele lor ore de viață. Pentru a reduce răspândirea COVID-19, una dintre recomandările cheie a fost distanțarea socială. Impactul psihologic al cancerului, precum și cel creat de contextul măsurilor crescute de prevenție primară cu care s-au

confruntat mulți dintre pacienți, au precipitat stările de anxietate și frică ale pacienților oncologici.

Izolarea socială și nevoia de „a rămâne acasă” au determinat o accentuare a senzației de singurătate, care este asociată cu un risc mai mare de mortalitate la pacienții cu cancer. Totodată, urgențele care impuneau servicii medicale spitalicești au fost un factor suplimentar de confuzie, deoarece contraziceau distanțarea fizică recomandată. Accesul redus la îngrijire a avut ca rezultat o întârziere a diagnosticării cancerelor în stadiu avansat și întârzieri ale tratamentului pentru pacienții noi diagnosticați, ceea ce a crescut complicațiile cancerului, multimorbiditățile și mortalitatea (8).

Un alt factor care a contribuit la nesiguranța zilnică au fost și controversile cu privire la coexistența infecției cu SARS-CoV-2 și a tratamentelor oncologice, întrucât nu existau suficiente date care să certifice dacă acești pacienți care au contractat virusul se aflau într-un pericol mai mare față de populația medie. Aceste evenimente au crescut exponențial povara psihologică a pacienților. Este bine documentat faptul că incertitudinea crește suferința emoțională individuală și, la rândul său, are efecte negative asupra prognosticului pacienților cu cancer (9).

CONCLUZII

Din perspectiva experienței dobândite în această perioadă, va fi crucial să se mențină în continuare aceeași atitudine prudentă față de prevenirea infecției cu SARS-CoV-2, chiar și după reluarea activităților sociale, având în vedere posibilitatea acestui virus de a se răspândi în populația generală și de a contamina îndeosebi subiecții imunocompromiși. În cele din urmă, această situație de urgență ar putea servi drept punct de cotitură pentru reexaminarea măsurilor de protecție a pacienților cu cancer în fața riscurilor infecțioase.

Situația declanșată de pandemia de COVID-19 a forțat pe fiecare să se adapteze în situații necunoscute.

Aceasta ne reamintește că planificarea proactivă pentru situațiile de urgență din domeniul sănătății, precum și un angajament pentru investirea în sănătatea publică rămân necesare. Includerea îngrijirii oncologice ca parte a planului național de acțiune pentru situații de urgență va îmbunătăți răspunsul clinic al pacienților în crizele sanitare viitoare. Lecțiile învățate din această pandemie ar trebui să fie integrate în actualitatea medicală, iar îngrijirea bolnavilor cu cancer să devină o prioritate a sistemului de sănătate în timpul pandemiilor și nu numai. ■

Bibliografie

1. European Society for Medical Oncology- Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic. ESMO, 2020
2. Tsamakis, Konstantinos et al. "Oncology during the COVID-19 pandemic: challenges, dilemmas and the psychosocial impact on cancer patients." *Oncology letters* 2020, vol. 20,1: 441-447. doi:10.3892/ol.2020.11599
3. <https://snomr.ro/masuri-recomandate-reducerii-impactului-pandemiei-covid-19-asupra-pacientilor-oncologici-asupra-serviciilor-de-oncologie>
4. Jazieh, A. R., Akbulut, H., Curigliano, G., Rogado, A., Alsharm, A. A., Razis, E. D., Mulla-Hussain, L., Errihani, H., Khattak, A., De Guzman, R. B., Mathias, C., Alkaiyat, M., Jradi, H., Rolfo, C., & International Research Network on COVID-19 Impact on Cancer Care. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Care: A Global Collaborative Study. *JCO global oncology*, 2020, 6, 1428-1438. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00351>
5. Griffiths, E. A., Alwan, L. M., Bachiashvili, K., Brown, A., Cool, R., Curtin, P., Geyer, M. B., Gojo, I., Kallam, A., Kidwai, W. Z., Kloth, D. D., Kraut, E. H., Lyman, G. H., Mukherjee, S., Perez, L. E., Rosovsky, R. P., Roy, V., Rugo, H. S., Vasu, S., Wadleigh, M., Westervelt, P., & Becker, P. S. (2020). Considerations for Use of Hematopoietic Growth Factors in Patients With Cancer Related to the COVID-19 Pandemic, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw* (published online ahead of print 2020)
6. <https://snomr.ro/masuri-recomandate-reducerii-impactului-pandemiei-covid-19-asupra-pacientilor-oncologici-asupra-serviciilor-de-oncologie/>
7. Schade, Estelle Caroline et al. "The psychological challenges for oncological patients in times of COVID-19 pandemic: telemedicine, a solution?" *Future oncology* (London, England) 2020, vol. 16,29: 2265-2268. doi:10.2217/fon-2020-0552
8. Jazieh, A. R., Akbulut, H., Curigliano, G., Rogado, A., Alsharm, A. A., Razis, E. D., Mulla-Hussain, L., Errihani, H., Khattak, A., De Guzman, R. B., Mathias, C., Alkaiyat, M., Jradi, H., Rolfo, C., & International Research Network on COVID-19 Impact on Cancer Care. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Care: A Global Collaborative Study. *JCO global oncology*, 6, 1428-1438. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00351>
9. Curigliano, G et al. "Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus." *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020, vol. 31,10: 1320-1335. doi:10.1016/j.annonc



CONNECT WITH PURPOSE



TECENTRIQ pentru tratamentul de primă linie al:



pacienților cu SCLC



pacienților cu carcinom urotelial local avansat sau metastazat

Indicații nou rambursate în România:



TECENTRIQ, în asociere cu carboplatină și etopozidă, pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți⁽¹⁾



TECENTRIQ în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu carcinom urotelial (CU) local avansat sau metastazat, care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L $\geq 5\%$ ⁽¹⁾

(1). Tecentriq (atezolizumab) Rezumatul Caracteristicilor Produsului https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_ro.pdf, accesat la data de 28.05.2021.

▼TECENTRIQ (atezolizumab) face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Evenimentele adverse se raportează la biroul local Roche pe adresa romania.drug_safety@roche.com, tel 021-206 47 48 sau fax 037 200 32 90 și la Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România, adr@anm.ro.

Acest material este dedicat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.



Cancerul mamar – actualități 2021

Dr. Dragoș Median¹, Șef lucr. dr. George Iancu^{1,2}, Dr. Andrei Corha¹

1. Spitalul Clinic Filantropia, București

2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

În ultimul an, la nivel global, cancerul de sân a depășit ca incidență cancerul pulmonar, trecând pe locul întâi, cu un număr estimat de 2.261.419 noi cazuri, reprezentând 11,7% din totalul neoplaziilor nou diagnosticate (1). Interesul comunității științifice în această problemă s-a manifestat în trei direcții principale, parțial superpozabile: utilizarea genetica în personalizarea tratamentelor oncologice ale pacienților diagnosticați cu cancer mamar, stabilirea și confirmarea rolului imunoterapiei în această afecțiune și dezvoltarea de medicamente noi.

GENETICA

1. Teste genomice

Utilizarea genetica a permis clasificarea cancerelor mamare în cele cinci sub-tipuri cunoscute: luminal A, luminal B/Her2-, luminal B/Her2+, Her2-amplificat, *basal-like* (2), în funcție de care sunt alese tratamentele sistemice. Ulterior, testele genomice au fost folosite în clasificarea pacienților în grupe de risc, în raport cu care sunt selectate tipurile de tratament cu beneficiu clinic (hormonoterapie sau/și chimioterapie).

OncotypeDX este un test genomic care permite calcularea unui scor de recidivă (RS), pe baza expresiei a 21 de gene. Acest scor are valoare predictivă pentru riscul de recidivă la distanță și pentru utilizarea chimioterapiei, alături de hormonoterapie la pacienții cu cancer mamar cu receptori (RH) pozitivi, Her2-, fără invazie ganglionară (3,4).

În studiul TAILORx, paciente cu cancer mamar RH+/Her2-, cu ganglioni negativi și RS<11 au primit doar hormonoterapie ca tratament adjuvant, cele cu RS>25 au primit chimioterapie și hormonoterapie, iar cele cu RS între 11 și 25 au fost randomizate pentru a primi doar hormonoterapie sau chimioterapie și hormonoterapie. Studiul a arătat că tratamentul endocrin nu este inferior secvenței chimio-/hormonoterapie, dar o analiză exploratorie (5) a dovedit un beneficiu pentru chimioterapie la pacientele sub 50 de ani, cu RS între 16 și 25. Integrarea informațiilor clinice (mărimea tumorii, gradul de diferențiere, vârstă) permite o identificare mai bună a pacienților pentru care chimioterapia este recomandată (6,7).

În trialul clinic RxPONDER s-a evaluat beneficiul chimioterapiei la pacientele cu cancer

mamar RH+/Her2- și 1-3 ganglioni pozitivi. Studiul a arătat că pentru pacientele în postmenopauză cu RS ≤25, chimioterapia nu aduce niciun beneficiu, dar pacientele în premenopauză au avut o scădere a riscului de recidivă cu 45% prin adăugarea chimioterapiei (8).

Un alt test genomic utilizat în practică este **MammaPrint** (9-11), care oferă informații prognostice în cancerul mamar incipient. Validarea acestui test s-a făcut în trialul clinic MINDACT (12), în care au fost incluși pacienți cu cancer mamar, 1-3 ganglioni pozitivi; pacienții au fost evaluați din punct de vedere al riscului clinic cu ajutorul platformei Adjuvant!Online (13,14) și al celui genetic cu MammaPrint. Pacienții cu risc scăzut (clinic și genetic) nu au primit chimioterapie, cei cu risc crescut (clinic și genetic) au primit chimioterapie, iar cei cu rezultate discordante: risc clinic scăzut/genetic crescut sau clinic crescut/genetic scăzut, RH+/Her2-, au fost randomizați pentru a primi hormonoterapie versus chimioterapie, urmată de hormonoterapie. Rezultatele studiului (15) au fost publicate după o urmărire de 8,7 luni și au arătat că pentru pacienții cu risc clinic crescut/genetic scăzut, care nu au primit chimioterapie, supraviețuirea fără metastaze la 5 ani a fost de 95,1%, ceea ce sugerează că testul MammaPrint folosit la pacienții cu 1-3 ganglioni pozitivi poate selecta pacienții la care riscul de metastazare este scăzut și necesită doar tratament hormonal.

O analiză exploratorie a studiului MINDACT sugerează că pacientele în premenopauză cu risc clinic crescut/genetic scăzut beneficiază de chimioterapie. Astfel, femeile sub 50 de ani din categoria anterior menționată au avut un beneficiu privind supraviețuirea fără metastaze de 5% la 8 ani (93,6% [95%CI 89,3-96,3] cu chimioterapie vs. 88,6% [95%CI 83,5-92,3] fără chimioterapie). Similar, supraviețuirea la 10 ani la pacientele din grupul menționat a fost îmbunătățită cu 5,4% prin adăugarea chimioterapiei.

Tabel 1. Alegerea tratamentului adjuvant sistemic la paciente cu vârsta sub 50 de ani, cu cancer mamar incipient HR+/Her2-

Risc scăzut:	Caracteristici:	Test genomic:
Fără beneficiu la chimioterapie	T≤ 2.0 cm, N0, G1	N/A
	T≤ 1.0 cm, N0, G2	
	T≤ 0.5 cm, N0, G3	
	alte variante, N0	OncotypeDx RS≤15
	T=2.1-3.0 cm, N0, G1	MammaPrint low-score
	T=1.1-2.0 cm, N0, G2	
T=0.6-1.0 cm, N0, G3		
Risc crescut:		
Se recomandă chimioterapie și hormonoterapie	N0	OncotypeDx RS>15
	N1	indiferent de valoarea RS sau MammaPrint
	N2	nu se recomandă testare genomică !

T - mărimea tumorii, N0 - fără ganglioni invadati, N1 - 1-3 ganglioni invadati, N2 - ≥ 4 ganglioni invadati, G - grad de diferențiere, N/A - nu se aplică

În concluzie, pentru pacientele în postmenopauză cu cancer mamar HR+/Her2- și 0-3 ganglioni pozitivi, un risc genetic scăzut (RS <25 sau MammaPrint low-score) chimioterapia nu aduce beneficii în ceea ce privește reducerea riscului de recidivă față de tratamentul hormonal singur și poate fi evitată. Pentru pacientele sub 50 de ani, decizia trebuie nuanțată în funcție de mărimea tumorii, gradul de diferențiere, numărul de ganglioni invadați (Tabel 1) (16).

2. BRCA

2.1. OlympiAD și EMBRACA

Genele BRCA 1 (17) și 2 (18) au fost izolate în 1994, iar ulterior a fost demonstrat rolul lor în repararea defectelor ADN-ului, oprirea ciclului celular, instabilitatea genetică și tumorigeneză (19-21). Mutații ale genelor BRCA sunt asociate cu creșterea riscului de cancer mamar, ovarian, pancreatic sau prostatic (17,22,23).

Celulele maligne cu mutații BRCA 1/2 sunt deficiente în repararea leziunilor ambelor catene ADN, prin urmare, repararea acestor leziunilor fiind dependentă de mecanismul de reparare a leziunilor uni-catenare. Acest mecanism este controlat de o enzimă: polimeraza poly (adenosine difosfat-riboză) – PARP (24-26). În celulele cu mutații BRCA 1/2, inhibarea PARP duce la acumularea unui număr crescut de defecte ADN și, în final, la moartea celulară. Fenomenul este cunoscut ca „letalitate sintetică” și a fost exploatat cu succes în dezvoltarea unei clase noi de medicamente – inhibitori PARP, utilizați inițial în tratamentul cancerului ovarian.

În cancerul mamar cu mutații BRCA, inhibitorii PARP (olaparib și talazoparib) au fost folosiți în tratamentul stadiilor avansate și metastatice. Două trialuri clinice OlympiAD (27) și EMBRACA (28), cu design similar, au înrolat pacienți cu cancer mamar, cu mutații BRCA 1/2, triplu-negativ sau HR+/Her2-, pentru a primi tratament în linia I, a II-a sau a III-a. Pacienții trebuia să fi primit anterior antraciline și/sau taxani (ca tratament adjuvant, neoadjuvant sau pentru stadiul avansat/metastatic) și hormonoterapie ca primă linie în stadiul avansat/metastatic dacă aveau HR+. Randomizarea s-a făcut între olaparib (OlympiAD) sau talazoparib (EMBRACA) și chimioterapie (capecitabină, vinorelbina, eribulin, gemcitabină).

Ambele studii au avut ca obiectiv principal evaluarea supraviețuirii fără progresie (SFP), iar ca obiective secundare supraviețuirea globală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO) și profilul de siguranță. Ambele studii au fost

pozitive, dovedind o îmbunătățire a SFP prin utilizarea inhibitorilor PARP față de chimioterapie, dar nu și o îmbunătățire a SG; rezultatele sunt rezumate în tabelul 2. În OlympiAD (29), o analiză exploratorie a evaluat SG pe subgrupe de pacienți, iar pentru pacienții care au primit tratament cu olaparib vs. chimioterapie în prima linie, dovedind o îmbunătățire semnificativă clinic a acesteia: 22,6 luni vs. 14,7 luni; HR=0,51 (95% CI 0,29-0,90).

2.2. OlympiA

Trialul clinic de fază III OlympiA (31) a înrolat pacienți cu cancer mamar incipient, Her2-, cu mutații BRCA 1/2 germinale, cu factori de risc clinic și patologic, care au încheiat tratamentul local (chirurgie și radioterapie), au primit chimioterapie (neo)adjuvantă cu antraciline și/sau taxani, fiind randomizați pentru a primi tratament adjuvant cu olaparib 300 mg x 2/zi vs. placebo timp de 52 de săptămâni.

Au fost înrolați pacienți cu cancer mamar triplu-negativ, care îndeplineau următoarele condiții: fie au primit tratament neoadjuvant sistemic și nu au obținut răspuns patologic complet, fie au fost operați ca prim gest terapeutic și au primit tratament adjuvant pentru tumori ≥2 cm sau ganglioni axilari pozitivi; pentru pacienții cu RH+ înrolați, cu tratament adjuvant, condiția de includere a fost prezența a cel puțin patru ganglioni axilari invadați, iar pentru cei care au primit tratament neoadjuvant, lipsa unui răspuns complet patologic și un scor CPS-EG ≥3. Nu a fost permisă înrolarea pacienților care au primit tratament adjuvant după terapia neoadjuvantă. Stratificarea s-a făcut în funcție de prezența sau absența RH, administrarea sau nu a sărurilor de platină ca tratament sistemic, precum și în funcție de momentul tratamentului neoadjuvant vs. adjuvant.

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea supraviețuirii fără boală invazivă (definită ca recidivă locală ipsilaterală sau contralaterală, recidivă locoregională, la distanță, a doua tumoră primară sau deces). Obiectivele secundare ale studiului au inclus supraviețuirea fără metastazare, SG și profilul de siguranță.

Au fost incluși 1.836 pacienți (6 bărbați), cu vârstă mediană de 42 de ani, >60% în premenopauză; 72,3% au avut mutații BRCA1 și 27,2% BRCA2, jumătate dintre pacienți au primit tratament adjuvant și 50% neoadjuvant, >93,7% au primit antraciline și taxani și 26,5% au primit săruri de platină. Dintre pacienții înrolați, 82,2% au avut cancer mamar triplu-negativ; dintre pacienții cu HR+, 87% din cei de pe brațul cu olaparib și 90% de pe brațul cu placebo au primit concomitent hormonoterapie. Doar 25% dintre

paciente au avut intervenții chirurgicale conservatoare. Nu au existat diferențe semnificative între cele două brațe de studiu, legate de populația înrolată.

Supraviețuirea fără boală invazivă a fost semnificativ statistic mai lungă în brațul cu olaparib față de control – HR: 0,58 (99,5% CI 0,41-0,82; p<0,001).

Tabel 2. Rezultatele studiilor OlympiAD și EMBRACA (27-30)

	OlympiAD		EMBRACA	
	Olaparib	Chimioterapie	Talazoparib	Chimioterapie
Nr.pacienți	205	97	287	144
SFP mediană	7,0 luni	4,2 luni	8,6 luni	5,6 luni
	HR: 0,58 (95%CI 0,43 - 0,80; p=0,0009)		HR:0,54 (95%CI 0,41 - 0,71; p<0,001)	
SG mediană	19,3 luni	17,1 luni	19,3 luni	19,5 luni
	HR: 0,90 (95%CI 0,66 - 1,23; p=0,513)		HR:0,848 (95%CI 0,670 - 1,073; p=0,17)	
RRO	59,90%	28,80%	62,60%	27,20%

HR- hazard ratio; CI - interval de confidență

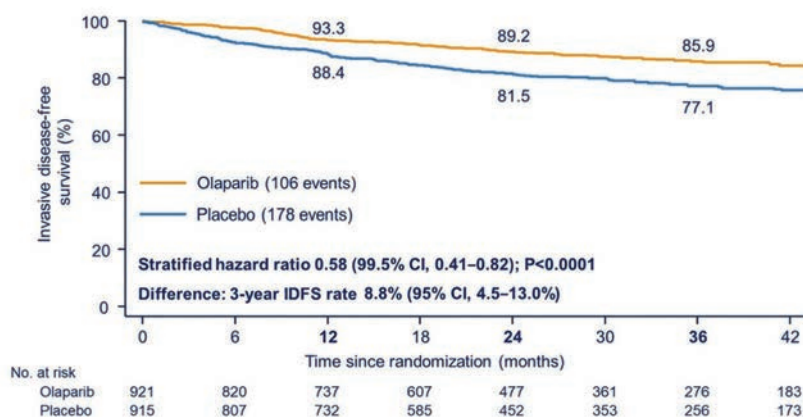


Figura 1. Supraviețuirea fără boală invazivă în cadrul studiului OlympiA

La 3 ani, supraviețuirea fără recidivă a fost de 85,9% în brațul cu olaparib și de 77,1% în brațul placebo reprezentând o diferență de 8,8% (95%CI 4,5-13,0) (Fig.1). Supraviețuirea fără metastaze la 3 ani a fost de 87,5% în brațul cu olaparib vs. 80,4% în brațul de control – diferență 7,1% (95% CI 3,0-11,0); supraviețuirea fără metastazare a fost semnificativ statistic crescută în brațul activ HR: 0,57 (99,5%CI 0,39-0,83; $p < 0,001$). A fost raportată o diferență în ceea ce privește numărul de decese între cele două brațe (mai puține în grupul cu olaparib 59 vs. 86) – HR:0,68 (99%CI 0,44-1,05; $p = 0,02$), fără a atinge semnificația statistică.

Tratamentul cu olaparib a îmbunătățit supraviețuirea fără boală invazivă indiferent de tipul mutației BRCA 1 sau 2, statusul RH, sau tipul de tratament sistemic (neoadjuvant vs. adjuvant) (Fig. 2).

Procentajul median în care a fost primită doza recomandată este de 94,8% în brațul cu olaparib și de 98,9% în cel de control. Evenimentele adverse de grad ≥ 3 cele mai frecvente au fost anemia (8,7%), neutropenia (4,8%), leucopenia (3,0%), astenia (1,8%) și limfopenia (1,2%), toate în brațul cu olaparib. A fost raportat un deced în brațul experimental datorat unui stop cardiac și două în brațul

Tabel 3. Rezumatul analizei evenimentelor adverse (31)

Eveniment advers	nr. (%)	
	Olaparib (n=911)	Placebo (n=904)
Orice eveniment advers	835 (91,7)	753 (83,3)
Evenimente adverse serioase	79 (8,7)	76 (8,4)
Evenimente adverse de interes special	30 (3,3)	46 (5,1)
SMD sau LMA	2 (0,2)	3 (0,3)
Pneumonia	9 (1,0)	11 (1,2)
Malignitate primară nouă	19 (2,1)	32 (3,5)
Evenimente adverse de grad ≥ 3	221 (24,3)	102 (11,3)
Evenimente adverse de grad 4	17 (1,9)	4 (0,4)
Evenimente adverse care au dus la discontinuarea tratamentului	90 (9,9)	38 (4,2)
Evenimente adverse care au dus la deces	1 (0,1)	2 (0,2)

SMD - sindrom mielo-displazic, LMA - leucemie mieloidă acută

IMUNOTERAPIA

Cancerul mamar nu a reprezentat un punct de interes major în dezvoltarea imunoterapiei deoarece potențialul imunogen al cancerelor mamare este mult mai scăzut decât al altor neoplazii precum melanomul malign sau cancerul pulmonar non-microcelular (32). Încărcarea mutațională tumorală, expresia neo-antigenelor, dar și nivelurile de infiltrat limfocitar tumoral (TILs) variază în cancerul mamar în funcție de subtipul de cancer mamar, cu o expresie crescută în subtipurile triplu-negativ și Her2+.

1. Stadiul avansat și metastatic

Impassion 130 și Impassion131

Primul studiu de fază III care a raportat un beneficiu al imunoterapiei

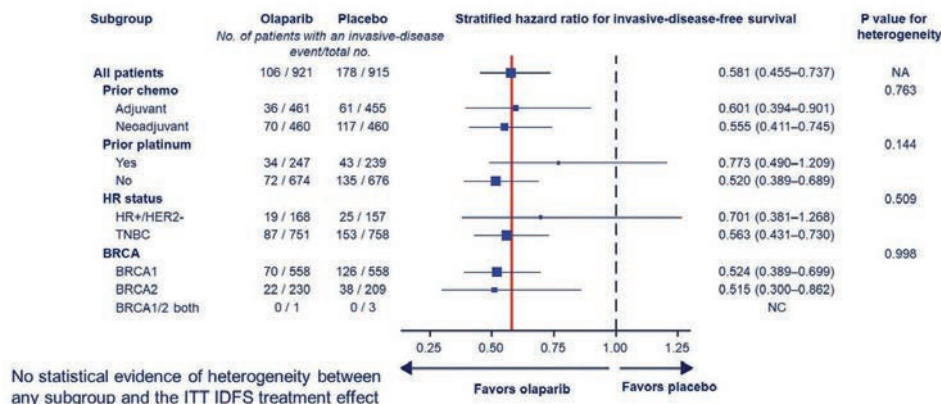


Figura 2. Analiza pe subgrupuri a supraviețuirii fără boală invazivă în cadrul studiului OlympiA

în cancerul mamar a fost IMpassion130 (33). În acest studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, au fost înrolați 902 pacienți (câte 451 pe fiecare braț) diagnosticați cu cancer mamar triplu-negativ de novo sau cu cel puțin un an de interval liber de boală, în stadiul avansat inoperabil sau metastatic, pentru a primi nab-Paclitaxel cu/fără atezolizumab (un anticorp monoclonal anti-PD-L1).

Evaluarea expresiei PD-L1 pe celulele imune (TILs) s-a făcut prin imunohistochimie, folosindu-se clona SP142 (Ventana) și a fost raportată pentru 40,9% dintre subiecți. Expresia PD-L1 (pozitiv vs. negativ), prezența sau absența unui tratament (neo)adjuvant anterior și prezența sau absența metastazelor hepatice au fost criteriile de stratificare ale studiului. Trialul clinic a avut două obiective principale: SFP (în întreaga populație inclusă și în populația PD-L1+), respectiv SG (în aceleași subgrupuri). Rezultatele (33-35) au confirmat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP pentru pacienții care au primit atezolizumab, indiferent de expresia PD-L1. SG a fost mai bună în brațul cu imunoterapie decât în cel de control, fără însă a atinge semnificația statistică. Din acest motiv, deși există o diferență semnificativă clinic între cele două brațe, pentru populația cu expresie PD-L1, valoarea statistică a acestei diferențe nu a fost calculată formal.

Tabel 4. Rezultatele de eficiență ale studiilor IMpassion130 și IMpassion131

	IMpassion130 (nab-Paclitaxel)				IMpassion131 (Paclitaxel)			
	Toți pacienții		PD-L1+		Toți pacienții		PD-L1+	
	Atezolizumab	Placebo	Atezolizumab	Placebo	Atezolizumab	Placebo	Atezolizumab	Placebo
Nr.pacienți	451	451	185	184	431	220	191	101
	7,2 luni	5,5 luni	7,5 luni	5,0 luni	5,7 luni	5,6 luni	6,0 luni	5,7 luni
SFP	HR: 0,80 (95% CI 0,69 - 0,92); p=0,0025		HR: 0,62 (95% CI 0,49 - 0,78); p<0,001		HR: 0,86 (95% CI 0,70 - 1,05)		HR: 0,82 (95% CI 0,60 - 1,12); p=0,20	
	21,0 luni	18,7 luni	25,4 luni	17,9 luni	19,2 luni	22,8 luni	22,1 luni	28,3 luni
SG	HR: 0,87 (95% CI 0,75 - 1,02); p=0,077		HR: 0,67 (95% CI 0,53 - 0,86)		HR: 1,12 (95% CI 0,88 - 1,43)		HR: 1,11 (95% CI 0,76 - 1,64)	

Rezultatele finale ale studiului IMpassion130 sunt prezentate în tabelul 4.

Analiza de siguranță a confirmat profilul de tolerabilitate al atezolizumabului, cunoscut din studiile pe alte localizări. Cele mai frecvente evenimente adverse pentru care s-au înregistrat diferențe între cele două brațe au fost: alopecia, greața, tusea, neuropatia periferică, neutropenia, febra, hipotiroidismul, toate mai frecvente la pacienții care au primit imunoterapie. Astfel, 57,3% dintre pacienții din brațul experimental și 41,8% dintre cei de pe brațul de control au avut evenimente adverse, potențial legate de o cauză imună.

Dintre pacienții din brațul cu atezolizumab, 74 (16%) au întrerupt tratamentul cu nab-paclitaxel sau atezolizumab/placebo și 35 (8%) dintre cei din brațul de control: pentru 30 (7%), respectiv 5 (1%) dintre aceștia, s-a întrerupt imunoterapia/placebo. Reducerea sau întreruperea dozei de nab-paclitaxel a fost raportată pentru 196 (43%), respectiv 173 (40%) dintre pacienții studiului. Pentru 6 (1%) cazuri dintre pacienții cu imunoterapie și 3 (1%) dintre cei cu placebo a fost raportat decesul, prin sindrom de aspirație, pneumonie, hepatită autoimună, embolism pulmonar, șoc septic, fără explicație, respectiv insuficiență hepatică, infarct miocardic acut, fără explicație.

Deoarece chimioterapia utilizată (nab-paclitaxelul) nu este larg disponibilă, s-a evaluat posibilitatea utilizării

paclitaxelului ca partener al atezolizumabului în aceeași indicație, într-un studiu similar ca design și obiective – IMpassion131 (36). Studiul a înrolat 651 de pacienți, 45% PD-L1+. Rezultatele nu au confirmat datele din IMpassion130 nici pentru SFP, nici pentru SG (Tabelul 4). O explicație clară a acestei situații nu a putut fi găsită, dar sunt luate în considerare utilizarea corticoterapiei ca premedicație pentru paclitaxel (care ar putea diminua efectul imunoterapiei) sau diferențe între populațiile înrolate. Datele de toxicitate nu au adus informații noi.

KEYNOTE-355

Trialul clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, KEYNOTE-355 (37) a înrolat 1.372 de pacienți cu cancer mamar triplu-negativ, în stadiul avansat inoperabil sau metastatic, cu cel puțin 12 luni libere de boală (6 luni în cazul în care nu au primit taxani, gemcitabină sau săruri de platină), pentru a primi tratament citostatic cu nab-paclitaxel, paclitaxel sau gemcitabină + carboplatin cu sau fără pembrolizumab. Stratificarea s-a făcut în funcție de tratamentul primit (taxani/non-taxani), expresia PD-L1 (CPS <1 / CPS ≥1) și expunerea anterioară la același tip de tratament (da/nu). Obiectivele studiului au fost profilul de toxicitate, SFP.

SFP mediană raportată a fost de 7,6 vs. 5,6 luni (HR: 0,82; 95% CI 0,69-0,97) pentru întreaga populație înrolată, iar pentru pacienții cu expresie PD-L1 (CPS ≥1) 7,6 vs. 5,6 luni (HR: 0,74; 95% CI 0,61-0,90; p=0,0014 – nesemnificativ statistic), în favoarea tratamentului cu pembrolizumab. Pentru cei cu expresie crescută PD-L1 (CPS ≥10), diferența a fost semnificativă statistic în favoarea imunoterapiei, cu SFP mediană de 9,7 luni vs. 5,6 luni (HR: 0,65 95% CI 0,49-0,86; p=0,0012).

Cele mai frecvente evenimente adverse raportate au fost anemia, neutropenia, greața, alopecia, astenia și creșterea transaminazelor. Evenimentele adverse imune au fost hipotiroidia (15%), hipertiroidia (5%), pneumonita (2%), colita (2%), reacțiile cutanate (2%).

Studiul a confirmat utilitatea pembrolizumabului doar la pacienții cu expresie crescută PD-L1, dar utilizarea paclitaxelului, nu doar a nab-paclitaxelului ca tratament citostatic sugerează o interacțiune mai bună a acestui imunoterapic cu un agent larg utilizat, ipoteză ce va putea fi explorată ulterior.

2. Stadiile incipiente

IMpassion031 și KEYNOTE-255

Tratamentul cancerelor mamare triplu-negativ în stadii incipiente (stadiile II și III) constă în chimioterapia

neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală. Această abordare permite includerea în algoritmul de tratament a unui nou parametru – răspunsul patologic (RpC) complet, cu valoare prognostică și predictivă pozitivă (38,39). Două studii clinice de fază III, randomizate, IMpassion031 (40) și KEYNOTE-255 (41), cu un design similar, au evaluat RpC la pacienții cu cancer mamar triplu-negativ, stadiile II-III, care au primit tratament neoadjuvant chimioterapic cu sau fără imunoterapie. În primul dintre ele au fost randomizați 455 de pacienți care au primit 12 serii de tratament neoadjuvant săptămânal cu nab-paclitaxel, urmat de 4 cicluri doxorubicin + ciclofosamidă cu atezolizumab/placebo; ulterior chirurgiei, pacienții au continuat imunoterapia/placebo până la un an.

În cel de-al doilea studiu au fost incluși 1.174 de pacienți care au primit tratament neoadjuvant cu 12 serii de paclitaxel + carboplatin, urmat de 4 serii de doxorubicin + ciclofosamidă cu pembrolizumab/placebo; ca și în IMpassion031, ulterior chirurgiei, pacienții au continuat imunoterapia/placebo până la un an. Spre deosebire de trialul clinic cu atezolizumab, KEYNOTE-255 a avut ca obiectiv principal și evaluarea supraviețuirii fără evenimente (SFE) în întregul lot inclus.

Ambele studii au confirmat că utilizarea imunoterapiei împreună cu chimioterapia ca tratament neoadjuvant crește semnificativ statistic și clinic rata RpC la pacienții cu cancer mamar triplu-negativ; în plus, acest beneficiu nu este condiționat de expresia PD-L1. Rezultatele sunt detaliate în *tabelul 5*. Nu au fost raportate toxicități în afara celor cunoscute.

Tabel 5. Rezultatele studiilor IMpassion031 și KEYNOTE-522

	IMpassion031 (nab-Paclitaxel → AC)				KEYNOTE-255 (Tax+CBDC → AC)			
	Toți pacienții		PD-L1+		Toți pacienții		PD-L1+	
	Atezolizumab	Placebo	Atezolizumab	Placebo	Pembrolizumab	Placebo	Pembrolizumab	Placebo
Nr.pacienți	165	168	69	49	784	390	334	164
RpC	58%	41%	69%	49%	64,8%	51,2%	68,9%	54,9%
	Δ 17% (95% CI 6-27; p=0,0044)		Δ 24% (95% CI 6-35; p=0,021)		Δ 13,6% (95% CI 5,4 - 21,8; p=0,008)			
SFE	HR: 0,76 (95% CI 0,40 - 1,44)				84,50% 76,80%		HR: 0,67 (95% CI 0,49 - 0,92)	

În plus, studiul KEYNOTE-522 a confirmat o îmbunătățire semnificativ statistică a SFE - HR: 0,63 (95% CI 0,48-0,82); $p=0,00031$ (42), sugerând un nou standard în abordarea terapeutică a acestor cancere.

MOLECULE NOI

1. Inhibitori CDK 4/6

Una dintre clasele de medicamente cu cel mai mare impact în tratamentul cancerului mamar este cea a inhibitorilor de CDK 4/6, reprezentată de palbociclib, ribociclib și abemaciclib.

Cele trei medicamente au dovedit o îmbunătățire semnificativă statistic și clinic a SFP în prima linie de tratament a cancerelor mamare HR+/Her2- local avansate sau metastatice, atunci când se administrează cu inhibitori de aromatază (43-47), precum și o creștere a SFP și a celei generale când sunt administrate cu fulvestrant în linia a II-a sau la pacienții cu rezistență la hormonoterapie (48-55).

Schimbarea de paradigmă nu se rezumă la cancerelor avansate, ci și la cele incipiente, deoarece studiul monarchE (56) a arătat că pentru pacienții cu risc înalt (G3, ≥ 4 ganglioni invadați, T ≥ 5 cm), tratamentul combinat hormonoterapie – abemaciclib scade semnificativ statistic riscul de recidivă – HR: 0,75 (95% CI 0,60-0,93).

2. Alpelisib

Alpelisib este un inhibitor PI3K α -specific, care administruat împreună cu fulvestrant la pacienții cu cancer mamar HR+/Her2- cu mutație PIK3CA, care au progresat după un tratament hormonal, a dus la creșterea semnificativă a SFP (57), de la 5,7 luni la 11,0 luni – HR: 0,65 (95% CI 0,50-0,85; $p<0,001$). Același studiu clinic, SOLAR-1, a raportat și datele de supraviețuire generală (58). Deși a existat o îmbunătățire a acesteia de la 31,4 la 39,9 luni – HR: 0,86 (95% CI 0,64-1,15; $p=0,15$), aceasta nu a atins semnificația statistică. Principalele evenimente adverse de grad 3 sau 4 raportate au fost hiperglicemia (36,6%), rash-ul (9,9%), diareea (6,7%).

3. Sacituzumab govitecan

Deși imunoterapia pare o soluție în cazul cancerelor mamare triplu negative, prognosticul acestor pacienți rămâne unul rezervat în cazurile avansate/metastatice. O altă variantă terapeutică este reprezentată de un conjugat medicament – anticorp, sacituzumab govitecan, care este format dintr-un anticorp anti-Trop-2 (Trophoblast cell-surface antigen 2) și SN-38 (un inhibitor de topoizomerază I).

Sacituzumab a fost evaluat în studiul clinic de fază III, randomizat, ASCENT (59), în care au fost incluși 468 de pacienți cu cancer mamar triplu-negativ, cu boală recidivată. Dintre aceștia, 235 au primit sacituzumab, iar 233 au primit chimioterapie (eribulin, vinorelbină, capecitabină, gemcitabină) la alegerea investigatorului. Toți pacienții primiseră anterior taxani. Obiectivul principal al studiului a fost SFP.

Medicamentul conjugat a dus la creșterea SFP de la 1,7 luni la 5,6 luni – HR: 0,41 (95% CI 0,32-0,52; $p<0,001$). În plus, SG a fost îmbunătățită de la 6,7 luni pentru pacienții cu chimioterapie, la 12,1 luni pentru cei cu sacituzumab govitecan – HR: 0,48 (95% CI 0,38-0,59; $p<0,001$). Au fost mai multe evenimente adverse raportate în rândul pacienților din brațul experimental, dar cele mai multe au fost evenimente întâlnite în mod frecvent la pacienții care fac chimioterapie: neutropenie (51%), leucopenie (10%), diaree (10%), anemie (8%), neutropenie febrilă (6%).

4. Agenți anti-Her2

Progresele făcute în tratamentul cancerelor mame Her2+ în ultimele două decenii sunt remarcabile, ele contribuind la creșterea semnificativă a supraviețuirii pacienților cu această formă de cancer mamar. Ultimul an a marcat intrarea pe piață a doi noi agenți: trastuzumab-deruxtecan și tucatinib.

Trastuzumab-deruxtecan – un conjugat alcătuit dintr-un anticorp anti-Her2 și un inhibitor de topoizomază I, a fost înregistrat în urma unui studiu de fază II (DESTINY-Breast01) (60), care a evaluat eficiența acestui medicament la pacienții cu cancer mamar Her2+, în stadiul metastatic, care au primit anterior trastuzumab emtansine. Obiectivul principal al studiului a fost rata de răspuns obiectiv. Dintre pacienții înrolați, 60,9% au avut răspuns, cu o durată mediană de 14,8 luni și SFP mediană de 16,4 luni. Cele mai frecvente evenimente adverse raportate au fost neutropenia (20,7%), anemia (8,7%), greața (7,6%). În plus, 13,6% dintre pacienți au dezvoltat pneumonie interstițială (0,5% grad 3-4 și 2,2% grad 5). Un studiu de fază III, Destiny Breast03, ce va fi publicat în curând, a anunțat rezultate pozitive. Studiul compară trastuzumab deruxtecan cu trastuzumab emtansine.

Tucatinib este cel de al doilea medicament anti-Her2 înregistrat anul trecut. Acesta este un inhibitor de tirozin kinază înalt selectiv pentru receptorul Her2. Studiul de confirmare a fost HER2CLIMB (61). Studiul a înrolat 612 pacienți cu cancer mamar metastatic Her2+, care au primit anterior tratament cu trastuzumab, pertuzumab și trastuzumab emtansine, dar care nu primiseră capecitabină. Randomizarea s-a făcut pe două brațe: 410 pacienți au primit tucatinib + trastuzumab + capecitabină, iar 202 pacienți au primit placebo + trastuzumab + capecitabină. Obiectivul primar al studiului a fost SFP, iar obiectivele secundare au inclus SG și SFP la pacienții cu metastaze cerebrale.

La un an, SFP a fost de 12,3% în brațul de control și de 33,1% în brațul cu tucatinib – HR: 0,54 (95% CI 0,42-0,71; p <0,001). SG la 2 ani a fost de 44,9% pentru pacienții cu tucatinib față de 26,6% pentru cei cu placebo – HR: 0,66 (95% CI 0,50-0,88; p=0,005). SG mediană a fost de 21,9 luni față de 17,4 luni în brațul de control. Pentru pacienții cu metastaze cerebrale, SFP la un an a fost de 24,9% vs. 0% – HR: 0,48 (95% CI 0,24-0,69; p<0,001), iar SFP mediană de 7,6 luni vs. 5,4 luni, în favoarea brațului cu tucatinib. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate au fost diareea, sindrom palmo-plantar, astenia fizică, greața, vărsăturile, precum și creșterea transaminazelor.

NOUTĂȚI ÎN ROMÂNIA

Ultimul an a marcat accesul pe piață din România a unor medicamente noi, sau cu indicații noi, cu un impact semnificativ asupra activității noastre: ribociclib și abemaciclib în cancerul mamar metastatic HR+/Her2- sau pertuzumab și trastuzumab emtansin în tratamentul adjuvant al cancerelor mamare Her2+. În viitorul apropiat este așteptată rambursarea olaparib în cancerul mamar avansat/metastatic BRCA+, atezolizumab în cancerul

mamar triplu-negativ și alpelisib în cancerul HR+/Her2- cu mutații PIK3CA. ■

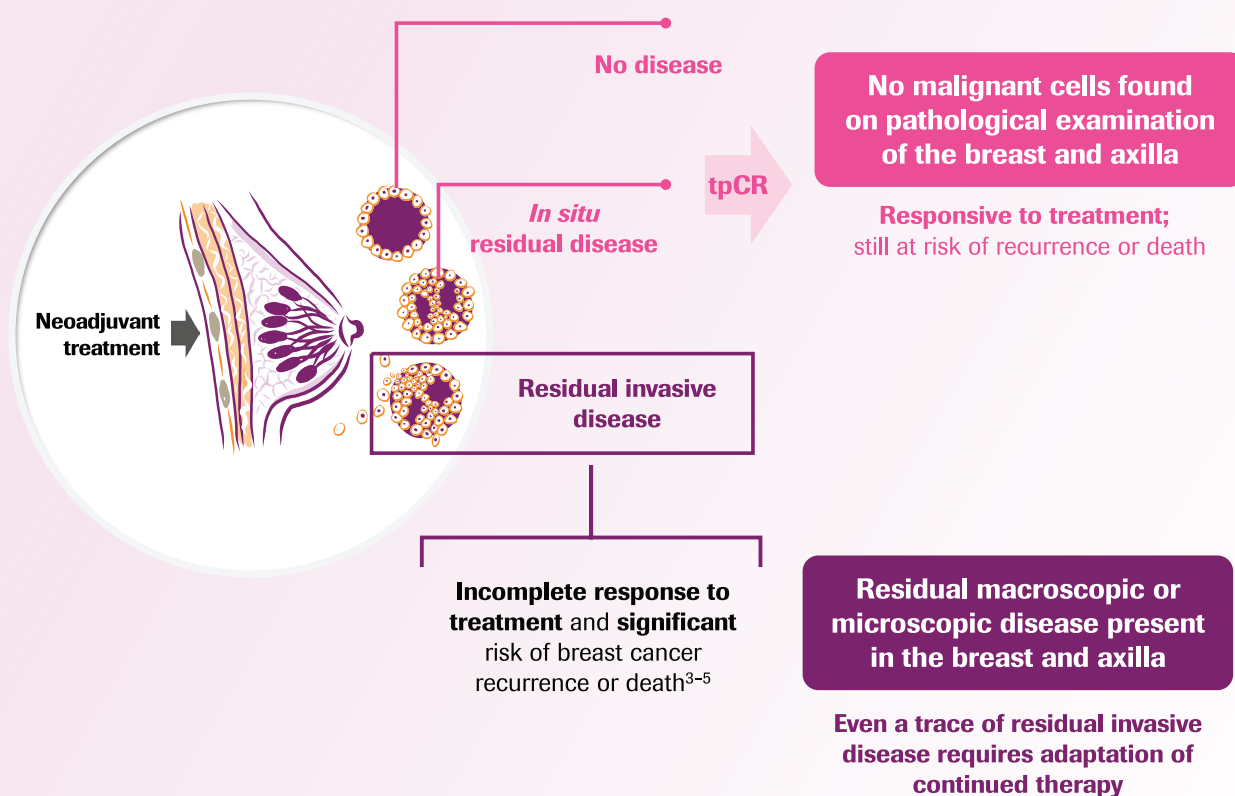
Bibliografie

1. GLOBOCAN 2020 - https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0 (accesat pe 2021 Aug 26)
2. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093. PMID: 10963602
3. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:2817-2826
4. Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127:133-142
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:111-121
6. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:2395-2405
7. Sparano JA, Crager MR, Tang G, et al. Development and validation of a tool integrating the 21-gene recurrence score and clinical-pathological features to individualize prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39:557-564
8. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS), 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer Res*. 2021;81 (suppl): abstr G53-00
9. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415:530-536
10. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1999-2009
11. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. TRANSGEN Consortium. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1183-1192
12. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22:476-488
13. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:980-991
14. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:2716-2725
15. Cardoso F, van't Veer L, Poncet C, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 15):506
16. Vaz-Luis I, Francis PA, Di Meglio A, Stearns V. Challenges in Adjuvant Therapy for Premenopausal Women Diagnosed With Luminal Breast Cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021 Mar;41:1-15. doi: 10.1200/EDBK_320595. PMID: 33989019
17. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994 Oct 7;266(5182):66-71. doi: 10.1126/science.7545954. PMID: 7545954
18. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-15. *Science*. 1994 Sep 30;265(5181):2088-90. doi: 10.1126/science.8091231. PMID: 8091231
19. Deng CX, Scott F. Role of the tumor suppressor gene Brca1 in genetic stability and mammary gland tumor formation. *Oncogene*. 2000 Feb 21;19(8):1059-64. doi: 10.1038/sj.onc.1203269. PMID: 10713690
20. Deng CX, Brodie SG. Roles of BRCA1 and its interacting proteins. *Bioessays*. 2000 Aug;22(8):728-37. doi: 10.1002/1521-1878(200008)22:8<728::AID-BIES6>3.0.CO;2-B. PMID: 10918303
21. Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, Weichselbaum RR, Bishop DK. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem*. 2000 Aug 4;275(31):23899-903. doi: 10.1074/jbc.C000276200. PMID: 10843985
22. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990 Dec 21;250(4988):1684-9. doi: 10.1126/science.2270482. PMID: 2270482
23. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, Bennett LM, Haugen-Strano A, Swensen J, Miki Y, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science*. 1994 Oct 7;266(5182):120-2. doi: 10.1126/science.7939630. PMID: 7939630

24. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol* 2011; 5: 387-93
25. Javle M, Curtin NJ. The potential for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2011; 3: 257-67
26. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017; 355: 1152-8
27. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1700. PMID: 28578601
28. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):753-763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30110579
29. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012. PMID: 30689707; PMCID: PMC6503629
30. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ettl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1526-1535. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32828825
31. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale F, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bando H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger G, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantz V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848
32. Castle JC, Uduman M, Pabla S, Stein RB, Buell JS. Mutation-Derived Neoantigens for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019 Aug 7;10:1856. doi: 10.3389/fimmu.2019.01856. PMID: 31440245; PMCID: PMC6693295
33. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345906
34. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Maiya V, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):44-59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31786121
35. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Winer EP, Patel S, Henschel V, Swat A, Kaul M, Molinero L, Patel S, Chui SY, Schmid P. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):983-993. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.355. Epub 2021 Jul 1. Erratum in: *Ann Oncol*. 2021 Aug 2; PMID: 34272041
36. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, Xu B, Wardley A, Kaen D, Andrade L, Semiglazov V, Reinisch M, Patel S, Patre M, Morales L, Patel SL, Kaul M, Barata T, O'Shaughnessy J; IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):994-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.801. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34219000
37. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusuf MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantz V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9. PMID: 33278935
38. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1275-81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18250347
39. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekjudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796-804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22508812
40. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saij S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML, Ferrario C, Punie K, Penault-Llorca F, Patel S, Duc AN, Liste-Hermoso M, Maiya V, Molinero L, Chui SY, Harbeck N. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Oct 10;396(10257):1090-1100. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966680
41. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantz V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663
42. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al: KEYNOTE-522: Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab versus placebo for early-stage triple-negative breast cancer. ESMO Virtual Plenary. Abstract VP7-2021. Presented July 15, 2021; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.014>
43. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walsh JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 2795961
44. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709. Epub 2016 Oct 7. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2582. PMID: 27717303
45. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliyeg M, Germa C, O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1842. doi: 10.1093/annonc/mdz215. Erratum for: *Ann Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. PMID: 31407010; PMCID: PMC6927326
46. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28968163
47. ohnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M, Hardebeck MC, Cox J, Barriga S, Toi M, Iwata H, Goetz MP. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019 Jan 17;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z. PMID: 30675515; PMCID: PMC6356880
48. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030518
49. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, Bartlett CH, Koehler M, Slamon D. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Epub 2016 Mar 3. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17 (4):e136. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17 (7):e270. PMID: 26947331
50. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345905
51. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. Presented at the 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. June 4-8, 2021. Abstract 1000. Available at https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000
52. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteve FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivov X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEE-SA-3. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29860922
53. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteve FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivov X, Sondhi M, Wang Y, Chakravarty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826360
54. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivov X, Burdaeva O, Okeru M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou

- N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28580882
55. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okeru M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1;6(1):116-124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782. PMID: 31563959; PMCID: PMC6777264
 56. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J, Guarneri V, Okada M, Boyle F, Neven P, Cortés J, Huober J, Wardley A, Tolaney SM, Cicin I, Smith IC, Frenzel M, Headley D, Wei R, San Antonio B, Hulstijn M, Cox J, O'Shaughnessy J, Rastogi P; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32954927; PMCID: PMC7768359
 57. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904. PMID: 31091374
 58. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu YS, Inoue K, Pápai Z, Takahashi M, Ghaznavi F, Mills D, Kaper M, Miller M, Conte PF, Iwata H, Rugo HS. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):208-217. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33246021
 59. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, O'Shaughnessy J, Moroosse RL, Santin AD, Abramson VG, Shah NC, Rugo HS, Goldenberg DM, Sweidan AM, Iannone R, Washkowitz S, Sharkey RM, Wegener WA, Kalinsky K. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):741-751. doi: 10.1056/NEJMoa1814213. PMID: 30786188
 60. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im SA, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825192; PMCID: PMC7458671
 61. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, Lin NU, Borges V, Abramson V, Anders C, Bedard PL, Oliveira M, Jakobsen E, Bachelot T, Shachar SS, Müller V, Braga S, Duhoux FP, Greil R, Cameron D, Carey LA, Curigliano G, Gelmon K, Hortobagyi G, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Palanca-Wessels MC, Walker L, Feng W, Winer EP. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31825569

Outcomes of neoadjuvant therapy: Pathological complete response (pCR) or residual disease at the time of surgery^{1,2}



tpCR, total pathological complete response

1. Rose BS, et al. *J Clin Oncol* 2016;
2. Caparica R, et al. *Ther Adv Med Oncol* 2019;
3. Gianni L, et al. *Lancet Oncol*. 2016;
4. Cortazar P, et al. *Lancet* 2014;
5. Schneeweiss A, et al. *Eur J Cancer* 2018.

M-RO-0000795

Actualități în tratamentul sistemic al carcinoamelor hepatocelulare

Dr. Diana Bogdan¹, Conf. dr. Adina Croitoru^{2,3}

1. Institutul Oncologic București
2. Institutul Clinic Fundeni
3. Universitatea „Titu Maiorescu”, București

Cancerul hepatocelular (CHC) rămâne o provocare globală pentru sistemul de sănătate, iar incidența sa este în creștere la nivel mondial. Se estimează că până la începutul anului 2025 peste un milion de persoane vor fi afectate anual de cancer hepatic (1). Carcinomul hepatocelular este cea mai frecventă formă de cancer hepatic și reprezintă aproximativ 90% dintre cazuri.

Infecția cu virusul hepatic B (VHB) este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea CHC, reprezentând aproximativ 50% din cazuri. Riscul atribuit infecției cu virusul hepatic C (VHC) a scăzut substanțial datorită pacienților care au obținut un răspuns virologic susținut cu tratamentele antivirale. Cu toate acestea, pacienții cu ciroză hepatică sunt încă considerați a prezenta un risc ridicat de dezvoltare a CHC chiar și după eliminarea VHC.

Steatohepatita non-alcoolică (NASH) asociată cu sindromul metabolic sau diabetul zaharat devine un factor de risc din ce în ce mai frecvent al CHC, în special în Occident (2). Diagnosticul CHC se bazează, de obicei, pe criterii non-invasive, deși există o nevoie tot mai mare de caracterizare moleculară a tumorii folosind biopsii tisulare sau biopsii lichide în practica clinică. Managementul terapeutic al CHC trebuie făcut în echipe multidisciplinare (MultiDisciplinary Team – MDT) formate din chirurghi, oncologi, gastroenterologi, anatomopatologi și radiologi intervenționiști.

Gestionarea CHC s-a îmbunătățit semnificativ față de acum zece ani, când rezecția hepatică și transplantul hepatic erau principalele tratamente curative în cazurile de CHC. O atenție sporită în selecția pacienților a dus la rezultate îmbunătățite ale rezecției chirurgicale și la rate remarcabile de supraviețuire la zece ani după transplantul hepatic.

Ablația locală prin radiofrecvență rămâne pilonul principal al ablației ghidate imagistic pentru CHC neoperabil în stadiu incipient. Pentru CHC în stadiu intermediar, chemoembolizarea transarterială (TACE) a fost cel mai utilizat tratament și standardul de îngrijire în ultimele două decenii. Radioembolizarea transarterială (TARE) a demonstrat eficacitate în studii de fază II, dar nu a fost stabilită ca un standard primar de tratament în ghiduri (3).

În prezent, terapiile sistemice, incluzând inhibitori ai punctelor de control imun, inhibitori ai tirozin kinazei (TKI) și anticorpi monoclonali, reprezintă o provocare pentru utilizarea terapiilor convenționale în tratamentul

CHC. Se estimează că aproximativ 50-60% dintre pacienții cu CHC sunt expuși la terapii sistemice pe durata vieții lor, în special în stadiile avansate ale bolii (4). Progresele majore actuale au un impact important asupra managementului pacienților cu CHC avansat. Șase terapii sistemice au fost aprobate pe baza studiilor de fază III (atezolizumab plus bevacizumab, sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib și ramucirumab) și trei terapii suplimentare au obținut aprobarea accelerată a FDA datorită dovezilor de eficacitate.

Noi studii explorează terapii combinate, inclusiv inhibitori ai punctelor de control și inhibitori ai tirozin kinazei sau terapii anti-VEGF, sau chiar combinații de două regimuri de imunoterapie (5). Rezultatele acestor studii sunt așteptate să schimbe peisajul managementului CHC-ului în toate etapele evolutive.

TERAPII MOLECULARE DE PRIMĂ LINIE

1. Sorafenib

Sorafenibul este un inhibitor oral de multitirozinkinaze (TKI), ce blochează aproximativ 40 de kinaze, inclusiv VEGFR2 și BRAF. Este tratamentul standard la pacienții cu CHC avansat și la cei cu stadiu intermediar BCLC B, care nu sunt eligibili pentru terapii loco-regionale sau au progresat în urma acestora. De asemenea, este indicat doar la pacienții cu funcție hepatică preservată și status de performanță (PS) 0-2.

Studiul SHARP, de fază III, a demonstrat o supraviețuire mai bună la pacienții tratați cu sorafenib versus placebo. Populația țintă a trialului a inclus în principal pacienți cu CHC avansat (80%, inclusiv 35% cu invazie macrovasculară și 50% cu diseminare extrahepatică). Supraviețuirea globală (SG) medie a fost semnificativ mai bună în grupul cu sorafenib față de placebo (10,7 luni versus 7,9 luni). De asemenea, timpul până la progresie (TPP) a fost semnificativ mai bun în brațul tratat cu sorafenib (5,5 luni versus 2,8 luni cu placebo).

Aceste rezultate au fost obținute în pofida unei rate de răspuns (RR) foarte slabe (2% cu sorafenib versus 1% cu placebo) (6). Rezultatele trialului SHARP au fost confirmate ulterior și de trialul de fază III Asia-Pacific și în alte zece trialuri subsecvente, cu o SG medie între 10 și 12 luni (7). Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt diareea, reacțiile cutanate de tipul sindromului mână-picior, fatigabilitatea și hipertensiunea arterială sistemică (HTA).

2. Lenvatinib

Lenvatinibul este un inhibitor multikinazic oral care blochează în principal VEGFR 1-3 (vascular endothelial growth factor receptors) și FGFR 1-4 (fibroblast growth factor receptors). Acesta a demonstrat rezultate non-inferioare comparativ cu sorafenibul în trialul RE-FLECT de fază III, ce a inclus pacienți cu CHC avansat, cu excepția celor cu obstrucție a căilor biliare, cu tromboză de venă portă și cu 50% din volumul hepatic ocupat de tumoră. Doza de lenvatinib a fost ajustată în funcție de greutatea corporală, astfel: 12 mg/zi pentru >60 kg, 8 mg/zi pentru <60kg, iar doza de sorafenib: 800 mg/zi.

SG pentru lenvatinib nu a fost inferioară față de sorafenib (13,6 luni față de 12,3 luni), iar supraviețuirea fără progresie (SFP), TPP-ul și RR au fost semnificativ mai bune pentru lenvatinib. Reacțiile adverse severe au fost mai frecvente la pacienții tratați cu lenvatinib față de sorafenib: HTA și scădere ponderală mai frecvent la lenvatinib; toxicitate cutanată și diaree mai frecvente la sorafenib.

Nu există biomarkeri care să ghideze alegerea tratamentului: lenvatinib sau sorafenib. Lenvatinibul a fost aprobat în 2018 de Food and Drug Administration (FDA) și European Medicines Agency (EMA) în tratamentul de primă linie pentru CHC avansat nerezecabil (8). Sorafenibul este mai eficient decât lenvatinibul la pacienții cu boală hepatică de etiologie VHC, deși în prezent nu există studii prospective care ar fi examinat răspunsul la tratament la orice altă formă de terapie orientată molecular pe baza etiologiei CHC-ului. Rapoartele preliminare sugerează că beneficiul imunoterapiei poate fi limitat la pacienții cu steatohepatită non-alcoolică.

Biomarkeri predictivi de răspuns la sorafenib ar fi necesari. Multe evenimente clinice, precum evenimente adverse dermatologice (9), hipertensiune arterială, diaree (10,11), biochimice - nivelurile de bază ale aspartatului aminotransferazei și ale altor biomarkeri plasmatici (12,13) și moleculari (12,14) ar putea prezice răspunsul la sorafenib, dar niciunul nu a fost validat și acceptat în practica clinică. Unii clinicieni preferă lenvatinibul în loc de sorafenib pentru prima linie de tratament datorită unei tolerabilități mai bune (în special pentru reacția mână-picior, alopecie, oboseală și anorexie), a ratelor de răspuns obiective mai mari și a timpului mai lung până la progresia tumorii.

Alți medici preferă sorafenibul, având în vedere experiența îndelungată cu acest medicament, dar și lipsa unui beneficiu de supraviețuire pentru lenvatinib față de sorafenib în studiul REFLECT și în plus aprobarea a doi agenți de linia a doua (regorafenib și nivolumab) după eșecul sorafenibului. În prezent nu există date și nici medicamente aprobate pentru tratamentul CHC avansat după eșecul lenvatinibului în prima linie.

3. Donafenib

Donafenib este un derivat al sorafenibului cu un profil farmacocinetic mai favorabil. Un studiu chinez, care a comparat donafenibul cu sorafenibul, a arătat eficacitate și tolerabilitate ușor superioare cu donafenib pentru tratamentul de primă linie al CHC avansat (15). Cu toate acestea, donafenibul nu este încă disponibil în nicio țară.

TERAPII MOLECULARE DE LINIA A DOUA

1. Regorafenib

Regorafenibul reprezintă un inhibitor de multitirozinază ce țintește VEGFR 1-3, PDGFR, FGFR, TIE2, KIT, RET. Eficacitatea regorafenibului a fost demonstrată într-un trial randomizat de fază III – RESORCE, la pacienții cu CHC avansat care au progresat pe sorafenib, comparând regorafenibul versus placebo la pacienții cu scor Child-Pugh A, AFP >400 ng/ml și PS 0-1. Doza de regorafenib administrată a fost de 160 mg/zi timp de 3 săptămâni cu 1 săptămână pauză, până la progresia bolii, progresia clinică sau deces.

SG în grupul tratat cu regorafenib a fost de 10,6 luni versus 7,8 luni pentru placebo, însă reacțiile adverse severe au fost mult mai frecvente în brațul cu regorafenib. Beneficiul clinic a fost observat indiferent de ultima doză de sorafenib sau de timpul până la progresie pe sorafenib. Regorafenibul a primit aprobarea FDA și EMA în 2017 pentru tratamentul în linia a doua a pacienților cu CHC avansat tratați anterior cu sorafenib (16,17).

2. Cabozantinib

Cabozantinibul este un inhibitor de MET, VEGFR2, AXL și RET aprobat de EMA și FDA în monoterapie în tratamentul CHC la pacienții tratați anterior cu sorafenib. Un trial randomizat de fază III – CELESTIAL – a evaluat cabozantinibul versus placebo în tratamentul pacienților cu CHC avansat, tratați anterior cu sorafenib. Comparativ cu regorafenibul, acest trial a permis și includerea pacienților care nu au tolerat sorafenibul și care au progresat pe una sau două terapii sistemice.

Doza de cabozantinib administrată a fost de 60 mg/zi și perioada medie de tratament de aproximativ 3,8 luni. Cabozantinibul a demonstrat rezultate superioare față de placebo în ceea ce privește SG (10,2 luni versus 8 luni), iar RR a fost de 4% cu cabozantinib. Cele mai multe efecte adverse severe grad 3/4 s-au înregistrat cu cabozantinib: eritrodisezie palmo-plantară (17%), HTA (16%), creșterea transaminazelor (12%), fatigabilitate (10%) și diaree (10%), ducând la 62% din cazuri la reducerea dozelor, iar în 16% la întreruperea tratamentului (18).

3. Ramucirumab

Ramucirumabul, anticorp monoclonal recombinant IgG1 care se leagă specific la VEGFR-2, a fost studiat în trialul randomizat dublu-orb de fază III REACH, în care medicamentul a fost comparat cu placebo, ca tratament de linia a doua după sorafenib. În acest studiu, SG nu a fost crescută semnificativ statistic, dar analiza SG pe subgrupe a observat că pacienții cu AFP >400 ng/ml au avut o SG semnificativ mai bună la pacienții tratați cu ramucirumab versus placebo (7,8 luni față de 4,2 luni). SFP-ul a fost, de asemenea, semnificativ mai bun pentru ramucirumab.

Singurele efecte secundare de grad ≥3 la pacienții cu ramucirumab au fost HTA (12,2%) și hiponatremia (5,6%). Inițial, în studiul REACH s-au inclus și pacienți cu ciroză hepatică Child-Pugh B, dar din cauza toxicității crescute în brațul cu ramucirumab, trialul a exclus acești pacienți (19). Ulterior, a fost condus un al doilea trial randomizat

(REACH 2) limitat la un subgrup de pacienți cu AFP >400 ng/ml, cu rezultate pozitive în ceea ce privește SG, cu un câștig de la 7,3 luni la 8,5 luni în brațul cu ramucirumab. Ramucirumabul a fost aprobat de FDA în monoterapie la pacienții cu CHC tratați anterior cu sorafenib, cu valori ale AFP-ului ≥ 400 ng/ml.

IMUNOTERAPIA

În ultimii ani au fost făcute numeroase studii în ceea ce privește imunoterapia în tratamentul cancerului, cu un succes deosebit în tratamentul melanomului metastatic. Având în vedere că ficatul joacă un rol imunoregulator important, s-au făcut cercetări și în domeniul țintelor imunoterapeutice în CHC. Astfel, strategiile imunologice actuale se bazează pe două principii: abilitatea de a folosi răspunsurile imune existente sau stimularea unor răspunsuri imune noi sau diferite.

Declanșarea răspunsului imun existent depinde de reactivitatea imună preexistentă împotriva cancerului, care este ținută sub control de factorii de micromediu, precum inhibitorii receptorilor celulelor T, în special programmed cell death protein 1 (PD-1) și cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) sau alte citokine imunosupresive, cum ar fi TGF- β , care fac parte din prima categorie de „checkpoint inhibitors”. Anticorpii care ținesc direct moleculele exprimate la suprafața CHC-ului, cum sunt AFP sau glipican-3 (GPC-3), reprezintă a doua strategie imunologică (5).

1. Nivolumab

Nivolumabul reprezintă un inhibitor PD-1, aprobat de FDA în 2017 în tratamentul pacienților cu CHC tratați anterior cu sorafenib. Aprobarea a fost bazată pe trialul de fază I-II CheckMate-040, care a evaluat tratamentul cu nivolumab la pacienții care au progresat pe sorafenib sau nu l-au tolerat. Profilul de siguranță a fost unul foarte bun, iar cea mai comună cauză de întrerupere a tratamentului a fost progresia bolii.

RR a fost de 20%, iar răspunsurile au fost de durată (durata medie de răspuns 9,9 luni). Rata de control a bolii a fost de 64%, iar toleranța la tratament s-a dovedit a fi una foarte bună, doar 4% dintre pacienți întrerupând tratamentul din cauza toxicității. Rezultatele preliminare ale trialului de fază III CheckMate-459 (nivolumab vs. sorafenib în prima linie de tratament la pacienții cu CHC avansat) au fost negative, trialul nu și-a atins scopul nici în ceea ce privește SG și nici PFS-ul. Actualizarea studiului CheckMate-040 la ASCO-GI 2021 a raportat o rată de răspuns chiar mai bună (42%), cu unele răspunsuri menținute la 4 ani de urmărire (20).

2. Pembrolizumab

Pembrolizumabul este un anticorp monoclonal anti-PD1 aprobat de FDA în 2018 în tratamentul CHC, testat într-un trial de fază II – KEYNOTE-224, la pacienții cu CHC avansat, tratați anterior cu sorafenib. Durata medie de tratament cu pembrolizumab a fost de 4,2 luni, iar principalele cauze de întrerupere a tratamentului au fost progresia bolii în 57% din cazuri și toxicitatea în 23%. Rata de răspuns obiectivă a fost de 17%, cu o rată de control a bolii de 62%.

Durata de control a bolii până la progresie a fost de 4,9 luni, iar durata medie de răspuns nu a fost atinsă, 77% din *responderi* având o durată de răspuns de cel puțin 9 luni. Trialul de fază III KEYNOTE-240, ce a studiat eficiența și siguranța pembrolizumabului în linia a doua de tratament la pacienții cu CHC avansat, nu a atins obiectivele primare de SG și SFP (5,20,21).

3. Atezolizumab + bevacizumab

Pe 29 mai 2020, FDA a aprobat combinația atezolizumab (agent anti-PD-L1) și bevacizumab (anticorp monoclonal anti-VEGF) pentru tratamentul CHC-ului nerezecabil sau metastatic care nu a primit anterior tratament sistemic, aprobare bazată pe datele studiului IMbrave 150. În studiul de fază III multicentric, IMbrave 150, pentru pacienții cu CHC metastatic netratați anterior sistemic, s-au inclus 501 pacienți randomizați 2:1 pentru a primi fie atezolizumab plus bevacizumab, fie sorafenib. Pacienții au primit atezolizumab 1.200 mg/zi + bevacizumab 15 mg/kg/zi la fiecare 3 săptămâni până la progresie sau toxicitate inacceptabilă.

Supraviețuirea mediană nu a fost atinsă pentru combinație, în schimb, pentru sorafenib, supraviețuirea mediană a fost de 13,2 luni ($p=0,0006$). SFP-ul median a fost de 6,8 luni pentru combinație versus 4,3 luni pentru sorafenib ($p<0,0001$). RR conform criteriilor RECIST 1.1 a fost de 28% pentru combinație, respectiv 12% pentru sorafenib ($p<0,0001$) și conform criteriilor mRECIST a fost de 33% versus 13%, respectiv ($p<0,0001$). Efectele adverse cele mai importante pentru combinație au fost HTA, oboseala și proteinuria (22,23).

După o monitorizare mediană de 15,6 luni, o analiză actualizată a studiului IMbrave 150 raportată la ASCO-GI 2021 a arătat că asocierea atezolizumab+bevacizumab s-a dovedit superioară față de sorafenib în termenii supraviețuirii globale (mediana pentru combinație fiind de 19,2 luni vs. 13,4 luni pentru sorafenib, HR = 0,58, $p=0,0006$). Ratele de răspuns obiective au fost de aproape trei ori mai mari cu terapia combinată (30% versus 11%) (64). Evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la un procent similar de pacienți în fiecare grup (57% față de 55%), dar hipertensiunea, pirexia, creșterea alanin-transaminazei și a proteinuriei au fost mai frecvente cu terapia combinată.

Din cauza riscului de sângerare, pacienții înrolați în studiu au efectuat o endoscopie digestivă superioară cu cel mult șase luni înainte de includerea în studiu și au efectuat tratamentul varicelor esofagiene, dacă era necesar. Studiul a exclus pacienții care au avut infarct miocardic sau accident vascular cerebral în ultimele trei luni sau cei care au necesitat anticoagulare terapeutică sau au avut coinfecție cu VHC sau VHB.

Aprobarea atezolizumab+bevacizumab a schimbat paradigma tratamentului pentru CHC, având în vedere că acest tratament a dus la îmbunătățirea OS și a SFP în comparație cu sorafenib, obținându-se cea mai bună supraviețuire raportată până acum într-un studiu randomizat pentru CHC avansat.

4. Nivolumab + ipilimumab

În 10 martie 2020, FDA a acordat aprobarea accelerată a combinației dintre nivolumab + ipilimumab pentru

pacienții cu CHC tratați anterior cu sorafenib. Eficacitatea combinației a fost studiată în cohorta 4 a trialului CHEC-KMATE-040, desfășurat pe pacienții care au progresat pe sorafenib sau nu l-au tolerat. Un total de 49 de pacienți au primit nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg, la fiecare 3 săptămâni, până la 4 doze, urmate de nivolumab 240 mg în monoterapie administrat la 2 săptămâni, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Aprobarea accelerată s-a bazat pe RR de 33%, dintre care 4 răspunsuri complete și 12 răspunsuri parțiale și durata răspunsului între 4,6 luni și 30,5 luni, cu 31% dintre răspunsuri cu durată de cel puțin 24 luni. Cele mai comune efecte adverse întâlnite în timpul tratamentului cu nivolumab și ipilimumab au fost fatigabilitate, diaree, rash, prurit, greață, dureri musculo-scheletale, pirexie, scăderea apetitului, vărsături, dureri abdominale, infecții de tract respirator superior și cefalee (24). Anul acesta, la ASCO-GI, au fost raportate datele actualizate ale studiului la un *follow-up* de 44 de luni, iar linia a doua nivolumab plus ipilimumab a continuat să demonstreze răspunsuri semnificative clinic și beneficii de supraviețuire pe termen lung. Profilul de siguranță a fost gestionabil și nu au fost identificate noi semnale de siguranță la o monitorizare mai îndelungată.

STUDII CLINICE ÎN DESFĂȘURARE

Cu toate că imunoterapia a obținut rezultate impresionante, o proporție considerabilă de pacienți nu răspunde la acest tratament. A devenit important să găsim acei pacienți care ar putea răspunde la imunoterapie, dezvoltând direcții de cercetare pentru imunoterapia de precizie. Aceasta depinde de următorii factori: încărcătura mutațională tumorală (tumor mutation burden), statusul de instabilitate microsatelitară, heterogenitatea neoantigenică intratumorală și expresia biomarkerului PD-L1 (25). Aprobarea imunoterapiilor din trialurile aflate încă în desfășurare va schimba profund tratamentul cancerului hepatocelular. În plus, avem acum la dispoziție diverse medicamente care pot prelungi semnificativ supraviețuirea pacientului, oferindu-ne posibilitatea de a aplica tratamente sistemice secvențiale.

Există o serie de studii clinice de fază III în curs de desfășurare, care investighează combinații imunoterapeutice de primă linie (de exemplu, studiul HIMALAYA - cu inhibitor PD-L1 + anticorpus monoclonal CTLA-4: durvalumab plus tremelimumab; studiul LEAP-002 - cu inhibitor de tirozin-kinaza + anti PD-1: lenvatinib plus pembrolizumab; studiul COSMIC-312 - cu inhibitor de tirozin-kinaza + anti PD-L1: cabozantinib plus atezolizumab), iar identificarea secvenței optime de tratament va deveni din ce în ce mai relevantă pentru practica clinică (26,27).

Ar fi util să se stabilească caracteristici clinice sau biomarkeri predictivi fiabili, care ar putea ajuta la detectarea pacienților care beneficiază cel mai mult de diferitele opțiuni de tratament sistemic. Mai mult, trebuie să ne promovăm cunoștințele despre dezvoltarea mecanismelor de rezistență; aceasta va fi cheia implementării unor abordări mai personalizate în terapia CHC. Rezultatele mai multor studii de fază III privind imunoterapia adjuvantă (de exemplu, IMbrave050: atezolizumab+bevacizumab ca tratament adjuvant la pacienții cu CHC rezecat high-risk; CheckMate 9DX: nivolumab adjuvant vs. placebo și

KEYNOTE-937: pembrolizumab adjuvant vs. placebo) vor adăuga în continuare complexitate terapiei secvențiale (27).

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU CHC ÎN PANDEMIA DE COVID-19

Situația actuală cauzată de pandemia de COVID-19 afectează într-o proporție semnificativă managementul pacienților oncologici din cauza faptului că aceștia, prin boala oncologică și prin comorbiditățile asociate, reprezintă o categorie vulnerabilă, cu risc crescut de a dezvolta forme severe de infecție cu SARS-CoV-2 (sindromul respirator acut sever corelat cu coronavirusul de tip nou). De aceea, este necesară o atenție sporită față de acest tip de pacienți și față de asistența medicală acordată, pentru a reduce cât mai mult expunerea acestora la SARS-CoV-2.

În acest sens, Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) a elaborat un ghid de recomandări pentru managementul și tratamentul pacienților cu CHC în era COVID-19, structurat pe trei niveluri de prioritate, bazat pe recomandările propuse de Asociația Europeană de Studiu a Ficatului (EASL) (28,29).

Prioritățile pentru vizitele în ambulatoriu ale pacienților cu CHC

■ **Prioritate mare:**

- pacienții cu decompensarea funcției hepatice;
- pacienții pe lista de așteptare pentru transplant hepatic;
- pacienții cu CHC suspect;
- pacienții cu CHC confirmat pentru inițierea/modificarea tratamentului;
- pacienții cu efecte adverse moderate sau severe la tratament.

■ **Prioritate medie:**

- pacienții cu leziuni suspecte pentru CHC cu dimensiuni <1cm;
- pacienții care prezintă răspuns și toleranță la tratament (vizitele pot fi făcute prin telemedicină/telefon);
- pacienții cu efecte adverse ușoare la tratament;
- second opinion (consultație pentru a doua opinie).

■ **Prioritate mică:**

- pacienții cu remisiune completă >5 ani (se recomandă efectuarea analizelor de sânge și imagistică în apropiere de domiciliu și rezultatele discutate prin telemedicină/telefon);
- pacienții cu CHC în stadiu terminal (BCLC D, Child Pugh C), aflați în afara opțiunilor de restabilire a funcției hepatice normale (BSC – tratament simptomatic).

Prioritățile pentru imagistică în CHC

■ **Prioritate mare:**

- diagnosticul radiologic al leziunilor suspecte pentru CHC;
- evaluarea radiologică a răspunsului terapeutic;
- evaluarea radiologică a metastazelor osoase;
- pacienții cu decompensarea funcției hepatice.

■ **Prioritate medie:**

- leziunile suspecte pentru CHC <1cm, care nu au progresat.

■ Prioritate mică:

• supravegherea pacienților cu CHC poate fi amânată în funcție de resursele disponibile ale centrului (inclusiv disponibilitatea resurselor terapeutice în cazul diagnosticării unui CHC) și de riscurile individuale;

- pacienții cu risc crescut, cum sunt cei cu valori crescute ale AFP-ului, ciroză hepatică avansată, hepatită cronică VHB, steatohepatită non-alcoolică/diabet zaharat etc., pot fi prioritizați dacă resursele sunt limitate;

• pacienții cu remisiune completă >5 ani (se recomandă efectuarea analizelor de sânge și imagistică în apropiere de domiciliu și discutarea rezultatelor prin telemedicină/telefon).

Prioritățile pentru chirurgia oncologică a CHC

■ Prioritate mare:

• transplantul hepatic (liste de prioritizare pentru pacienții cu prognostic prost pe termen scurt, inclusiv cei cu insuficiență hepatică acută/insuficiență hepatică cronică acutizată) și pacienții la limita superioară a criteriilor Milan;

• intervențiile chirurgicale cu viză curativă la pacienții cu leziuni CHC mari sau multifocale, dar rezecabile curativ.

■ Prioritate medie:

• pacienții pe lista de transplant hepatic cu afectare hepatică compensată și la limita inferioară a criteriilor Milan;

• rezecții chirurgicale curative pentru leziuni CHC unice mici.

Prioritățile pentru tratamentul sistemic al CHC

■ Prioritate mare:

• prima și următoarea linie de tratament sistemic; a se evita pe cât posibil vizitele pacienților în ambulatoriu, planificând vizita de urmărire în apropiere de domiciliu și comunicând prin telemedicină/telefon.

■ Prioritate medie:

• tratamente experimentale cu probabilitate mică de răspuns.

■ Prioritate mică:

• analize de sânge săptămânale, cu excepția situației când starea clinică sau simptomele impun acest ritm;

• evaluarea radiologică, luând în considerare raportul risc/beneficiu al pacientului.

Prioritățile pentru radioterapie în CHC

■ Prioritate mare:

• tratamentele radiologice – chemoembolizarea transarterială (TACE), radioembolizarea transarterială (TARE), radioterapie selectivă internă (SIRT) – pentru pacienții în stadiul BCLC A aflați pe listele de așteptare pentru transplant hepatic;

• pacienții în stadiul BCLC B sau C la care tratamentele radiologice pot aduce un beneficiu de supraviețuire.

■ Prioritate medie:

• tratamentele radiologice la pacienții în stadiu precoce BCLC 0 aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic;

• ablația curativă a leziunilor CHC unice, mici, cu dimensiuni ≤2 cm.

■ Prioritate mică:

• orice tratament la care se așteaptă un beneficiu modest. ■

Bibliografie

1. Villanueva, A. Hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. 2019; 380:1450–1462
2. Petrick JL, McGlynn KA, The changing epidemiology of primary liver cancer. Curr Epidemiol Rep. 2019; 6(2): 104–111
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 2018; 69:182–236
4. Llovet, J. M., Montal, R., Sia, D. & Finn, R. S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2018; 15:599–616
5. Johnston MP, Khakoo SI, Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current and future. World J Gastroenterol 2019, 25(24):2977–2989
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–390
7. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25–34
8. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163–1173
9. Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2015 Jan 10;33(2):172–9
10. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, Llarch N, Rimola J, Darnell A, Ríos J, Ayuso C, Bruix J. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. J Hepatol. 2014 Aug;61(2):318–24
11. Estfan B, Byrne M, Kim R. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: hypertension as a potential surrogate marker for efficacy. Am J Clin Oncol. 2013 Aug;36(4):319–24
12. Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2012 Apr 15;18(8):2290–300
13. Personeni N, Rimassa L, Pressiani T, Destro A, Ligorio C, Tronconi MC et al. Molecular determinants of outcome in sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Jul;139(7):1179–87
14. Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S et al. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2013 Apr;57(4):1407–15. doi: 10.1002/hep.25956. Epub 2013 Feb 11. PMID: 22890726
15. Qin S, Bi F, Gu S, Bai Y, Chen Z, Wang Z, Ying J, Lu Y, Meng et al. Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. J Clin Oncol. 2021 Jun 29;JCO2100163. doi: 10.1200/JCO.21.00163. Epub ahead of print. PMID: 34185551
16. Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56–66
17. Finn RS, Merle P, Granito A et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the Phase III RESORCE trial. J. Hepatol 2018; 69(2): 353–358
18. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: results from the randomized phase III CELESTIAL trial. J Clin Oncol 2018; 36(Suppl 4): 207
19. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J et al. REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. J Clin Oncol 2018; 36: 4003–4003
20. Raoul JL, Frenel JS, Raimbourg J, Gilibert M, Current options and future possibilities for the systemic treatment of hepatocellular carcinoma, Hepatic Oncology 2019; 6(1): HEP11
21. Huppert, L.A., Gordan, J.D. and Kelley, R.K. (2020), Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. Clinical Liver Disease, 15: 53–58. doi:10.1002/cld.879
22. Finn R, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Kim T-Y, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu D-Z, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim H-Y, Zhu A-X, Cheng A-L-Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma
23. fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma#:~:text=On%20May%2029%2C%202020%2C%20the,not%20received%20prior%20systemic%20therapy
24. FDA Approves Immunotherapy Combo for Liver Cancer - Medscape - Mar 11, 2020. Long J, Lin J, Wang A, Wu L, Zheng Y, Yang X, Wan X, Xu H, Chen S, Zhao H. PD-1/PD-L blockade in gastrointestinal cancers: lessons learned and the road toward precision immunotherapy. J Hematol Oncol. 2017;10(1):146
25. Medavaram S, Zhang Y, Emerging therapies in advanced hepatocellular carcinoma. Experimental hematology and oncology, 2018; (7): 17
26. Foerster F, Galle PR, The current landscape of clinical trials for systemic treatment of HCC. Cancers 2021, 13, 1962. https://doi.org/10.3390/cancers13081962
27. Galle PR, Dufour JF, Peck-Radosavljevic M, Trojan J, Vogel A, Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. Future Oncol. 2021; 17(10):1237–1251
28. ESMO guidelines, ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Hepatocellular carcinoma (HCC), 2020
29. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. JHEP Reports 2020 vol. 2

Țintește 2 căi CINV în 1 doză.

Asigură eficiență de 5 zile
în prevenția CINV¹⁻⁵

O doză
Acțiune duală
5 zile de prevenție¹⁻⁵



Akynzeo[®]
netupitant/palonosetron

PREVENȚIE UȘOR DE REALIZAT

Referințe:

1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014; 25(7):1328–1333.
2. Hesketh PJ et al. Ann Oncol. 2014; 25(7):1340–1346.
3. Gralla RJ. Ann Oncol. 2014; 25(7):1333–1339.
4. Rojas C et al. Eur JPharmacol. 2014; 5(722):26–37.
5. AKYNZEO[®] (netupitant/palonosetron HCl) capsules.
Summary of Product Characteristics.

CINV=starea de greață și vărsătură indusă de chimioterapie

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 din RCP pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP). **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare capsulă conține netupitant 300 mg și hidroclorură de palonosetron, echivalent cu palonosetron 0,5 mg. **INDICAȚII TERAPEUTICE:** - prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină; - prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen moderat. **DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:** Adulți: Trebuie să se administreze o capsulă de 300 mg / 0,5 mg cu aproximativ o oră înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie. Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron (vezi pct. 4.5 și programul de administrare în cadrul studiilor clinice de la pct. 5.1). Vârstnici: Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când acest medicament se utilizează la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al substanțelor active și a experienței limitate la această categorie de pacienți. Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Akynzeo capsule la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Insuficiență renală: Nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Excreția renală a netupitantului este neglijabilă. Insuficiența renală ușoară până la moderată nu modifică în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Expunerea sistemică totală la palonosetron administrat intravenos a crescut cu aproximativ 28% la subiecții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Farmacocinetica palonosetronului sau netupitantului nu a fost studiată la subiecții cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă și nu sunt disponibile date cu privire la eficacitatea sau siguranța capsulelor de netupitant/palonosetron la acești pacienți. Prin urmare, trebuie să se evite utilizarea la acești pacienți. Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh 5-8). Există date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh $\geq$ 9). Întrucât utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă a fost asociată cu creșterea expunerii la netupitant, acest medicament trebuie să se utilizeze cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). **CONTRAINDICAȚII:** Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Sarcină (vezi pct. 4.6). Întrucât palonosetronul poate prelungi durata tranzitului prin intestinul gros, pacienții cu antecedente de constipație sau semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrare (vezi pct. 4.8). Sindrom serotoninergic: Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic în asociere cu utilizarea antagoniștilor 5-HT₃, administrați fie ca monoterapie, fie concomitent cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă supravegherea corespunzătoare în vederea depistării eventualelor simptome similare și administrat oral netupitant în doză de 200 mg sau 600 mg concomitent utilizarea orală de palonosetron în doză de 0,5 mg sau, respectiv, 1,5 mg. Studiul nu a demonstrat efecte importante din punct de vedere clinic asupra parametrilor ECG: cea mai mare estimare punctuală a intervalului QT corectat în funcție de placebo și valoarea inițială a fost de 7,0 ms (limita superioară unilaterală a intervalului de încredere 95% de 8,8 ms), observată la 16 ore după administrarea de doze mai mari decât cele terapeutice (600 mg netupitant și 1,5 mg palonosetron). Limita superioară a intervalului de încredere 95% pentru estimările punctuale ale QTc corectat în funcție de placebo și valoarea inițială s-a încadrat constant în 10 ms la toate momentele de timp de pe parcursul celor 2 zile de după administrarea substanței de studiu. Cu toate acestea, întrucât capsulele de netupitant/palonosetron conțin un antagonist al receptorului 5-HT₃, trebuie să se acționeze cu prudență în cazul administrării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienții care prezintă sau este probabil să prezinte o prelungire a intervalului QT. Aceste condiții includ pacienții cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, dezechilibre electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmie, tulburări de conducere și pacienții care utilizează medicamente antiaritmice sau alte medicamente care induc prelungirea intervalului QT sau dezechilibre electrolitice. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrare. Trebuie să se acționeze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă, întrucât sunt disponibile date limitate cu privire la acești pacienți. Acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4 și care au un interval terapeutic îngust (vezi pct. 4.5). Excipienți: Acest medicament conține 7 mg sorbitol per fiecare capsulă. Acest medicament conține de asemenea 20 mg sucroză per fiecare capsulă. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”. De asemenea, poate conține urme de lecitină derivată din soia. Prin urmare, pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la arahide sau soia trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea eventualelor semne ale unei reacții alergice (vezi pct. 4.8). **INTERACȚIUNI CU ALTE MEDICAMENTE ȘI ALTE FORME DE INTERACȚIUNE:** Atunci când capsulele de netupitant/palonosetron sunt utilizate concomitent cu un alt inhibitor CYP3A4, este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale netupitantului. Atunci când acest medicament este utilizat concomitent cu medicamente care induc activitatea CYP3A4, este posibilă reducerea concentrațiilor plasmatice ale netupitantului, iar acest lucru poate duce la scăderea eficacității. Acest medicament poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4. La oameni, netupitantul este eliminat în principal prin metabolizarea hepatică mediată de CYP3A4, cu o excreție renală limitată. La om, în cazul utilizării unei doze de 300 mg, netupitantul este un substrat și un inhibitor moderat al CYP3A4. Palonosetronul este eliminat din organism atât prin excreție renală, cât și pe căi metabolice, acestea din urmă fiind mediate de mai multe enzime CYP. Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6, cu contribuții minore din partea izoenzimelor CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor in vitro, palonosetronul nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450 la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Interacțiunea dintre netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral: Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral. Interacțiunea cu substraturile CYP3A4: Dexametazonă: Administrarea concomitentă a unei doze unice de 300 mg netupitant și a unei scheme terapeutice care conține dexametazonă (20 mg în Ziua 1, urmată de 8 mg de două ori pe zi din Ziua 2 până în Ziua 4) a crescut semnificativ expunerea la dexametazonă, într-o manieră dependentă de timp și doză. Valorile ASC₀₋₂₄ (Ziua 1), ASC₂₄₋₃₆ (Ziua 2) și ASC₈₄₋₁₀₈ și ASC_{84-∞} (Ziua 4) pentru dexametazonă au crescut de 2,4 ori atunci când netupitantul a fost administrat concomitent într-o doză de 300 mg. Profilul farmacocinetic al netupitantului a rămas neschimbat atunci când acesta a fost administrat concomitent cu dexametazonă. Prin urmare, doza de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se administrează concomitent cu Akynzeo (vezi pct. 4.2). Medicamente chimioterapice (docetaxel, etoposidă, ciclofosamidă). Expunerea la docetaxel și etoposidă a crescut cu 37% și, respectiv, 21% atunci când au fost administrate concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron. Nu s-a observat un efect consecvent în ceea ce privește ciclofosamidă după administrarea concomitentă cu netupitant. Contraceptive orale: Capsulele de netupitant/palonosetron, atunci când au fost administrate concomitent cu o doză unică de 60 μg etinilestradiol și 300 μg levonorgestrel utilizată oral, nu a avut niciun efect semnificativ asupra valorii ASC a etinilestradiolului și a crescut valoarea ASC a levonorgestrelului de 1,4 ori; efectele clinice asupra eficacității contracepției hormonale sunt improbabile. Nu s-au observat modificări relevante ale farmacocineticii netupitantului și palonosetronului. Eritromicină și midazolam: Expunerea la eritromicină și midazolam a crescut de 1,3 și, respectiv, de 2,4 ori atunci când fiecare dintre acestea au fost administrate concomitent cu netupitant. Aceste efecte nu sunt considerate importante din punct de vedere clinic. Profilul farmacocinetic al netupitantului nu a fost modificat de administrarea concomitentă cu midazolam sau eritromicină. Potențialele efecte de creștere a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului sau ale altor benzodiazepine metabolizate prin intermediul CYP3A4 (alprazolam, triazolam) trebuie luate în considerare atunci când aceste substanțe active se administrează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron. Medicamente serotoninergice (de exemplu, ISRS și IRSN) Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic după utilizarea concomitentă a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS cum sunt fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul sau escitalopramul și IRSN cum sunt venlafaxina sau duloxetina) (vezi pct. 4.4). Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii Akynzeo: concomitentă cu medicamente care inhibă sau induc activitatea CYP3A4 poate influența concentrațiile plasmatice ale netupitantului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată. Mai mult, acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active cu un interval terapeutic îngust care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, cum sunt cidosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil și chinidină. Efectul ketoconazolului și rifampicinei: Administrarea de ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, împreună cu capsulele de netupitant/palonosetron a crescut valoarea ASC a netupitantului de 1,8 ori și valoarea C_{max} de 1,3 ori, comparativ cu administrarea capsulelor de netupitant/palonosetron ca monoterapie. Administrarea concomitentă cu ketoconazol nu a modificat farmacocinetica palonosetronului. Administrarea de rifampicină, un inductor al CYP3A4, concomitent cu Akynzeo a scăzut valoarea ASC a netupitantului de 5,2 ori și valoarea C_{max} de 2,6 ori. Administrarea concomitentă cu rifampicină nu a modificat farmacocinetica palonosetronului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată. **FERTILITATEA, SARCINA ȘI ALĂPTAREA:** Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepție la femei: Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să fie gravide sau să rămână gravide în timpul tratamentului cu capsulele de netupitant/palonosetron. Trebuie să se efectueze un test de sarcină la toate femeile aflate în premenopauză, înainte de tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la o lună după tratamentul cu acest medicament. Sarcina: Netupitant: Nu există date cu privire la utilizarea netupitantului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv efecte teratogene, fără marjă de siguranță, la iepure (vezi pct. 5.3). Palonosetron: Nu există date cu privire la utilizarea palonosetronului la femeile gravide. Datele provenite de la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte ale palonosetronului asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Capsulele de netupitant/palonosetron sunt contraindicate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Alăptarea: Nu se cunoaște dacă palonosetronul sau netupitantul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Akynzeo nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă pe perioada tratamentului cu Akynzeo și timp de 1 lună după ultima doză. Fertilitatea: Netupitant: Nu s-au observat efecte asupra fertilității în cadrul studiilor la animale. Palonosetron: Degenerarea epiteliului seminifer a fost observată în cadrul unui studiu efectuat la șobolani (vezi pct. 5.3). **REACȚII ADVERSE:** Frevente: cefalee, constipație, oboseală Mai puțin frecvente: Neutropenie, Leucocitoză, Scăderea apetitului alimentar, Insomnie, Amețeala, Vertij, Bloc atrioventricular de gradul I, Cardiomiopatie, Tulburare de conducere, Hipertensiune arterială, Sughit, Durere abdominală, Diaree, Dispepsie, Flatulență, Greață, Alopecie, Urticarie, Astenie, Creșterea valorilor transaminazelor hepatice, Creșterea concentrației fosfatazei alcaline în sânge, Creșterea creatininemiei, Prolungirea intervalului QT pe electrocardiogramă. Rare: Cistită, Leucopenie, Limfocitoză, Hipokaliemie, Psihoză acută, Modificări ale dispoziției, Tulburări de somn, Hipostezie, Conjunctivită, Vedere încetșoată, Aritmie, Bloc atrioventricular de grad II, Bloc de ramură, Insuficiență a valvei mitrale, Ischemie miocardică, Extrasistole ventriculare, Hipotensiune arterială, Disfagie, Prezența de depozite la nivelul limbii, Durere de spate, Senzație de caldură, Durere toracică non-cardiacă, Perceperea unui gust anormal al medicamentului, Creșterea bilirubinemiei, creșterea concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei MB, Subdenivelare a segmentului ST pe electrocardiogramă, Anomalii ale segmentului ST-T pe electrocardiogramă, Creșterea concentrației troponinei. Foarte rare: ca urmare a experienței de după punerea pe piață a palonosetronului cu administrare intravenoasă, au fost raportate cazuri foarte rare de anafilaxie, reacții anafilactice/anafilactice și soc. Supradozaj: Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu Akynzeo. În caz de supradozaj, trebuie să se întrerupă administrarea medicamentului și să se asigure tratamentul de susținere a funcțiilor vitale și monitorizare. Raportarea reacțiilor adverse suspectate: Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. Damastown Mulhuddart Dublin 15 Irlanda. **NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** EU/1/15/1001/001; EU/1/15/1001/002.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală.

Actualități în cancerul ginecologic

Dr. Adelina Silvana Dragomir, Conf. dr. Dana Lucia Stănculeanu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu”, București

Cercetările recente preclinice și clinice au condus la progrese impresionante legate de cancerul de sferă genitală, de la examinarea originilor sale celulare până la obținerea unei perspective asupra mecanismelor de reparare a deteriorării ADN-ului care pot fi folosite pentru diverse terapii. Mai mult, studiile au demonstrat beneficii clinice pentru inhibarea PARP (poli ADP-riboză polimerază) și modularea ciclului celular și au identificat caracteristici moleculare legate de răspunsul terapeutic.

În anul 2020, pandemia provocată de COVID-19 a dominat și lumea medicală, dirijând politicile de sănătate publică și eforturile de cercetare științifică. Cu toate acestea, pentru femeile a căror viață este afectată de cancerul ginecologic (în principal de cele de col uterin, corp uterin și ovar), s-a ținut seama de impactul acestor neoplasme asupra incidenței și a mortalității. Astfel, asistența clinică și cercetarea au fost forțate să se adapteze ca răspuns la pandemie și, încurajator, cercetarea în domeniul cancerelor ginecologice s-a menținut activă.

CANCERUL DE COL UTERIN

Cancerul de col uterin a rămas în topul celor mai frecvente diagnostice de cancer la femei, în ciuda răspândirii programelor de screening. În România, acesta are o incidență și o rată de mortalitate mai mari decât cancerul de corp uterin și de ovar, conform datelor Globocan 2020, fiind pe locul trei ca incidență la femei (3.380 de cazuri depistate în 2020, 7,5%), după cancerul de sân și cancerul colorectal (1).

Screening

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a elaborat și publicat în iulie 2021 ediția a II-a a ghidului de screening și tratament a leziunilor cervicale pre-canceroase pentru prevenția cancerului de col uterin (2). Pe lângă vaccinarea împotriva papilomavirusului uman (HPV – *Human papillomavirus*), factorul etiologic principal pentru dezvoltarea neoplaziei cervicale, implementarea acestei strategii globale de screening ar putea preveni peste 62 de milioane de decese cauzate de cancerul de col uterin în următorii 100 de ani.

OMS recomandă detectarea ADN-ului HPV într-o abordare de tip „screening, triaj și tratament” începând cu vârsta de 30 de ani, cu screening regulat la fiecare 5-10 ani, pentru populația generală și începând cu vârsta de 25 de ani, cu screening regulat la fiecare 3 până la 5 ani, pentru populația HIV-pozitivă. Un studiu publicat recent a arătat că pandemia de COVID-19 a redus dramatic (cu 82-92%) screeningul

cancerului de col uterin în Statele Unite ale Americii în perioada ianuarie - iunie 2020 (3).

Susceptibilitatea genetică

Rezultatele unui studiu recent de asociere la scară genomică oferă noi dovezi ale susceptibilității genetice pentru cancerul de col uterin, în special variante genice ale PAX8, CLPTM1L și HLA, sugerând că mutații ale acestora întrerup căile funcțiilor apoptotice și imune. Studiile viitoare care integrează interacțiunea dintre gazdă și virus, genetica și epigenetica, ar putea elucida în continuare interacțiunile complexe care predispun la cancerul de col uterin (4).

Principalele opțiuni terapeutice

Radioterapia, chimioterapia și brahiterapia

Pentru cancerul de col uterin avansat local, radioterapia concomitentă cu chimioterapia (cisplatin) și brahiterapia au reprezentat standardul de tratament din 1999. Cu toate acestea, multe paciente recidivează și, în multe cazuri, apar metastaze la distanță. De-a lungul timpului, diverse studii au sugerat faptul că mai multă chimioterapie adjuvantă după radiochimioterapia concomitentă ar putea aduce beneficii suplimentare. În ciuda defectelor din aceste studii - inclusiv urmărirea scurtă și intoleranța tratamentului, acestea au schimbat practica în unele centre.

Studiul internațional de fază III OUTBACK a testat efectul a patru cicluri de chimioterapie adjuvantă (carboplatin AUC 5 și paclitaxel 155 mg/m²) după radiochimioterapia concomitentă, la femeile cu boală avansată local (FIGO stadiile IB1 cu ganglioni limfatici pozitivi, IB2, II, IIIB sau IVA), obiectivul primar fiind supraviețuirea generală (OS – overall survival) la 5 ani (5). După o urmărire mediană de 5 ani, OS la 5 ani a fost de 71% în lotul cu radiochimioterapie și de 72% în cel cu adăugarea chimioterapiei adjuvante (HR = 0,90; P = 0,8). Supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS – progression free survival) a fost, de asemenea, similară între brațe: 61% și respectiv 63% (HR = 0,86; P = 0,6). Concluzia studiului a fost că la femeile cu cancer de col uterin avansat local, chimioterapia adjuvantă nu adaugă niciun beneficiu radiochimioterapiei concomitente standard pe bază de cisplatin, cum a fost raportat la congresul anual ASCO 2021. În studiul de fază III INTERLACE, aflat încă în derulare, se evaluează chimioterapia suplimentară de inducție înainte de radiochimioterapie, care ar putea induce un răspuns mai bun și toleranță crescută din partea pacientelor (6).

Chimioradioterapia și brahiterapia adaptivă ghidată imagistic

Chimioradioterapia și brahiterapia adaptivă ghidată imagistic (IGABT – image-guided adaptive brachytherapy)

bazată pe IRM (imagistică prin rezonanță magnetică) au ca rezultat un control local eficient și stabil pe termen lung în toate etapele cancerului de col uterin avansat local, cu reacții adverse tolerabile. Aceste rezultate publicate în 2021 (studiul prospectiv de cohortă EMBRACE-I) reprezintă o descoperire pozitivă în tratamentul cancerului de col uterin avansat local, care ar putea fi folosit ca reper pentru practica clinică și pentru toate studiile viitoare (7). La o urmărire mediană de 51 de luni, controlul global pe 5 ani al bolii a fost de 92%, fiind diferit în funcție de stadiul FIGO: au variat de la 89% în IIA2 și IVB la 98% în IB1 și 100% în IIIA.

Analiza finală a studiului PARCER a arătat că supraviețuirea fără toxicitate gastrointestinală de grad ≥ 2 s-a îmbunătățit la 78% cu radioterapie cu intensitate modulată ghidată imagistic (IG-IMRT – image-guided intensity-modulated radiotherapy) la sfârșitul a 3 ani față de 57% cu radioterapia conformală 3D, în timp ce supraviețuirea fără toxicitate de grad ≥ 3 a fost de 98% după IG-IMRT comparativ cu 82% după radioterapia 3D (8). În plus, datele au arătat o reducere semnificativă a diareei acute în rândul pacienților cărora li s-a administrat IG-IMRT vs. radioterapie 3D.

Chirurgia

În ceea ce privește chirurgia, histerectomia radicală minim invazivă a fost asociată cu rate mai mici de supraviețuire fără boală și supraviețuire generală decât histerectomia radicală abdominală deschisă la femeile cu cancer de col uterin în stadiu incipient, conform studiului LACC (The Laparoscopic Approach to Cervical Cancer) (9). După publicarea acestui studiu, o evaluare recentă arată că utilizarea chirurgiei minim invazive a scăzut cu 73% în centrele academice și cu 19% în centrele nonacademice ($p = 0,004$) (10).

Balstilimab

FDA (Food and Drug Administration) a acceptat o „cerere de licență biologică” în vederea aprobării accelerate (cerere de permisiune pentru introducerea unui produs biologic în comerț) pentru balstilimab, un anticorp anti-PD-1, pentru tratamentul pacienților cu cancer de col uterin recurent sau metastatic cu progresie a bolii în timpul sau după chimioterapie. Balstilimab este o imunoglobulină monoclonală G4 (IgG4) complet umanizată, concepută pentru a bloca interacțiunea PD-1 cu liganzii săi, PD-L1 și PD-L2 (11). Acesta este în prezent investigat în studii clinice ca monoterapie și împreună cu agentul anti-CTLA-4 zalifrelimab într-un studiu de fază II în curs pentru cancerul de col uterin recurent sau metastatic.

Datele prezentate în cadrul Congresului virtual ESMO din 2020 au indicat cea mai bună rată de răspuns global (ORR – overall response rate) de 14% în urma monoterapiei cu balstilimab în populația cu intenție de tratament modificată ($n = 160$) și de 13,0% la un subgrup de pacienți care au primit una sau mai multe linii anterioare de chimioterapie ($n = 138$). Durata răspunsului (DOR) cu balstilimab în ambele grupuri a fost de 15,4 luni. La pacienții din primul grup cu PD-L1 pozitiv, ORR a fost de 19,0%, comparativ cu 10% la cele fără expresie PD-L1 (11).

Din 431 de pacienți evaluați pentru răspuns după tratamentul cu balstilimab plus zalifrelimab, 22% au avut un răspuns obiectiv la terapie, dintre care 6% au fost răspunsuri complete și 16% răspunsuri parțiale. Durata răspunsului nu a fost atinsă pentru această combinație (11).

Cemiplimab-rwlc

Datele încurajatoare au apărut în mod clar pentru inhibitorii punctelor de control ca tratament de linia a doua a bolii recurente. Inhibitorul PD-L1 cemiplimab-rwlc a devenit primul imunoterapic care produce un beneficiu de supraviețuire semnificativ statistic și clinic în cancerul de col uterin recurent sau metastatic care a progresat după chimioterapia de primă linie pe bază de platină. Tratamentul de linia a doua cu cemiplimab a dus la o scădere cu 27% a riscului de deces față de chimioterapie la populația cu carcinom cu celule scuamoase din studiul global randomizat de fază III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9. Supraviețuirea mediană generală în acest grup a fost de 11,1 luni cu cemiplimab față de 8,8 luni cu chimioterapie (HR = 0,73; $P = 0,00306$) (12).

Tisotumab vedotin

Într-un studiu recent publicat de fază II (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6), autorii au constatat că tisotumab vedotin (un conjugat anticorp-medicament) a produs răspunsuri durabile la pacienții tratați anterior cu cancer de col uterin recurent sau metastatic (13). În cadrul studiului, 101 pacienți cu cancer de col uterin recurent sau metastatic (cu celule scuamoase, adenocarcinom sau adenocarcinos) au fost înrolați între iunie 2018 și aprilie 2019.

Pacienții aveau boală progresivă în timpul sau după chimioterapie cu bevacizumab și au primit anterior cel mult două regimuri sistemice de tratament pentru boală recurentă sau metastatică (13).

Tratamentul a constatat în tisotumab vedotin administrat intravenos (2 mg/kg, până la maximum 200 mg) o dată la 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Obiectivul primar a fost rata de răspuns obiectiv, cu o urmărire mediană la momentul analizei de 10 luni. Răspunsul obiectiv a fost observat la 24 de pacienți (24%, 95%CI = 16%-33%), inclusiv răspuns complet la 7 (7%). Alte 49 de pacienți (49%) au avut o boală stabilă, rezultând o rată de control al bolii de 72%. Durata medie a răspunsului a fost de 8,3 luni, iar supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 4,2 luni și supraviețuirea generală mediană a fost de 12,1 luni (13).

Pembrolizumab și GX-188E

Rezultatele intermediare ale unui studiu coreean de fază II au indicat eficiența combinației de pembrolizumab cu vaccinul ADN terapeutic GX-188E (tirvalimogen teraplasmid) la pacienții cu cancer de col uterin avansat, HPV-16 sau HPV-18 pozitiv. Combinația de pembrolizumab și GX-188E a produs răspuns la 42% dintre pacienții evaluați; 15% au avut un răspuns complet și 27% au avut un răspuns parțial. Evenimentele adverse legate de tratament au fost ușor gestionabile (14).

CANCERUL ENDOMETRIAL

Cancerul de corp uterin este pe locul 5 ca incidență la femeile din România, conform datelor GLOBOCAN 2020 (după cancerul de sân, col uterin, colorectal și pulmonar) (1).

Principalele opțiuni terapeutice

Chirurgia și chimioterapia neoadjuvantă

Deși intervenția chirurgicală primară de *debulking* este adesea considerată standard pentru tratamentul cancerului endometrial în stadiul IV, aceasta este asociată cu morbiditate semnificativă și supraviețuire scăzută. Chimioterapia neoadjuvantă a fost propusă ca strategie alternativă de tratament.

Într-un studiu de cohortă pe 4.890 de femei cu cancer endometrial metastatic, 952 de femei (19,5%) au fost tratate cu chimioterapie neoadjuvantă. Supraviețuirea pentru femeile tratate cu chimioterapie neoadjuvantă a fost superioară celei a femeilor tratate cu intervenție chirurgicală primară de *debulking* timp de 3 până la 8 luni după inițierea tratamentului, după care supraviețuirea a fost superioară pentru cele tratate cu intervenție chirurgicală primară de *debulking*. Aceste descoperiri sugerează faptul că femeile tratate prin intervenție chirurgicală primară de *debulking* prezintă un risc crescut de deces precoce, dar au un prognostic mai favorabil pe termen lung (15).

Pembrolizumab plus lenvatinib

Pe 21 iulie 2021, FDA a aprobat pembrolizumab în asociere cu lenvatinib pentru pacienții cu carcinom endometrial avansat, care nu au instabilitate microsatelitală înaltă (MSI-H – microsatellite instability-high) sau deficiență de reparare a nepotririilor ADN-ului (dMMR – mismatch repair deficient), conform rezultatelor studiului KEYNOTE-775/Study 309. Acești pacienți trebuie să aibă boală progresivă în urma oricărei terapii sistemice anterioare și să nu fie candidați la chirurgie curativă sau radioterapie (16).

Pentru pacientele cu cancer endometrial avansat care nu sunt MSI-H sau dMMR, supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 6,6 luni (95%CI = 5,6-7,4 luni) la pacientele cărora li s-a administrat pembrolizumab/lenvatinib și 3,8 luni (95%CI = 3,6-5,0 luni) pentru cele cărora li s-a administrat chimioterapie la alegerea investigatorului (HR = 0,60, 95%CI = 0,50-0,72, $p < 0,0001$). Supraviețuirea generală medie a fost de 17,4 luni (95%CI = 14,2-19,9 luni) și respectiv 12,0 luni (95%CI = 10,8-13,3 luni) – HR = 0,68, 95%CI = 0,56-0,84, $p = 0,0001$). Rata de răspuns obiectiv a fost de 30% (95%CI = 26%-36%) și respectiv 15% (95%CI = 12%-19%), $p < 0,0001$. Durata medie a răspunsului a fost de 9,2 luni, respectiv 5,7 luni în cele două brațe (16).

În plus, FDA a acceptat pentru revizuire o nouă cerere de licență suplimentară de produse biologice care solicită aprobarea pembrolizumab în monoterapie pentru tratamentul pacientelor cu carcinom endometrial avansat MSI-H sau dMMR, după progresia bolii în urma oricărei terapii sistemice anterioare și care nu sunt candidate la chirurgie curativă sau radioterapie. Cererea se bazează pe datele generale de răspuns ale studiului KEYNOTE-158, care

vor fi prezentate pentru prima dată la Congresul European ESMO 2021 (Abstract # 795P) (17).

Dostarlimab

Inhibitorului PD-1 dostarlimab i s-a acordat de FDA o aprobare accelerată pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer de endometru recurent sau avansat, care a progresat în timpul sau după un regim terapeutic anterior bazat pe săruri de platină (18). Studiul de fază I GARNET a arătat o rată de răspuns obiectiv de 42,3% (95%CI = 30,6%-54,6%), cu un răspuns complet la 12,7% dintre pacienți. La urmărirea mediană de 14,1 luni, durata medie a răspunsului nu a fost atinsă, 93,3% din răspunsuri menținându-se timp de cel puțin 6 luni (19). Doza recomandată de dostarlimab este de 500 mg administrat în perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute la fiecare 3 săptămâni pentru dozele de la unu la patru, iar dozarea ulterioară începe la 3 săptămâni după a patra doză (1.000 mg, perfuzie intravenoasă de 30 de minute la fiecare 6 săptămâni).

CANCERUL OVARIAN

În luna iunie a anului curent, ASCO (American Society of Clinical Oncology) a publicat un ghid stratificat în funcție de resurse, care oferă recomandări bazate pe dovezi cu privire la evaluarea femeilor cu mase ovariene, precum și îndrumări privind tratamentul cancerului ovarian epitelial în regiunile care nu dispun de resurse adecvate pentru asigurarea îngrijirii la nivel înalt (20). Evaluarea femeilor adulte simptomatice include evaluarea simptomelor, istoricul familial, ecografie abdomino-pelvină și dozarea markerului tumoral seric CA-125, unde este posibil. Imagistica suplimentară este recomandată, dacă există resurse pentru CT/IRM. Diagnosticul, stadializarea și/sau tratamentul implică o intervenție chirurgicală, înainte de care este necesară investigarea prezenței metastazelor.

Principalele opțiuni terapeutice

Tratamentul necesită confirmare histologică; obiectivul chirurgical este stadializarea bolii și efectuarea citoreducției complete până la absența bolii reziduale. În terapia de primă linie se recomandă chimioterapia pe bază de platină; în stadii avansate, pacienții pot primi chimioterapie neoadjuvantă. După chimioterapia neoadjuvantă, toți pacienții trebuie evaluați pentru o intervenție chirurgicală la un interval de timp (interval debulking surgery). Terapia țintită nu este recomandată în mediile/țările cu condiții medicale limitate. Intervențiile specializate sunt dependente de resurse, de exemplu, laparoscopia, chirurgia cu prezervarea fertilității, testarea genetică și terapia țintită. Ar trebui oferite îngrijiri multidisciplinare pentru cancerul ovarian și îngrijiri paliative, indiferent de mediu sau resurse (20).

Carboplatin plus paclitaxel și bevacizumab

Standardul terapeutic de primă linie al cancerului ovarian epitelial a rămas combinația de paclitaxel și carboplatin, împreună cu intervenția chirurgicală citoreductivă. Menținerea cu bevacizumab este aprobată încă din 2016, iar mai nou tratamentul de menținere „front line” cu inhibitori PARP a devenit standardul de tratament în cancerul ovarian.

Studiile GOG-218 și ICON7/AGO-OVAR 11 au arătat că adăugarea timpurie și continuă de bevacizumab timp de 15 luni și respectiv 12 luni la standardul carboplatin/paclitaxel a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără progresie a bolii. În ambele studii, beneficiul maxim a fost observat în momentul celei mai mari expuneri cumulate de bevacizumab – imediat după ultimul ciclu de bevacizumab (21). Cu toate acestea, durata optimă a bevacizumab nu a fost niciodată stabilită în mod clar, astfel încât studiul recent prezentat randomizat de fază III ENGOT/GCIG a examinat dacă prelungirea tratamentului cu bevacizumab până la 30 de luni i-ar îmbunătăți eficacitatea (22). Tratamentul cu bevacizumab pe o durată mai mare de timp nu a îmbunătățit nici PFS, nici OS la paciențele cu cancer ovarian epitelial, de trompă uterine sau peritoneal primar.

Bevacizumab plus ixabepilonă

Adăugarea bevacizumab la ixabepilonă (agent de stabilizare a microtubulilor) ar putea fi o strategie de tratament promițătoare pentru un grup de paciențe cu cancer ovarian rezistent la platină sau refractar, lipsite în prezent de o paletă largă de opțiuni terapeutice, potrivit datelor prezentate în cadrul ediției virtuale a reuniunii anuale a Societății de Oncologie Ginecologică (SGO) 2021. Combinația de bevacizumab plus ixabepilonă a îmbunătățit semnificativ rata de răspuns obiectiv, supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea generală comparativ cu ixabepilonă în monoterapie. Rezultatele studiului randomizat de fază II au arătat că 33% dintre pacienți au răspuns la bevacizumab plus ixabepilonă față de 8% dintre cei cărora li s-a administrat ixabepilonă în monoterapie, iar supraviețuirea mediană fără progresie s-a dublat în cazul combinației (5,5 vs. 2,2 luni; HR = 0,33) (23).

Mirvetuximab soravtansină plus bevacizumab

La paciențele cu cancer ovarian recurent, conjugatul anticorp-medicament mirvetuximab soravtansină, administrat împreună cu bevacizumab, a demonstrat activitate anti-tumorală care duce la răspunsuri durabile în cazurile „agnostice” la platină (rezistente/sensibile), cu expresie puternică a receptorului folat alfa (FR α) (24). Combinația a dus la o rată de răspuns de 64%, o durată medie de răspuns de 11,8 luni și o supraviețuire mediană fără progresie de 10,6 luni la paciențele cu expresie FR α ridicată în studiul de fază Ib FORWARD II (25).

Atezolizumab plus bevacizumab

Studiul de fază III IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39 a arătat că adăugarea atezolizumab la bevacizumab și chimioterapie nu a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără progresie la paciențele cu cancer ovarian în stadiile III sau IV nou diagnosticate, nici în rândul tuturor paciențelor, nici în rândul celor cu expresie PD-L1 pozitivă (26).

Avelumab plus chimioterapie

Studiul de fază III „JAVELIN Ovarian 100” (NCT02718417) a fost sistat, deoarece nu a arătat niciun beneficiu de supraviețuire fără progresie a bolii la adăugarea de avelumab concomitent și/sau ca tratament de menținere la chimioterapie (carboplatin/paclitaxel) la pacienții netratați anterior cu cancer ovarian epitelial avansat (27). În

plus, studiul de fază III „JAVELIN Ovarian 200” nu a arătat nicio îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii fără progresie sau a supraviețuirii generale cu avelumab în monoterapie sau în combinație cu doxorubicină lipozomală pegilată (PLD) vs. PLD în monoterapie la paciențele cu cancer ovarian rezistent sau refractar la platină (28).

STRO-002

FDA a acceptat în august 2021 revizuirea accelerată pentru STRO-002, un conjugat anticorp-medicament anti-receptorul folat alfa (FolR α), pentru tratamentul paciențelor cu cancer ovarian epitelial, de trompă uterină sau cancer peritoneal primar rezistent la platină, care au primit una până la trei linii anterioare de terapie sistemică - conform datelor din studiul de fază I STRO-001-GM1 (29).

Adavosertib plus gemcitabină

Într-un studiu de fază II publicat la începutul anului s-a constatat că adăugarea inhibitorului oral Wee1 (adavosertib) la gemcitabină a îmbunătățit în mod semnificativ supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea generală la paciențele rezistente sau refractare la platină, cu cancer ovarian seros de grad înalt recurent. Supraviețuirea fără progresie a fost mai lungă cu adavosertib plus gemcitabină (4,6 luni [95%CI = 3,6-6,4]) vs. 3 luni (95% CI = 1,8-3,8) cu placebo plus gemcitabină – HR = 0,55, 95% CI = 0,35-0,90, p = 0,015) (30).

Olaparib

După ce rezultatele inițiale au fost extrem de pozitive, la urmărirea de 5 ani a studiului pivot SOLO-1 la femeile cu cancer ovarian avansat nou diagnosticat și mutație BRCA1/2, tratamentul de mentenanță cu olaparib a dus la o dublare a PFS-ului, semnificativă statistic, conform datelor prezentate la SGO 2021 Annual Meeting (31). Supraviețuirea mediană fără progresie pentru populația generală a fost menținută cu mult dincolo de sfârșitul tratamentului: 56,0 luni cu olaparib față de 13,8 luni cu placebo (HR = 0,33; 95%CI = 0,25-0,43). Supraviețuirea fără progresie la 5 ani a fost de 48%, respectiv 21%.

Studiul de fază III SOLO2/ENGOT-Ov21 a arătat o îmbunătățire numerică, dar nesemnificativă statistic, a obiectivului secundar de supraviețuire generală cu terapia de întreținere cu olaparib față de placebo la paciențele cu cancer ovarian recidivat sensibil la platină și mutație BRCA1/2 (51,7 luni vs. 38,8 luni) (32).

Niraparib

Adăugarea tratamentului de mentenanță cu niraparib după chimioterapia de primă linie pe bază de platină cu bevacizumab a demonstrat un beneficiu clinic la paciențele cu cancer ovarian avansat, conform datelor din studiul OVARIO, prezentat la SGO 2021 (33). Analiza studiului de fază II OVARIO a arătat că 62% dintre paciențele din populația generală au rămas fără progresie a bolii la 18 luni, incluzând 76% dintre paciențele din subgrupul cu deficit de recombinare omologă (HRD – homologous recombination-deficient) și 47% dintre paciențele fără deficit de recombinare omologă (HRP – homologous recombination-proficient) (34).

Rucaparib

La pacientele cu cancer ovarian BRCA pozitiv, avansat, recidivat, tratamentul cu inhibitorul PARP rucaparib a dus la o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii fără progresie, comparativ cu chimioterapia standard, conform rezultatelor studiului internațional de fază III ARIEL4 (7,4 luni vs. 5,7 luni – HR = 0,64, p = 0,001) (35).

Fuzuloparib

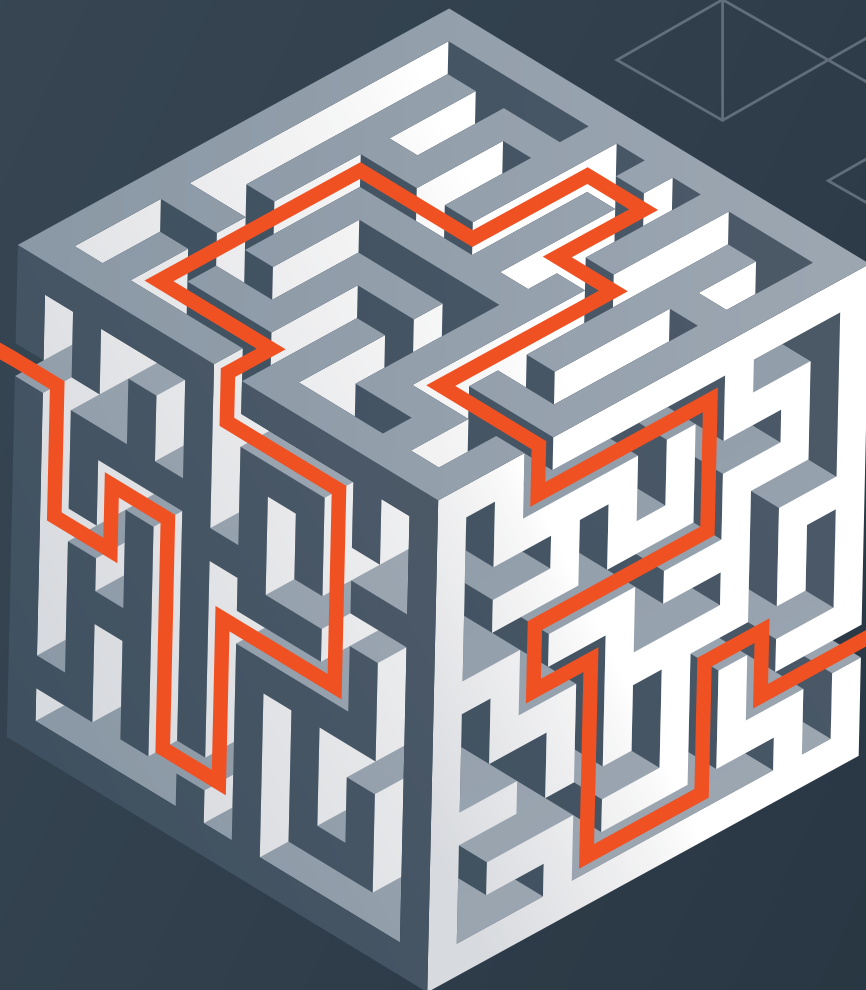
Un nou inhibitor PARP s-ar putea alătura în curând tratamentului cancerului ovarian, conform datelor prezentate la SGO 2021 (36). Rezultatele studiului de fază III (NCT03863860) al fuzuloparibului (anterior denumit fluzoparib) ca terapie de mentenanță la pacientele cu cancer ovarian recurent sensibil la platină au arătat o îmbunătățire de 7,4 luni a supraviețuirii mediane fără progresie (12,9 vs. 5,5 luni; P < 0,0001) și un risc redus cu 75,5% de progresie a bolii sau deces față de placebo (HR = 0,25) (37).

CONCLUZII

În ciuda pandemiei provocate de COVID-19, rezultatele prezentate anterior arată numeroasele progrese înregistrate în anul 2021 în sfera cancerelor ginecologice (de col uterin, corp uterin și ovar). Cercetarea translațională, axată pe rezultatele studiilor preclinice, va duce în continuare la integrarea clinică a informațiilor obținute din laborator, în cadrul studiilor de fază 2 și 3, stabilind o bază importantă și priorități cheie de cercetare pentru viitor. ■

Bibliografie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021 May;71(5):209-49
2. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2021 Oct 1;151:106559
3. DeGross A, Miller J, Sharma K, et al. COVID-19 impact on screening test volume through the National Breast and Cervical Cancer early detection program, January–June 2020, in the United States. Preventive Medicine. 2021 Oct 1;151:106559
4. Bowden SJ, Bodinier B, Kalliala I, et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. The Lancet Oncology. 2021 Apr 1;22(4):548-57
5. Mileskhin LR, Narayan K, Moore KN, et al. A phase III trial of adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: Outback. J Clin Oncol. 2021;39(suppl 15):abstr.LBA3
6. de Azevedo CR, Thuler LC, de Mello MJ, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer. Gynecologic oncology. 2017 Sep 1;146(3):560-5
7. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. The Lancet Oncology. 2021 Apr 1;22(4):538-47
8. Chopra S: Phase III randomized trial of postoperative adjuvant conventional radiation (3DCRT) versus image guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT) in cervical cancer (PARCER): Final analysis. Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting on Women's Cancer. Abstract ID # 10224. 2021
9. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2018 Nov 15;379(20):1895-904
10. Lewicki PJ, Basourakos SP, Qiu Y, Hu JC, Sheyn D, Hijaz A, Shoag JE. Effect of a randomized, controlled trial on surgery for cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2021 Apr 29;384(17):1669-71
11. O'Malley DM, Oaknin A, Monk B, et al. Single-agent anti-PD-1 balstilimab or in combination with anti-CTLA-4 zalifrelimab for recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer (CC): preliminary results of two independent phase II trials. Ann Oncol. 2020;31(suppl 4):S1164-S1165. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2264
12. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. VP4-2021: EMPower-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. Annals of Oncology. 2021 Jul 1;32(7):940-1
13. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2021 May 1;22(5):609-19
14. Youn JW, Hur SY, Woo JW, Kim YM, Lim MC, Park SY, Seo SS, No JH, Kim BG, Lee JK, Shin SJ. Pembrolizumab plus GX-188E therapeutic DNA vaccine in patients with HPV-16-positive or HPV-18-positive advanced cervical cancer: interim results of a single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2020 Dec 1;21(12):1653-60
15. Tobias CJ, Chen L, Melamed A, St Clair C, Khoury-Collado F, Tergas AI, Hou JY, Hur C, Ananth CV, Neugut AI, Hershtman DL. Association of Neoadjuvant Chemotherapy with Overall Survival in women with metastatic endometrial cancer. JAMA network open. 2020 Dec 1;3(12):e2028612
16. Makker V, Casado Herraez A, Aghajanian C, et al. A phase 3 trial evaluating efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:15_suppl
17. Valero C, Lee M, Hoen D, et al. Response Rates to Anti-PD-1 Immunotherapy in Microsatellite-Stable Solid Tumors with 10 or More Mutations per Megabase. JAMA oncology. 2021 May 1;7(5):739-43
18. U.S. Food and Drug Administration: FDA grants accelerated approval to dostarlimab-gxly for dMMR endometrial cancer. Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-dostarlimab-gxly-dmmr-endometrial-cancer>. Accessed August 30, 2021
19. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: A nonrandomized phase 1 clinical trial. JAMA Oncol 6:1766-1772, 2020
20. Vanderpuye VD, Clemenceau JR, Temin S, et al. Assessment of Adult Women With Ovarian Masses and Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. JCO Global Oncology. 2021 Jun;7:1032-66
21. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, Bois AD. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2011 Dec 29;365(26):2484-96
22. Pfisterer J, Joly F, Kristensen G, et al. Optimal treatment duration of bevacizumab combined with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract 5501. Presented June 7, 2021
23. Roque DM, Siegel ER, Buza N, et al. Randomized phase II trial of weekly ixabepilone with or without biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. SGO 2021 Annual Meeting on Women's Cancer. Abstract 11570. Presented March 25, 2021
24. O'Malley DM, Oaknin A, Matulonis UA, et al. Mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRA)-targeting antibody-drug conjugate, in combination with bevacizumab in patients with platinum-agnostic ovarian cancer: Final analysis. 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract 5504. Presented June 7, 2021
25. Moore K, Oza A, Colombo N, et al. FORWARD I (GOG 3011): A phase III study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRA)-targeting antibody-drug conjugate, versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer. Ann Oncol. 2019;30(suppl 5):v403
26. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). Journal of Clinical Oncology. 2021 Jun 10;39(17):1842-55
27. Monk BJ, Colombo N, Oza AM, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 100): an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021 Aug 4
28. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2021 Jun 15
29. Naumann RW, Uyar DS, Schilder RJ, et al. Abstract CT160: A Phase I, open-label, safety, pharmacokinetic, and preliminary efficacy study of STRO-002, an anti-folate receptor alpha (FolRα) antibody drug conjugate (ADC), in patients with advanced epithelial ovarian cancer (including fallopian tube or primary peritoneal cancers) and endometrial cancers. Proceedings. 2019;79(suppl13)
30. Lheureux S, Cristea MC, Bruce JP, et al. Adavosertib plus gemcitabine for platinum-resistant or platinum-refractory recurrent ovarian cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2021 Jan 23;397(10271):281-92
31. Bradley W, Moore K, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: 5-year follow-up from SOLO-1. Society of Gynecologic Oncology (SGO) 2021 Annual Meeting on Women's Cancer. Abstract 39. Presented March 20, 2021
32. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021 May 1;22(5):620-31
33. Hardesty MM, Krivak T, Wright GS, et al. Phase 2 OVARIO study of niraparib plus bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following frontline platinum-based chemotherapy with bevacizumab. Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting on Women's Cancer. Poster 22. Presented March 19, 2021
34. Mirza MR, Lundqvist EA, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. The Lancet Oncology. 2019 Oct 1;20(10):1409-19
35. Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, et al. Rucaparib vs chemotherapy in patients with advanced, relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA mutation. Society of Gynecologic Oncology 2021 Virtual Annual Meeting on Women's Cancer. Abstract 1. Presented March 19, 2021.
36. Li N, Zhang Y, Wang J, et al. Fuzuloparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Society of Gynecologic Oncology (SGO) 2021 Annual Meeting on Women's Cancer. Abstract 11557. Presented March 25, 2021
37. Li N, Bu H, Liu J, Zhu J, Zhou Q, Wang L, Yin R, Wu X, Yao S, Gu K, Zhang H. An Open-label, Multicenter, Single-arm, Phase II Study of Fluzoparib in Patients with Germline BRCA1/2 Mutation and Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer. Clinical Cancer Research. 2021 May 1;27(9):2452-8



TESTAREA GENOMICĂ COMPREHENSIVĂ PENTRU UN TRATAMENT PERSONALIZAT

www.foundationmedicine.ro

Foundation Medicine® and FoundationOne® are registered trademarks of Foundation Medicine®, Inc. Roche is the licensed distributor of Foundation Medicine® products outside of the United States.
M-RO-00000233

See more, do more



**FOUNDATION
MEDICINE®**



Carcinoamele scuamoase ale capului și gâtului

Conf. dr. Michael Schenker

Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova
Centrul de oncologie „Sfântul Nectarie”, Craiova
Președintele Comisiei de Oncologie în cadrul Ministerului Sănătății

Carcinoamele scuamoase ale capului și gâtului reprezintă un grup heterogen de tumori maligne cu originea în celulele mucoasei tractului aero-digestiv superior. Din punct de vedere al evoluției și istoriei naturale a bolii, acest grup de tumori maligne prezintă câteva particularități ce impun o cunoaștere aparte a anatomiei locale.

ANATOMIA ONCOLOGICĂ

Principalele sedii anatomice în care se dezvoltă carcinoamele scuamoase ale capului și gâtului sunt:

- cavitatea orală (buza – fața interioară, gingie, limba mobilă, baza de limbă, planșeul bucal, palat, amigdala palatină);
- orofaringele;
- hipofaringele (inclusiv carcinoamele sinusului piriform);
- laringele (supraglotic, glotic și subglotic);
- cavitatea nazală – fosele nazale;
- sinusurile feței.

La majoritatea cancerelor capului și gâtului evoluția oncologică (progresia bolii) este locală și regională, prin creșterea volumului tumorii primare și invazia organelor vecine și, respectiv, prin diseminare limfatică, la nivelul ganglionilor regionali latero-cervicali. Diseminarea la distanță, cu apariția metastazelor în organe/structuri aflate la distanță, se produce în etape evolutive tardive, când evoluția loco-regională a produs deja un dezechilibru marcat între rezistența organismului și progresia cancerului. În etape incipiente, această modalitate de extensie oncologică este rar întâlnită, în aproximativ 5-10% din cazuri.

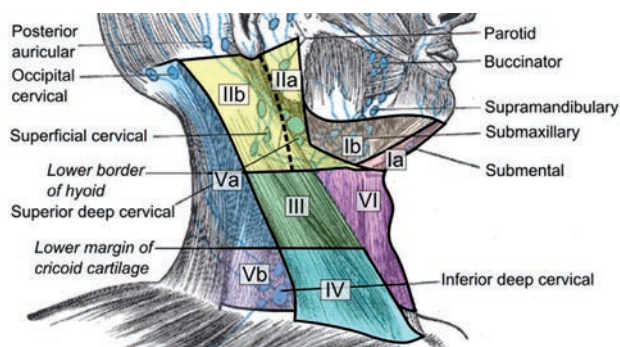


Figura 1. Localizarea ganglionilor din regiunea anatomică a capului și gâtului (după American Academy of Otolaryngology System 2002)

Specificul drenajului limfatic împarte regiunea anatomică a capului și gâtului în mai multe niveluri, iar cunoașterea acestora este vitală, atât pentru formularea unui diagnostic corect (de localizare și de extensie reală), cât și pentru stabilirea unei strategii terapeutice optime, mai ales în cazul pacienților cu determinări secundare ganglionare latero-cervicale, cu punct de plecare neprecizat (Fig. 1).

Aceste niveluri sunt următoarele, conform AJCC ediția a opta:

- **nivelul I:** ganglionii submentonieri și submandibulari;
- **nivelul II:** ganglionii jugulari superiori localizați între ramul superior al mandibulei la bifurcația carotidei și posterior, la marginea posterioară a mușchiului sternocleidomastoidian;
- **nivelul III:** ganglionii jugulari mijlocii, delimitați superior de osul hioid și inferior de cartilajul cricoid;
- **nivelul IV:** ganglionii jugulari inferiori, ce sunt delimitați superior de cartilajul cricoid și inferior de marginea superioară a claviculei;
- **nivelul V:** ganglionii localizați în triunghiul delimitat anterior de mușchiul sternocleidomastoidian, inferior de claviculă și posterior de mușchiul trapez;
- **nivelul VI:** ganglionii din compartimentul delimitat superior de osul hioid și inferior de marginea superioară a manubriului sternal;
- **nivelul VII:** ganglionii localizați inferior de marginea supra-sternală a mediastinului superior.

ANAMNEZĂ, EXAMEN CLINIC GENERAL ȘI LOCO-REGIONAL

În fața unui pacient diagnosticat sau în curs de stabilire a diagnosticului de carcinom al sferei cap și gât, la anamneză trebuie urmărite informațiile de mai jos:

A. Factori de risc:

- **fumatul** reprezintă unul dintre principalii factori de risc asociați cancerelor capului și gâtului; la fumători, riscul de a dezvolta o astfel de afecțiune este de 5-25 de ori mai mare;
- **consumul de alcool și băuturi spirtoase** crește riscul de apariție a cancerelor sferei cap și gât de 2-6 ori, iar dacă este asociat cu fumatul, riscul crește de 15-40 de ori față de populația generală;
- **imunosupresia asociată infecției HIV** (virusul imunodeficienței umane) este un alt factor de risc pentru dezvoltarea acestor cancere;

- **infecțiile cu HPV** (virusul papilomatozei umane) sunt frecvent incriminate în apariția cancerelor orofaringelui;
- **infecțiile cu EBV** (virusul Epstein-Barr) au fost asociate cu apariția și dezvoltarea cancerelor nazofaringelui;
- **expunerea la soare, la radiațiile ultraviolete**, au fost asociate cu apariția carcinoamelor buzei;
- **expunerea profesională sau accidentală la nichel, radium, crom sau rumeguș** a fost asociată, de asemenea, cu o incidență crescută a cancerelor din sfera cap și gât, mai ales în localizările bolii la nivelul nazofaringelui și/sau al sinusului etmoidal;
- **deficitul de vitamina A** poate fi un factor favorizant.

B. Antecedentele heredo-colaterale oncologice au un interes redus în cazul acestor cancere.

C. Antecedentele personale patologice pot cuprinde unele afecțiuni care cresc (direct sau indirect) riscul pentru a dezvolta orice fel de cancer, inclusiv cele ale sferei cap și gât: afecțiuni care produc imunodeficiență, consum cronic de glucocorticoizi, infecțiile repetate (mai ales cele din sfera cap și gât), insuficiențele de organ cu durată lungă de existență (insuficiență renală) etc.

D. Condițiile de viață și muncă pun în evidență prezența fumatului și/sau a consumului cronic de alcool, date referitoare la dieta pacientului sau identificarea expunerii profesionale la diverse noxe.

E. Simptomatologia variază în funcție de localizarea formațiunii tumorale primare și poate fi structurată astfel:

- **cavitate bucală:** glosodinie, senzație de corp străin determinată de tumefacție/ulcerație ce sângerează în cursul unor traumatisme minore etc.;
- **orofaringe:** odinofagie, sângerare, ulcerație etc.;
- **hipofaringe:** disfagie progresivă, inițial intermitentă, ulterior permanentă, durere locală etc.;
- **nazofaringe:** pareza nervilor cranieni, disfonie, disfagie sau otalgie etc.;
- **laringe:** disfonie, spute însoțite de hemoptizie, dispnee până la insuficiență respiratorie acută etc.

Acestea sunt simptome întâlnite frecvent la diagnosticul uneia dintre localizările amintite mai sus ale bolii oncologice. Prezența acestor simptome caracterizează astfel etapa incipientă de evoluție a acestor cancere, fiind, într-o oarecare măsură, simptome specifice pentru fiecare dintre localizările menționate.

Evoluția bolii, însă, progresia acesteia prin invazia locală a tumorii primare în diferite organe și structuri, va conduce la instalarea unor simptome și semne (sindroame clinice) care își pierd din specificitatea de localizare, fiind întâlnite în majoritatea cancerelor din sfera cap și gât. Dintre aceste sindroame, cele mai frecvente sunt insuficiența respiratorie rezultată din obstrucționarea căii respiratorii la diferite niveluri și disfagia, care rezultă din blocarea (obstrucționarea) căilor alimentare (a tubului digestiv superior).

Ulterația, sângerarea sau infecția sunt alte simptome care apar frecvent în evoluția oricărui tip de cancer

din sfera cap și gât, prin evoluția (creșterea) volumului tumorii primare și prin invazia acesteia în structurile anatomice vecine. O evoluție particulară o prezintă istoria naturală a cancerelor nazofaringelui, care pot invada baza craniului și structurile din sistemul nervos central, cauzând, astfel, un tablou clinic dominat de simptome și semne neurologice. La fel pot evolua cancerele cu dezvoltare de la nivelul sinusului piriform, cu invazia chiasmei optice sau a nervului optic, evenimente urmate de instalarea simptomatologiei oftalmologice.

O altă grupă de simptome și semne specifice acestor neoplazii maligne este cauzată de invazia limfatică, invazia ganglionilor limfatici cervicali. Prezența adenopatiei latero-cervicale poate fi frecvent identificată, încă de la debutul bolii. Evoluția în timp, progresia neoplazică la acest nivel produce tumefacție, durere, semne celsiene de inflamație, ulcerarea (o complicație care trebuie evitată pe cât posibil), sângerarea și suprainfecția. Adenopatiile din sfera cap și gât pot cauza, de asemenea, apariția sau agravarea insuficienței respiratorii sau a disfagiei înalte.

Manifestările clinice induse de diseminarea la distanță sunt rare în cazul acestor neoplazii, mai ales în etapele evolutive inițiale, până la progresia bolii spre stadii pre-terminale. Atunci când acestea există, frecvente sunt manifestările induse de prezența determinărilor secundare pulmonare și/sau pleurale, a adenopatiilor situate la distanță (mediastinal, axilar, subdiafragmatic și, mai rar, sunt identificate manifestări clinice cauzate de posibile determinări secundare hepatice, osoase etc.

F. Istoricul afecțiunii oncologice presupune identificarea momentului apariției simptomelor generate de afecțiunea oncologică și evoluția acestora.

Trebuie surprinse datele semnificative ale istoriei cancerului respectiv (când a apărut primul simptom, când s-a prezentat la primul consult medical, când a fost stabilit diagnosticul de certitudine etc.). Aceste date și intervalele generate astfel pot aduce informații importante asupra agresivității afecțiunii respective, precum și asupra răspunsului la un anumit tratament specific.

G. Istoricul medical general identifică afecțiunile preexistente diagnosticului afecțiunii oncologice, simptomele generate de aceste comorbidități și evoluția lor, precum și tratamentul urmat de pacient, de la momentul diagnosticului respectivelor afecțiuni.

Este important de aflat ce tratamente cronice urmează pacientul, pentru a studia eventuale interacțiuni cu terapiile specifice oncologice sau pentru a avea o explicație pentru anumite complicații care pot să apară pe parcursul evoluției unui astfel de cancer (de exemplu, sângerare precoce și neașteptată la un pacient care urmează și tratament anticoagulant pentru un alt diagnostic etc.).

Examenul clinic general este util deoarece poate pune în evidență semne clinice referitoare la prezența determinărilor secundare la distanță, însă și pentru caracterizarea completă a stării generale a pacientului și stabilirea, astfel, a scorului de performanță (ECOG sau Karnofsky). Aprecierea obiectivă a statusului de

performanță al pacientului, într-un limbaj comun medical-oncologic, este foarte importantă, atât pentru stabilirea într-o comisie multidisciplinară a strategiei terapeutice, cât și pentru evaluarea obiectivă a îmbunătățirilor obținute, eventual, prin utilizarea unor tratamente anti-tumorale.

Pe parcursul evoluției unui cancer din sfera cap și gât (și nu numai), efectuarea cu regularitate a examenului clinic general poate surprinde precoce (fără să existe simptome) apariția unor complicații ale bolii sau, mai ales, ale tratamentului specific oncologic. Cel mai bun exemplu în acest sens este reprezentat de identificarea peteșiilor, care pot fi expresia unei trombocitopenii importante apărute ca urmare a chimioterapiei anti-neoplazice. Identificarea unor adenopatii periferice la distanță, a hepatomegaliei tumorale, a semnelor incipiente de sindrom mediastinal sau sindrom de vena cavă superioară, sunt alte exemple care, chiar dacă sunt rar întâlnite în practică, ele sunt extrem de importante pentru prognosticul imediat al pacientului respectiv.

Examenul clinic loco-regional este deosebit de important în această patologie (cancerale sferei cap și gât) și presupune efectuarea următoarelor manevre:

- **inspecția** atentă a pielii scalpului, urechilor, nasului și buzelor, a cavității bucale, a limbii, cercetarea capacității pacientului de deschidere a gurii (trismus);
- **palparea** regiunii latero-cervicale pentru identificarea adenopatiilor regionale, palparea bimanuală a limbii și evaluarea mobilității acesteia, palparea planșeului bucal.

Bineînțeles, **examenul de specialitate ORL** este esențial pentru evaluarea clinică a pacientului diagnosticat cu un astfel de cancer. Această evaluare, clinică și endoscopică, aduce informații extrem de importante pentru:

- **confirmarea localizării tumorii primare și caracterizarea acesteia** – există sau nu ulceratie, sângerare spontană sau provocată, sunt ilustrate raporturile tumorii primare cu structurile vecine etc.;
- **obținerea materialului tisular (prin biopsie)**, necesar stabilirii diagnosticului de certitudine;
- **țesutul tumoral obținut prin biopsia de confirmare a diagnosticului, servește și altor scopuri extrem de importante:**
 - identificarea prin **imunohistochimie** a unor factori de prognostic sau predictivi pentru răspunsul la un anumit tratament;
 - posibilitatea efectuării unor analize complexe pentru identificarea anomaliilor genetice care au condus la apariția cancerului respectiv (teste „single-gene assay” sau evaluarea comprehensivă a genomului celulei maligne prin paneluri de gene explorate prin tehnici moderne de biologie moleculară – tip NGS – „next generation sequencing”);
 - stabilirea **stadiului evolutiv TNM**;
 - evaluarea obiectivă a **răspunsului la tratamentul oncologic**;
 - **rezolvarea endoscopică a unor complicații** ale evoluției bolii.

PLANUL DE INVESTIGAȚII PARACLINICE, DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI EVALUAREA EXTENSIEI AFECȚIUNII

A. Confirmarea diagnosticului

Așa cum aminteam mai sus, de cele mai multe ori, confirmarea diagnosticului se realizează în urma recoltării unei biopsii din tumora primară de către medicul specialist ORL. În unele situații, din motive obiective, este mai simplu să fie efectuată o puncție biopsie dintr-o adenopatie latero-cervicală.

Examenul anatomopatologic stabilește diagnosticul de certitudine, nominalizează tipul și, eventual, subtipul histologic de cancer, după cum trebuie să precizeze și alte elemente necesare stabilirii unui diagnostic complet și a unei strategii terapeutice optime.

În situația în care această biopsie se petrece **numai în scopul stabilirii diagnosticului**, aceste informații sunt:

- gradul de diferențiere celulară;
- prezența invaziei (emboliilor) vasculare și/sau limfatice;
- prezența invaziei neurale sau a invaziei către anumiți structuri (uneori posibilă);
- biopsia unor ganglioni limfatici va preciza cu certitudine invazia acestora (de obicei, în aceste cancere nu este necesară efectuarea puncției biopsie din adenopatie, atâta vreme cât există confirmare din tumora primară).

Atunci când examenul anatomopatologic este **secundar unei intervenții chirurgicale cu intenție curativă**, radicală, trebuie precizate informații suplimentare, în afara celor menționate mai sus:

- dimensiunile macroscopice ale tumorii primare;
- informații despre marginile de rezecție chirurgicală;
- raporturile tumorii primare cu organele/structurile anatomice vecine (există sau nu invazie);
- alte elemente care țin de evaluarea microscopică, în întregime, a tumorii primare: întinderea zonelor de necroză comparativ cu cele viabile, existența unui infiltrat inflamator limfo-plasmocitar etc.;
- numărul de ganglioni limfatici excizați de chirurg;
- numărul de ganglioni invadați din totalul celor excizați;
- alte elemente de detaliu referitoare la ganglionii limfatici excizați și invadați: starea capsulei ganglionare, mărimea zonei de invazie tumorală și raportul cu zona neafectată din ganglion etc.

B. Evaluare extensiei la nivel loco-regional

Evaluarea extensiei reale a afecțiunii la nivel loco-regional include următoarele investigații:

- **examenul de specialitate ORL**;
- **examenul de specialitate chirurgie Buco-Maxilo-Facială** (B.M.F.);
- **examenul computer-tomograf (CT) al craniului și regiunii cervicale** pentru evidențierea formațiunii tumorale primare și identificarea adenopatiilor loco-regionale;
- **rezonanța magnetică nucleară (RMN) de craniu și regiune cervicală** vine în completarea examenului CT și poate să ofere detalii suplimentare referitoare la

raporturile formațiunii tumorale primare cu structurile învecinate;

- **ecografia de părți moi la nivel latero-cervical concomitent cu examinarea elastografică** poate pune în evidență natura adenopatiilor, care prezintă aspect incert la examinarea CT/RMN (adenopatii inflamatorii versus adenopatii maligne);

- modificările de vascularizație (anarhică, dezorganizată, predominant periferică, etc) pot orienta diagnosticul către natura oncologică (neoplazică – malignă) a adenopatiei respective; aspectul general al adenopatiei este heterogen datorită alternării zonelor de necroză cu cele viabile;

- în schimb, o adenopatie inflamatorie va prezenta vascularizație relativ normală, bine organizată, relativ omogenă în tot ganglionul respectiv; întreg ganglionul va avea un aspect relativ omogen, lipsind zonele de necroză tumorală și existând un aspect general inflamator (produs de prezența unui infiltrat celular inflamator – limfocite, macrofage, neutrofile, plasmocite etc.).

- **examenul computer tomograf cu emisie de pozitroni (PET-CT)** – poate fi util în cazuri selecționate, dacă examenul CT sau RMN nu oferă suficiente amănunte despre raporturile tumorii primare sau ale adenopatiilor sau dacă se urmărește un verdict mai sigur în ceea ce privește absența determinărilor secundare la distanță, în special la un caz la care se dorește efectuarea unei intervenții chirurgicale radicale, cu intenție curativă.

C. Evaluarea extensiei la distanță

Evaluarea extensiei reale a afecțiunii la distanță include următoarele investigații:

- **examenul CT al toracelui** pentru evaluarea statusului ganglionilor de la nivelul mediastinului și pentru evidențierea unor eventuale determinări secundare pulmonare; în cazurile în care o examinare tip CT nu este disponibilă, se poate apela și la o **radiografie pulmonară convențională**;

- **examenul CT/RMN al abdomenului și, mai rar, al pelvisului** reprezintă o investigație obligatorie la momentul evaluării inițiale, precum și atunci când se efectuează o evaluare completă înainte de o intervenție chirurgicală cu intenție curativă;

- **examenul PET-CT** este folosit pentru identificarea tumorilor primare inaparente la examinarea CT/RMN, la evaluarea maselor tumorale restante după tratamentul multimodal (radio-chimioterapie), precum și, uneori, înainte de o intervenție chirurgicală cu intenție de radicalitate.

D. Evaluarea statusului clinico-biologic

Evaluarea statusului clinico-biologic al pacientului este extrem de important, mai ales pentru evaluarea siguranței de administrare a tratamentului specific oncologic și cuprinde:

- **recoltarea de probe biologice:** hemoleucograma completă, glicemie, uree, creatinină, TGO, TGP, GGT, fosfatază alcalină, calcemie, ionograma serică, proteine serice totale, albumina serică, BT, BD, LDH și altele, în funcție de particularitățile pacientului;

- **evaluare cardiologică** cu EKG, examinare ecocardiografică cu precizarea FEVS (fracției de ejeție a ventriculului stâng);

- alte examene de specialitate sau explorări țintite, în funcție de particularitățile pacientului (prezența anamitor comorbidități etc.).

STABILIREA STADIULUI AFECȚIUNII

Stadializarea carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului se face conform clasificării AJCC și cuprinde cele trei categorii care trebuie evaluate independent:

- T conferă date referitoare la tumora primară (Tabel 1);

- N conferă date referitoare la ganglionii limfatici regionali (Tabel 2);

- M conferă date privind prezența sau absența determinărilor secundare la distanță (Tabel 3).

Tabel 1. Categoria T conform clasificării AJCC, ediția 8

Categoria T (tumora primară)	
Categorie	Descriere
Tx	tumora primara nedepistată utilizând metodele specifice de diagnostic
T0	fără evidența unei tumori primare
Tis	carcinom in situ
T1	tumora mai mică de 2 cm în diametru maxim
T2	tumora cu dimensiuni cuprinse între 2 cm și 4 cm
T3	tumora cu dimensiuni mai mari de 4 cm, fără invazia structurilor adiacente
T4	tumora ce invadează structurile adiacente, definite în funcție de sediul anatomic

Tabel 2. Categoria N conform clasificării AJCC, ediția 8

Categoria N (adenopatii regionale)	
Categorie	Descriere
Nx	ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	ganglionii limfatici regionali nu sunt invadați
N1	extensie ganglionară într-un singur ganglion homolateral cu dimensiuni sub 3 cm
N2	extensie ganglionară în ganglionii ipsilaterali cu dimensiuni cuprinse între 3 și 6 cm sau adenopatii bilaterale sau controlaterale mai mici de 6 cm
N3	extensie ganglionară în ganglioni ipsilaterali sau controlaterali cu dimensiuni mai mari de 6 cm

Tabel 3. Categoria M conform clasificării AJCC, ediția 8

Categoria M (determinări secundare la distanță)	
Categorie	Descriere
Mx	metastazele la distanță nu pot fi evaluate
M0	fără metastaze la distanță
M1	prezența metastazelor la distanță

Tabel 4. Gruparea pe stadii

Stadiul bolii	Clasificare TNM detaliată
0	Tis N0 M0
I	T1N0M0
II	T2 N0 M0
	T1 N1 M0
III	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
	T3 N1 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
IV A	T3 N2 M0
	T4a N0 M0
	T4a N1 M0
	T4a N2 M0
IV B	Orice T N3 M0
	T4b orice N M0
IV C	Orice T orice N M1

PRINCIPII TERAPEUTICE

Carcinoamele scuamoase ale capului și gâtului pot beneficia de un tratament multimodal, ce constă în intervenție chirurgicală, chimioterapie, radioterapie, terapie țintită molecular și/sau imunoterapie.

1. Chimioterapia

Chimioterapia este un tratament sistemic, specific neoplaziilor maligne și poate fi administrată în scop neoadjuvant înainte de chirurgie, de inducție (înaintea inițierii radioterapiei), concomitent cu radioterapia, în scop adjuvant după intervenția chirurgicală (rolul său nu a fost încă elucidat, majoritatea studiilor clinice nu au reușit să demonstreze o creștere a intervalului liber de boală și nici o influență semnificativă asupra supraviețuirii globale) sau în scop paliativ.

Standardul terapeutic la ora actuală este reprezentat de regimurile de chimioterapie pe bază de săruri de platină (Tabel 5). Dintre acestea, cisplatinul rămâne agentul preferat, fiind asociat cu cea mai mare rată de răspuns. În cazul pacienților cu stare generală alterată sau care prezintă contraindicație relativă pentru cisplatin, acesta poate fi înlocuit de carboplatin.

Dintre regimurile de polichimioterapie pe bază de săruri de platină, cel mai frecvent utilizate sunt regimurile PF (5-fluorouracil, cisplatin) – protocolul „EXTREME” sau TPF (docetaxel, 5-fluorouracil, cisplatin). Deși adăugarea taxanilor la regimul PF a condus la o creștere semnificativă a ratei de răspuns, intervalul liber până la progresia bolii nu a fost modificat semnificativ, însă a existat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea generală.

a. Chimioterapia de inducție presupune administrarea a trei cicluri de chimioterapie tip PF sau TPF (preferat) anterior tratamentului radioterapic.

b. Chimioterapia neoadjuvantă are avantajul de a determina o reducere a volumului tumoral inițial, facilitarea intervenției chirurgicale și crește procentul de conservare al organului afectat. Cu toate acestea, chimioterapia neoadjuvantă are un impact redus asupra intervalului liber până la progresia bolii și a supraviețuirii globale, iar utilizarea sa nu este una standard, fiind o opțiune a medicului curant și a pacientului.

c. Chimioterapia adjuvantă are un rol controversat. Astfel, în cadrul mai multor studii clinice nu s-a demonstrat eficiența în privința creșterii intervalului liber fără semne de boală și a supraviețuirii globale.

d. Chimioterapia concomitentă cu radioterapia rămâne standardul de aur pentru pacienții cu carcinoame scuamoase ale capului și gâtului în stadii avansate loco-regional. Radio-chimioterapia concomitentă cu săruri de platină (cisplatin) determină creșterea ratelor de răspuns, crește intervalul liber de boală și conferă un beneficiu asupra supraviețuirii globale.

e. Chimioterapia paliativă conferă rezultate mai puțin spectaculoase, obținând doar o ameliorare a supraviețuirii, dar și o îmbunătățire a calității vieții pacientului. Adăugarea unor terapii oncologice noi (terapia țintită molecular sau imunoterapie) a dus la creșterea ratelor

Tabel 5. Principalele regimuri de chimioterapie utilizate în tratamentul carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului

PF (5-fluorouracil + Cisplatin)	Ziua 1: Cisplatin 75-100 mg/mp Ziua 1-5: 5-fluorouracil 1.000 mg/mp/24 h Ciclul de tratament se repetă la 21 de zile
TPF (Docetaxel + 5-fluorouracil + Cisplatin)	Ziua 1: Docetaxel 75 mg/mp Ziua 1 Cisplatin 75-100 mg/mp Ziua 1-5: 5-fluorouracil 1.000 mg/mp/24 h Ciclul de tratament se repetă la 21 de zile
DP (Docetaxel + Cisplatin)	Ziua 1: Cisplatin 75-100 mg/mp Ziua 1: Docetaxel 75 mg/mp Ciclul de tratament se repetă la 21 de zile.
Gemcitabină + Cisplatin	Ziua 1,8 : Gemcitabină 1.000 mg/mp Ziua 1: Cisplatin 75 mg/mp Ciclul se repetă la 21 de zile
TIP (Ifosfamidă + Paclitaxel + Carboplatin)	Ziua 1: Paclitaxel 175 mg/mp Ziua 1: Carboplatin AUC 6 Ziua 1-3: Ifosfamidă 1000 mg/ mp Ziua 1-3: Mesna 400 mg/mp Ciclul se repetă la 21 de zile
PCF (Paclitaxel + Cisplatin + 5-fluorouracil)	Ziua 1: Paclitaxel 175 mg/mp Ziua 2: Cisplatin 75-100 mg/mp Ziua 2-6: 5-fluorouracil 500 mg/mp Ciclul se repetă la 28 de zile
Metotrexat	Ziua 1,8,15,22: Metotrexat 40-60 mg/mp Ciclul se repetă la 28 de zile

de răspuns, a intervalului liber de boală și a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea globală a pacienților.

2. Radioterapia

Alături de chimioterapie, radioterapia reprezintă unul dintre cele mai eficiente tratamente utilizate în carcinoamele scuamoase ale capului și gâtului. Spre deosebire de chimioterapie, care este un tratament sistemic, radioterapia reprezintă un tratament destinat controlului local al bolii. Principalele asocieri de radioterapie cu chimioterapie sau cu terapia țintită molecular utilizate în tratamentul carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului sunt specificate în *tabelul 6*.

Tabel 6. Principalele regimuri de tratament asociat al radioterapiei cu chimioterapia sau cu terapia țintită molecular utilizate în tratamentul carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului

Cisplatin concomitent cu radioterapie	Ziua 1: Cisplatin 75-100 mg/mp, se repetă la 21 de zile concomitent cu radioterapia SAU Ziua 1,8,15,21,28: Cisplatin 40 mg/mp i.v., se repetă la fiecare 7 zile concomitent cu radioterapia
Cetuximab concomitent cu radioterapie	Ziua 1: Cetuximab 400 mg/mp Ziua 8,15,21,28,35,42: Cetuximab 250 mg/mp (la fiecare 7 zile) Cetuximab se inițiază cu o săptămână anterior radioterapiei

Radioterapia este utilizată cu următoarele scopuri:

- **curativ** – în stadiile I-II fiind la fel de eficientă ca și chirurgia drept modalitate unică de tratament;
- **neoadjuvant** – când este necesară asocierea cu chirurgia, însă, în general, este preferată utilizarea radioterapiei după intervenția chirurgicală din cauza complicațiilor locale frecvente; doza totală administrată în această situație este cuprinsă între 40-50 Gy/20-25 fracții/volumul tumoral țintă;
- **adjuvant** – această metodă este preferată, iar unele studii retrospective au evidențiat obținerea unui control local superior și o minimă creștere a supraviețuirii locale în cazul radioterapiei adjuvante; pentru îmbunătățirea rezultatelor se preferă utilizarea radio-chimioterapiei concomitente;
- **definitivă** – concomitent cu chimioterapie pe bază de săruri de platină sau concomitent cu cetuximab (tratament multimodal), reprezintă standardul de aur în tratarea carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului în stadii avansate locoregionale; doza totală administrată este de 70 Gy/35 fracții/volum tumoral țintă.

3. Chirurgia

Chirurgia reprezintă principala metodă de tratament cu viză curativă a carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului. Procedurile chirurgicale variază în funcție de localizarea tumorii primare și presupun excizia formațiunii tumorale primare cu margini de siguranță oncologică. Este facil de efectuat în cazul pacienților cu formațiuni tumorale de mici dimensiuni. În cazul tumorilor mai

voluminoase, acolo unde îndepărtarea chirurgicală este posibilă, aceasta se realizează cu prețul unor dilacerări importante ce vor necesita intervenții reparatorii în același timp operator sau ulterior, pentru obținerea unui rezultat cosmetic acceptabil și menținerea funcției organului.

Există mai multe definiții ale bolii nerezecabile, dar cel mai frecvent sunt utilizate **criteriile Aldestein**:

- **hipofaringe**: extensie dincolo de linia mediană a peretelui posterior faringian sau fixare la spina cervicală;
- **laringe**: extensie directă la mușchii înconjurători/piele sau extensie supraglotică mai mare de 3 cm;
- **cavitate orală**: extensie atât de mare încât reconstrucția funcțională nu este posibilă;
- **baza de limbă**: extensia mai departe de baza limbii sau refuzul pacientului de a accepta glosectomia totală;
- **amigdala**: extensia la regiunea pterigoidiană (prezența trismusului) sau dincolo de linia mediană a peretelui posterior al faringelui sau direct spre țesuturile moi ale gâtului;
- **adenopatii cervicale** fixate la vasele gâtului, mastoidă, baza craniului sau coloana vertebrală cervicală.

4. Terapia țintită molecular

Receptorul factorului de creștere epidermală (EGFR) este exprimat la aproximativ 60% dintre pacienții diagnosticați cu carcinoame scuamoase ale capului și gâtului, motiv pentru care terapia cu agenți anti-EGFR a fost subiectul unor trialuri clinice în urma cărora a fost obținută aprobarea agențiilor guvernamentale pentru utilizarea cetuximabului (Erbix[®]) în practica standard, curentă.

Cetuximab (Erbix[®]) este un anticorp monoclonal himeric ce se leagă competitiv de domeniul extracelular al EGFR, prevenind astfel legarea EGFR de factorul TGF alfa. În prezent, tratamentul cu cetuximab (Erbix[®]) este indicat în:

- tratamentul pacienților cu carcinom scuamos al capului și gâtului în stadiu avansat loco-regional în asociere cu radioterapia;
- tratamentul pacienților cu carcinom scuamos al capului și gâtului recurent/metastatic, în asociere cu

Tabel 7. Principalele regimuri de tratament asociat al terapiei țintite molecular (cetuximab) cu chimioterapia sau radioterapia utilizate în tratamentul carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului

Cetuximab + PF (5-fluorouracil + Cisplatin)	Ziua 1: Cetuximab 400 mg/mp încărcare, apoi 250 mg/mp săptămânal întreținere Ziua 1: Cisplatin 75-100 mg/mp Ziua 1-5: 5-fluorouracil 1.000 mg/mp/24 h Ciclul de tratament se repetă la 21 de zile
Cetuximab concomitent cu radioterapie (RTE)	Ziua 1: Cetuximab 400 mg/mp Ziua 8,15,21,28,35,42: Cetuximab 250 mg/mp Concomitent cu RTE: Cetuximab se inițiază cu o săptămână anterior RTE

chimioterapie pe bază de 5-fluorouracil și sare de platină sau în monoterapie, după eșecul chimioterapiei pe bază de platină (Tabel 7).

Studiul EXTREME

În septembrie 2008 sunt publicate în *New England Journal of Medicine* rezultatele unui studiu clinic (EXTREME) prin care a fost demonstrat beneficiul adus de cetuximab prin adăugarea la terapia standard de până atunci, în prima linie a carcinomului scuamos avansat al sferei ORL (2). Populația de pacienți tratată în cadrul studiului clinic a fost reprezentată de pacienți cu boală metastazată recent diagnosticată (netratată anterior) sau pacienți cu recurența bolii după tratament anterior cu intenție curativă (chirurgie) pentru stadii incipiente.

Cele două brațe terapeutice ale acestui trial clinic au fost următoarele:

- chimioterapia standard pentru această indicație – cisplatin 100 mg/mp sau carboplatin AUC 5 mg/ml/min administrate intravenos în perfuzie de o oră plus 5-fluorouracil 1.000 mg/mp, intravenos timp de 4 zile, în ziua 1 a ciclului de tratament cu durată de 3 săptămâni, maxim 6 cicluri în total;

- același regim de chimioterapie plus cetuximab – 400 mg/mp intravenos, timp de două ore, prima doză, urmată apoi de doze de 250 mg/mp administrate intravenos timp de o oră, săptămânal; cetuximab a fost administrat primul, iar chimioterapia a urmat la minim o oră după finalizarea perfuziei cu anticorpii monoclonali anti-EGFR; pacienții care au prezentat cel puțin boală stabilizată după primele șase cicluri au continuat doar cu cetuximab săptămânal, până la progresia bolii sau efecte secundare intolerabile.

Alocarea (randomizarea) pacienților în cele două brațe ale trialului clinic s-a efectuat cu un software dedicat pentru stratificarea pacienților, folosindu-se drept criterii: administrarea sau nu a chimioterapiei anterioare (ca parte a unui tratament multimodal inițial, pentru stadii incipiente, curabile) și nivelul statusului de performanță, indicele Karnofsky sub 80% sau, respectiv, minim 80%.

Evaluarea imagistică a răspunsului la tratament a fost efectuată la fiecare 6 săptămâni până la identificarea progresiei radiologice a bolii cu ajutorul criteriilor WHO modificate. Pentru evaluarea comparativă a rezultatelor obținute la pacienții din cele două brațe de tratament ale acestui studiu clinic, au fost calculați următorii parametri de eficiență:

- supraviețuirea generală – intervalul de timp scurs de la randomizare până la decesul pacientului;
- intervalul liber până la progresia bolii – intervalul scurs de la randomizare până la apariția progresiei radiologice sau a decesului de orice cauză în primele 60 de zile de la ultima evaluare imagistică sau de la randomizare;
- cel mai bun răspuns terapeutic obținut – răspuns complet sau parțial care a persistat minim 4 săptămâni;
- rata de control a bolii – procentul de pacienți care au prezentat răspuns complet, parțial sau boală stabilă;
- durata răspunsului – intervalul scurs de la documentarea răspunsului parțial sau complet și până la apariția bolii progresive sau deces;

- evenimentele adverse raportate în fiecare dintre cele două brațe ale studiului (profilul de siguranță al fiecărui regim de tratament).

Dintre cei 442 de pacienți eligibili care au fost randomizați, 222 au fost incluși în brațul cu regimul asociat cetuximab plus chimioterapie (219 au fost tratați), iar 220 au fost incluși în brațul cu regimul chimioterapic fără cetuximab (215 au fost tratați). Cele două brațe au fost corect echilibrate din punct de vedere al variabilelor considerate pentru fiecare pacient.

Ca alegere a tipului de sare de platină, cisplatin a fost administrat la 149 de pacienți (67%) dintre cei tratați cu regimul combinat și la 135 de pacienți (61%) dintre cei tratați doar cu chimioterapie. Pe parcursul tratamentului, 10% și respectiv 15% dintre pacienți au beneficiat de înlocuirea cisplatin cu carboplatin din cauza intoleranței la această sare de platină.

Majoritatea pacienților au fost cu vârsta până în 65 de ani (82% și, respectiv, 83%), de sex masculin (89% și, respectiv, 92%). Din fiecare lot, exact 195 de pacienți (88% și, respectiv, 89%) au prezentat indice Karnofsky peste 80% – adică un status de performanță bun.

Dintre localizările anatomice de boală, cele mai frecvente au fost: orofaringe – aproximativ o treime dintre pacienții fiecărui braț al studiului (80 de pacienți – 36% și, respectiv, 69 de pacienți – 31%), laringe (27% și, respectiv, 24%), cavitatea orală (21% și, respectiv, 19%) etc. Din punct de vedere al extensiei bolii, aproximativ jumătate dintre pacienții din fiecare braț al studiului clinic au prezentat fie doar recurență loco-regională (53% respectiv 54%), fie determinări secundare la distanță cu sau fără recurență loco-regională (47%, respectiv 46%).

Referitor la tratamentele anterioare, radioterapia a fost efectuată la 85% (189) dintre pacienții tratați în trialul clinic cu regimul combinat și la 86% (190) dintre cei tratați în brațul doar cu chimioterapie.

Din totalul celor 434 de pacienți tratați, la 413 a fost efectuată imunohistochimia pentru evidențierea EGFR. La 98% dintre pacienți a fost identificat acest receptor, iar peste 80% dintre pacienți au prezentat la cel puțin 40% din celulele tumorale (sau mai mult) expresie pozitivă pentru EGFR.

Durata medie a tratamentului cu cetuximab a fost de 18 săptămâni (interval 8-29 săptămâni), iar pentru cisplatin a fost de 15 săptămâni (interval 6-19 săptămâni) în brațul cu regim combinat și de 12 săptămâni (interval 6-19) în lotul pacienților tratați doar cu chimioterapie. Durata medie a tratamentului cu carboplatin a fost de 18 săptămâni (interval 10-19 săptămâni) în brațul cu regim combinat și de 13 săptămâni (interval 9-18) în lotul pacienților tratați doar cu chimioterapie.

Supraviețuirea generală medie a fost de 10,1 luni în lotul pacienților tratați cu cetuximab și chimioterapie și de 7,4 luni în grupul pacienților tratați doar cu chimioterapie (HR 0,80; 0,64-0,99), la o durată medie de urmărire de 19,1 luni și, respectiv, 18,2 luni. Intervalul liber mediu până la progresia bolii a fost de 5,6 luni în lotul pacienților tratați cu cetuximab și chimioterapie și de 3,3 luni în grupul pacienților tratați doar cu chimioterapie (HR 0,54; 0,43-0,67).

Rata de răspuns a fost semnificativ mai bună pentru lotul pacienților tratați cu regim combinat comparativ cu cei tratați doar cu chimioterapie. Astfel, 36% comparativ cu doar 20% au prezentat răspuns complet sau parțial, iar controlul afecțiunii a fost obținut la 81% dintre pacienții tratați cu regim combinat, comparativ cu 60% dintre pacienții tratați cu chimioterapie (în ambele cazuri $p < 0,001$). În schimb, durata răspunsului nu a diferit semnificativ între cele două loturi de pacienți: 5,6 luni pentru cei tratați cu chimioterapie plus cetuximab și, respectiv, 4,7 luni pentru cei tratați doar cu chimioterapie.

Alte analize statistice cu importanță practică deosebită efectuate cu ocazia derulării acestui trial clinic au arătat că:

- un status de performanță bun se asociază cu o rată de răspuns mult mai bună (un indice Karnofsky de minim 80% reduce riscul de deces cu 49% comparativ cu un indice de sub 80% – HR de 0,51; 0,37-0,69, $p < 0,001$);
- nu există diferențe de supraviețuire datorate extensiei bolii (doar recurența loco-regională versus determinări secundare la distanță cu sau fără recurență loco-regională – $p = 0,06$);
- nu există o asociere între apariția efectelor secundare de tip rash cutanat și răspunsul terapeutic favorabil (HR – 0,77; 0,55-1,09; $p = 0,14$).

Din punct de vedere al siguranței, nu au fost elemente neprevăzute pe parcursul studiului clinic, evenimentele adverse apărute fiind încadrate în ceea ce era de așteptat, conform profilului toxicologic deja cunoscut pentru produsele utilizate în fiecare braț terapeutic. Este de notat un număr de 9 cazuri de sepsis sever în cadrul lotului tratat cu cetuximab, comparativ cu un singur caz în lotul de pacienți tratați doar cu chimioterapie ($p = 0,02$) și 11 cazuri de hipomagnezemie comparativ cu 3 cazuri ($p = 0,05$). Efectele secundare cutanate tipice pentru cetuximab, cu grad 3 de severitate, au fost observate la 9% dintre pacienți, fără se fie înregistrat însă vreun pacient cu efect secundar cutanat cu grad 4 de toxicitate. Zece decese considerate a avea legătură cu tratamentul au fost înregistrate – 3 în grupul pacienților tratați cu regimul combinat și 7 în brațul celălalt al studiului.

Acest trial clinic consfințește utilizarea regimului de tratament combinat cetuximab plus chimioterapie pe bază de săruri de platină (cisplatin/carboplatin plus 5-fluorouracil) ca standard terapeutic pentru linia întâi de tratament la pacienții cu carcinoame scuamoase ale sferei cap și gât în stadii avansate, recurente după terapia inițială multi-modală cu intenție curativă sau diagnosticate în stadii avansate de boală.

În martie 2010 este publicată în *Annals of Oncology* o analiză complexă de calitate a vieții pentru pacienții incluși în trialul descris mai sus (3). Această analiză demonstrează faptul că adăugarea cetuximabului la regimul de chimioterapie constituit din sare de platină (cisplatin sau carboplatin) plus 5-fluorouracil, nu numai ca îmbunătățește semnificativ parametrii de eficacitate, însă acest lucru se întâmplă fără să apară efecte secundare care să modifice în sens negativ calitatea vieții pacienților. Din contră, utilizarea regimului combinat de tratament (cetuximab plus chimioterapie) îmbunătățește scorurile

generale obținute la utilizarea chestionarelor de calitate a vieții pentru pacienții tratați în trialul clinic descris mai sus.

5. Imunoterapia

Imunoterapia reprezintă cea mai nouă metodă de tratament utilizată în tratamentul diverselor forme de cancer, inclusiv în cazul celor din sfera cap și gât. Rolul imunoterapiei este de a stimula sistemul imunitar să lupte împotriva celulelor maligne. Imunoterapia utilizează în prezent anticorpi monoclonali anti PD-1 sau anti PD-L1. Receptorul PD-1 este un factor negativ de reglare a activității celulelor T, implicat în controlul răspunsurilor imune mediate de celulele T. Legarea PD-1 de liganzii acestuia, PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați în celule de tip antigen și pot fi exprimați la nivel tumoral sau de alte celule din micro-mediul tumoral, duce la inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine.

În prezent, există aprobare pentru utilizarea în activitatea de rutină clinică, a doi agenți imunoterapici ce pot fi utilizați în tratamentul carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului – pembrolizumab (KeytrudaR) și nivolumab (OpdivoR) (Tabel 8).

Tabel 8. Principalele regimuri de imunoterapie utilizate în tratamentul carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului

Nivolumab (Opdivo ^R)	Ziua 1: Nivolumab 240 mg i.v.; repetat la 14 zile
Pembrolizumab (Keytruda ^R)	Ziua 1: Pembrolizumab 200 mg i.v.; repetat la 21 zile

a. Pembrolizumab (Keytruda^R) este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 1 (PD-1) cu rol în controlul morții celulare programate și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. Pembrolizumab potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 la PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimate în celulele ce prezintă antigenul și pot fi exprimate de tumori sau de alte celule din micro-mediul tumoral. El este indicat în:

- tratamentul de primă linie al pacienților cu carcinom scuamos al capului și gâtului recurent sau metastatic, în asociere cu chimioterapie pe bază de 5-fluorouracil și sare de platină, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 (determinat imunohistochimic);
- în monoterapie pentru tratamentul carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP $\geq 50\%$ și la care afecțiunea progresează în timpul sau după chimioterapie care conține săruri de platină.

b. Nivolumab (Opdivo^R) este un anticorp monoclonal anti PD-1 care se leagă de receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1) și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. El este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului

scuamos al capului și gâtului, recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Nivolumab pentru tratamentul carcinomului scuamos al sferei cap și gât, stadii evolutive avansate, recurent după tratament sistemic anterior – Studiul CheckMate 141

În octombrie 2016, în *New England Journal of Medicine* au fost publicate rezultatele obținute în cadrul studiului clinic CheckMate 141, în care a fost investigat rolul nivolumab în tratamentul carcinomului scuamos al sferei cap și gât, stadii avansate (loco-regional avansat sau metastazat la distanță), tratat anterior sistemic cu regimuri pe bază de săruri de platină și care dezvoltă recurență în timpul acestui tratament sistemic pe bază de săruri de platină sau pe parcursul primelor șase luni de la finalizarea acestuia.

Pentru aceasta indicație, foarte puține regimuri terapeutice au adus, de-a lungul timpului, beneficii terapeutice semnificative din punct de vedere al răspunsului la tratament sau al îmbunătățirii calității vieții pacienților (docetaxel sau paclitaxel, metotrexat, cetuximab etc.).

Nivolumab este un anticorp monoclonal, integral uman, de tip imunoglobulina IgG4, care blochează receptorul PD-1 (implicat în modularea răspunsului imun anti-tumoral în multe neoplazii maligne) și care a demonstrat până în prezent activitate anti-tumorală semnificativă într-o varietate de cancere aflate fie în stadii evolutive avansate, fie în stadii incipiente de boală.

În trialul clinic internațional, multicentric, CheckMate 141, au fost incluși pacienți cu carcinom scuamos al sferei cap și gât (cavitate orală, faringe sau laringe) care nu prezentau indicație de tratament multimodal cu intenție curativă, care au beneficiat anterior de tratament sistemic pe bază de săruri de platină și la care a fost documentată progresia radiologică pe parcursul acestui tratament anterior sau în primele șase luni de la finalizarea acestuia.

Pacienții înrolați au fost la vârstă adultă (peste 18 ani), cu status de performanță bun (ECOG 0 sau 1) și funcții vitale echilibrate, adecvate unui tratament sistemic, specific oncologic, fără determinări secundare cerebrale active (netratate), afecțiuni autoimune semnificative, infecție HIV sau virală hepatică (virus B și/sau C). Pentru evaluarea extensiei afecțiunii și a răspunsului la tratament au fost utilizate criteriile RECIST 1.1, cu evaluare imagistică la fiecare 6 săptămâni (începând din săptămâna a 9-a).

Tratamentul a fost continuat în cadrul trialului clinic până la momentul documentării progresiei imagistice sau până la apariția unor toxicități irecuperabile, cu excepția pacienților tratați cu nivolumab, cărora le-a fost permisă continuarea acestui tratament, chiar și în condiții de „progresie imagistică” dacă medicul investigator consideră că tratamentul aduce beneficii clinice pacientului. Aceasta fază de tratament a fost denumită „tratament dincolo de progresie” (treatment beyond progression).

Pacienții eligibili au fost randomizați în două loturi, într-o proporție de 2:1, criteriul de stratificare fiind administrarea anterioară a cetuximab:

1) lotul de pacienți tratați cu nivolumab – 3mg/kgc, intravenos, la fiecare 2 săptămâni;

2) lotul de pacienți tratați cu terapie standard, la alegerea investigatorului (una din trei opțiuni): metotrexat 40-60 mg/mp administrat intravenos, săptămânal/docetaxel 30-40 mg/mp administrat intravenos, săptămânal/cetuximab – doza de încărcare de 400 mg/mp, apoi 250 mg/mp, intravenos săptămânal.

Pentru a fi posibilă o comparație obiectivă între rezultatele obținute cu fiecare tratament în parte, au fost calculați mai mulți parametri de eficiență și siguranță: supraviețuirea generală, intervalul liber până la progresia bolii, rata de răspuns general, intervalul de timp până la instalarea răspunsului, nivelul PD-L1 și influența acestuia asupra altor parametri (menționați mai sus), statusul HPV (virusul papilomatozei umane). De asemenea, au fost studiate efectele secundare apărute la fiecare tratament și a fost măsurată obiectiv calitatea vieții pacientului, utilizând chestionare specifice, atât înainte de începerea tratamentului specific, dar și pe parcursul acestuia.

În 14 luni au fost randomizați 240 de pacienți în brațul cu nivolumab și 121 de pacienți în brațul cu tratament standard. Referitor la tratamentul anterior, peste 90% dintre pacienți beneficiaseră de radioterapie, iar aproximativ 55% dintre pacienți de două sau mai multe linii de tratament sistemic. Cele două loturi tratate au fost bine echilibrate din punct de vedere al variabilelor luate în considerare, fiind respectată proporția de 2:1 utilizată la randomizare, cu excepția pacienților în vârstă de peste 65 de ani, dar și a celor care nu au fumat niciodată (procente mai mari în brațul cu terapie standard).

Cele mai frecvente localizări au fost: cavitatea orală (48% în total), apoi faringele (35% în total), după care laringele (14%) și alte localizări; statusul de performanță dominant a fost ECOG 1 (79%); dintre terapiile sistemice anterioare, 25% au fost utilizate în scop neoadjuvant sau adjuvant, 70% în cadrul terapiei multimodale pentru boala primară și 47% pentru boală avansată (metastatică). În ceea ce privește utilizarea anterioară a cetuximab, 62% dintre pacienți primiseră deja acest medicament anterior de înrolarea în acest trial clinic.

Dintre pacienții randomizați, 236 și, respectiv, 111 au primit tratament în acest trial clinic (cel puțin o doză de medicație) – 4 și, respectiv, 10 pacienți nefiind tratați din motive diverse. Cei 111 pacienți tratați în brațul standard au beneficiat de: metotrexat – 46 de pacienți, docetaxel – 52 de pacienți și cetuximab – 13 pacienți.

Durata medie de administrare a tratamentului a fost de 1,9 luni în ambele brațe. Însă, la momentul analizei efectuate, 17% dintre pacienții care au primit nivolumab (41 din 236) și numai 3 din 111 (2,7%) tratați cu terapie sistemică mai erau în curs de tratament. După o durată medie de monitorizare (de urmărire) pentru supraviețuire de 5,1 luni (interval cuprins între 0 și 16,8 luni), au avut loc 133 decese (55%) în brațul pacienților tratați cu nivolumab și 85 de decese (70%) în brațul pacienților tratați cu terapie standard.

Supraviețuirea generală medie a fost de 7,5 luni (95% interval de confidență – 5,5 la 9,1 limite) în cazul pacienților tratați cu nivolumab și de 5,1 luni (95% interval de confidență – 4,0 la 6,0 limite) în brațul pacienților tratați cu terapie standard. Această diferență a fost semnificativă

statistic, pacienții tratați cu nivolumab având cu 30% mai puțin risc de deces comparativ cu cei tratați cu terapie standard (HR – 0,70; 97,73% CI, 0,51 la 0,96 limite; $p=0,01$).

Datorită non-proportionalității dintre cele două loturi de pacienți, curbele de supraviețuire se așteaptă să fie și mai depărtate cu trecerea timpului. De fapt, rata estimată de supraviețuire la un an a fost dublă la pacienții tratați cu nivolumab – 36% comparativ cu 16%. Diferențele se mențin indiferent de tipul de terapie standard utilizată, pacienții tratați cu metotrexat având o medie de 4,6 luni (HR pentru deces – 0,64 adică risc cu 36% mai mare de a deceda comparativ cu celălalt lot), cei cu docetaxel de 5,8 luni (HR pentru deces – 0,82 adică risc cu 18% mai mare de a deceda comparativ cu celălalt lot), iar cei cu cetuximab 4,1 luni (HR pentru deces – 0,47 adică risc cu 53% mai mare de a deceda comparativ cu celălalt lot).

În ceea ce privește intervalul liber fără semne de boală, nu au fost observate diferențe semnificative, intervalul mediu fiind de 2 luni pentru pacienții tratați cu nivolumab și, respectiv, 2,3 luni pentru cei tratați cu terapie standard. Suprapunerea curbelor Kaplan-Meier în prima parte de urmărire este sugestivă pentru loturi non-proportionale. Se anticipa la momentul respectiv o separație a curbelor pentru acest parametru, în favoarea pacienților tratați cu nivolumab, fapt dovedit de rata de pacienți fără semne de boală la 6 luni – 19,7% pentru cei tratați cu nivolumab comparativ cu 9,9% pentru cei tratați cu terapie standard.

Rata de răspuns în cazul pacienților tratați cu nivolumab a fost de 13,3% (dintre care 6 au fost răspunsuri complete și 26 răspunsuri parțiale) și de 5,8% pentru pacienții tratați cu terapie standard – 1 singur răspuns complet și 6 răspunsuri parțiale. Timpul mediu până la instalarea răspunsului a fost de 2,1 luni pentru nivolumab și de 2 luni pentru terapia standard, iar reducerea volumului tumoral a fost mai mult timp menținută în grupul pacienților tratați cu nivolumab.

Analiza supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1 sau p16 (p16 pozitiv egal purtător de genom HPV) a arătat că beneficiul de supraviețuire se menține în favoarea pacienților tratați cu nivolumab, indiferent de expresiile celor doi markeri. Pentru pacienții cu PD-L1 pozitiv (expresie imunohistochimică peste 1%): pentru cei tratați cu nivolumab comparativ cu cei tratați cu terapie standard HR a fost de 0,55 (95% CI; 0,36 la 0,83) – adică un risc de deces cu 45% mai mare pentru cei tratați cu terapie standard, iar pentru cei cu expresie 0 pentru PD-L1 (negativi) HR a fost de 0,89. Aceleași diferențe s-au menținut și pentru expresia PD-L1 de 5% sau de 10%.

Pentru pacienții cu p16 pozitiv, supraviețuirea medie a fost de 9,1 luni pentru cei tratați cu nivolumab, comparativ cu 4,4 luni pentru cei tratați cu terapie standard (HR de 0,56 – risc de deces cu 44% mai mare pentru cei tratați cu terapie standard). Pentru pacienții cu p16 negativ, supraviețuirea medie a fost de 7,5 luni, comparativ cu 5,8 luni (HR de 0,73 – risc de deces cu 27% mai mare pentru pacienții tratați cu terapie standard).

Siguranța a fost evaluată atât prin prisma efectelor secundare raportate, cât și prin utilizarea chestionarelor

de calitate a vieții. Au fost raportate mai puține efecte secundare legate de tratament, de grad 3 sau 4, pentru pacienții tratați cu nivolumab – 13,1%, comparativ cu cei tratați cu terapie standard – 35,1%. Numărul total de efecte secundare, indiferent de gradul de severitate, a fost asemănător. La pacienții tratați cu nivolumab, cele mai frecvente efecte secundare au fost astenia fizică, greața, rash-ul cutanat, reducerea apetitului și pruritul.

Efectele secundare gastrointestinale au fost mai frecvente la pacienții tratați cu terapie standard – diareea 14% versus 7% la pacienții tratați cu nivolumab. În schimb, efectele secundare endocrinologice aproape au lipsit la cei tratați cu oricare dintre medicamentele considerate standard, fiind însă întâlnite la aproape 8% dintre cei tratați cu nivolumab. În grupul pacienților cu imunoterapie au fost raportate două decese legate de tratament – pneumonita și hipercalcemia. Pneumonita a avut o incidență de 2,1% în grupul pacienților tratați cu nivolumab.

Rezultatele acestui studiu clinic au condus la înregistrarea nivolumab pentru indicația tratată: carcinom scuamos al sferei cap și gât, stadii avansate de boală (metastatic sau recurent loco-regional), după eșecul terapiilor pe bază de platină.

O altă analiză efectuată asupra rezultatelor obținute în acest trial clinic, care a avut ca scop evaluarea obiectivă a calității vieții pacienților tratați prin cele două variante de mai sus, a fost publicată un an mai târziu, în august 2017.

Dintre cei 361 de pacienți înrolați în acest trial clinic (240 și, respectiv 121), au completat chestionare de calitate vieții un număr de 93 dintre cei tratați cu nivolumab și, respectiv, 36 dintre cei tratați cu variantele standard. Au fost utilizate chestionare standard de calitatea vieții, EORTC QLQ-C30 (Quality of Life – Core30), EORTC QLQ-H&N35 (specific cancerelor din sfera cap și gât) și EQ-D5 (European Quality of Life -5 Dimensions), care au fost completate la vizita inițială, în săptămâna 9, apoi din 6 în 6 săptămâni. Au fost luate în calcul chestionarele completate de pacienții care au realizat acest lucru la cel puțin două vizite: la vizita inițială și cel puțin încă una.

Analiza acestor chestionare a arătat rezultate extrem de interesante: nivolumab stabilizează calitatea vieții între săptămânile 9 și 15, în schimb terapia standard (chimioterapia cu metotrexat sau docetaxel sau terapia moleculară cu cetuximab) nu întrerupe deteriorarea simptomatică, aceasta fiind continuă la pacienții tratați cu acest tip de tratament. Nivolumab întârzie deteriorarea simptomatică și menține o calitate a vieții la un nivel bun. Acesta este un argument suplimentar pentru utilizarea nivolumab în această indicație.

În 2018 a fost publicată o analiză a rezultatelor studiului mai sus prezentat (CheckMate 141), după 24 de luni de urmărire pentru supraviețuire. Nivolumab a continuat să îmbunătățească supraviețuirea generală față de terapia standard, scăzând riscul de deces cu 32% – HR=0.68 (95%, CI 0.54-0.86). Rata de supraviețuire la 24 de luni a fost de 17% pentru nivolumab și, respectiv, 6% pentru terapia standard. Beneficiile au fost obținute indiferent de statusul PD-L1.

Pembrolizumab pentru tratamentul carcinomului scuamos al sferei cap și gât, stadii evolutive avansate – recurent sau metastatic, împreună cu chimioterapia pe bază de platină – studiul KEYNOTE-048

La sfârșitul anului 2019 au fost publicate rezultatele studiului clinic KEYNOTE-048, care a evaluat beneficiile aduse de asocierea pembrolizumab la chimioterapia standard (pe bază de săruri de platină), în tratamentul de prima linie al carcinoamelor scuamoase ale regiunii cap și gât. În acest trial clinic au fost incluși 882 de pacienți cu boală metastazată sau cu recidivă după tratamentul cu intenție curativă efectuat pentru stadii incipiente, randomizați 1:1:1 în trei brațe:

1) pembrolizumab 200 mg, iv la 3 săptămâni (301 pacienți);

2) pembrolizumab în aceeași doză și ritm de administrare plus chimioterapia standard – sare

de platină plus 5-fluorouracil (281 pacienți);

3) chimioterapie plus cetuximab (300 pacienți).

Atât investigatorii, cât și pacienții au cunoscut brațul pe care au fost randomizați, însă nu a fost cunoscută expresia imunohistochimică a PD-L1. Aproximativ 85% dintre pacienți – 754, au avut expresie pozitivă pentru PD-L1 (scor imunohistochimic CPS de 1 sau mai mult), iar 43% (381 pacienți) au avut un scor CPS minim 20.

La cea de-a doua analiză interimară efectuată în cadrul acestui studiu clinic, pembrolizumab singur a îmbunătățit supraviețuirea generală comparativ cu asocierea cetuximab plus chimioterapie atât la pacienții cu scor CPS de minim 20 (pentru PD-L1): 14,9 luni comparativ cu 10,7 luni, HR=0,61 [95% CI, 0,45-0,83], cât și la pacienții cu scor CPS de minim 1: 12,3 luni comparativ cu 10,3 luni HR = 0,78 [0,64-0,96], p=0,0086. Așadar, o scădere a riscului de deces cu 39% pentru pacienții tratați cu pembrolizumab și scor CPS de minim 20 și o scădere de 22% a riscului de deces pentru cei cu scor de minim 1. Față de populația generală, pembrolizumab nu a fost inferior din punct de vedere statistic.

Ulterior, la o altă analiză statistică interimară, pembrolizumab plus chimioterapie îmbunătățește supraviețuirea generală comparativ cu asocierea cetuximab plus chimioterapie, astfel: 13,0 luni comparativ cu 10,7 luni, HR=0,77 [95%, CI 0,63-0,93], p=0,0034. În analiza statistică efectuată la finalul acestui studiu clinic, asocierea pembrolizumab plus chimioterapie a îmbunătățit supraviețuirea generală față de asocierea chimioterapie plus cetuximab la pacienții cu scor imunohistochimic al CPS de peste 20, astfel: 14,7 luni comparativ cu 11,0 luni – HR=0,60 [0,45-0,82], p=0,0004 și la pacienții cu scor CPS de minim 1, astfel: 13,6 luni comparativ

cu 10,4 luni, HR=0,65 [0,53-0,80], p <0,0001. Intervalul liber până la progresia bolii nu a fost îmbunătățit prin utilizarea pembrolizumab.

Din punct de vedere al siguranței, efecte secundare severe (grad 3 sau mai mult) au fost observate la 164 dintre pacienți tratați doar cu pembrolizumab (55%), la 235 (85%) dintre pacienții tratați cu asocierea pembrolizumab plus chimioterapie și la 239 (83%) dintre pacienții tratați cu asocierea chimioterapie plus cetuximab. Decesul cauzat de efecte secundare a fost înregistrat la 25 de pacienți tratați doar cu pembrolizumab (8%), la 32 (12%) dintre cei tratați cu chimioterapie plus pembrolizumab și la 28 (10%) dintre cei tratați cu asocierea pembrolizumab plus cetuximab.

În baza rezultatelor obținute în urma derulării acestui trial clinic, regimul pembrolizumab plus chimioterapie pe bază de săruri de platină s-a impus ca un nou standard de tratament pentru carcinoamele scuamoase ale sferei cap și gât, metastatice sau recurente după tratament inițial cu intenție curativă, netratate anterior pentru aceasta indicație (prima linie de tratament). ■

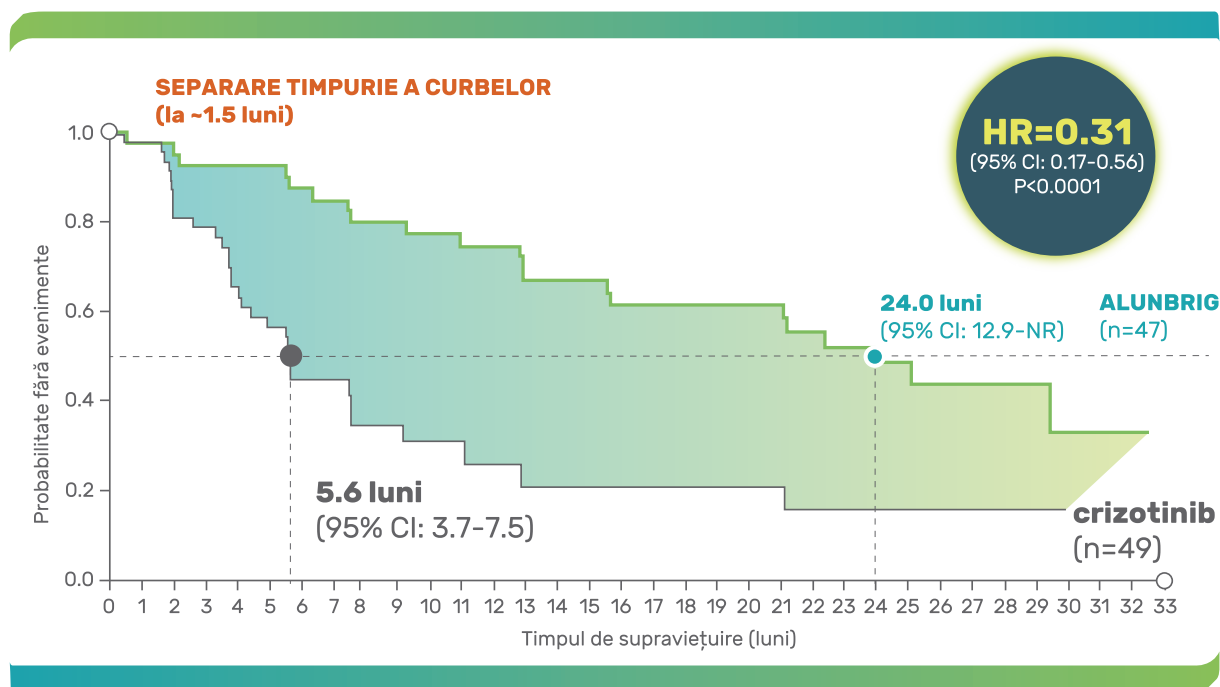
Bibliografie

1. Machiels JP, Leemans CR, Golusinski W., et al - Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOnc, 2020; 31;11: 1462-75
2. Vermorken JB., Mesia R., Rivera F., et al - Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2008; 359:1116-27
3. Mesia R., Rivera F., Kaweckí A., et al - Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Annals of Oncology 2010; 21: 1967-1973
4. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol 2007;25:2171-7
5. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2005;23:5568-77
6. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2005; 23:5578-87
7. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 2005;23:8646-54. [Erratum, J Clin Oncol 2006;24:724.]
8. Ferris R.L., Blumenschein Jr. G., Fayette J. et al - Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016;375:1856-67
9. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein Jr. G. et al - Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet, 2017, 18-8:1104-1115
10. Ferris RL, Blumenschein Jr. G., Fayette J et al - Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncology, 2018, 81:45-51
11. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019; 394(10212):1915-1928



LA PACIENȚII CU METASTAZE CEREBRALE LA DIAGNOSTIC

ALUNBRIG® scade riscul de progresie intracraniană sau deces cu 69% vs crizotinib¹



Au fost analizate doar leziunile cerebrale. Orice progresie radiologică, radioterapie cerebrală sau deces au fost considerate ca eveniment.⁶ Creștere semnificativă a supraviețuirii fără progresie intracraniană (iPFS), conform comitetului independent de revizuire orb (BIRC)^{1,6}



ALUNBRIG® prelungește de 4x mediana PFS intracraniană vs. crizotinib¹

ALUNBRIG® este singurul inhibitor ALK cu un singur comprimat pe zi ce poate fi administrat cu sau fără mâncare și care ajută la creșterea aderenței la tratament¹⁻⁵

INDICAȚII

ALUNBRIG® este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) avansat, ALK pozitiv, care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK. ALUNBRIG® este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, ALK pozitiv, tratați anterior cu crizotinib.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

BIRC, Comitetul independent de revizuire orb; CI, interval de confidență; HR, hazard ratio; ITT, intent to treat; iPFS, supraviețuirea fără progresia intracraniană a bolii.

Referințe: 1. ALUNBRIG (brigatinib). Rezumatul Caracteristicilor Produsului. 2. ALECENSA (alectinib). Rezumatul Caracteristicilor Produsului. 3. ZYKADIA (ceritinib). Rezumatul Caracteristicilor Produsului. 4. XALKORI (crizotinib). Rezumatul Caracteristicilor Produsului. 5. Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri JC, Sadosky A, Peterson AM. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. Patient Prefer Adherence. 2013;7:419-434. 6. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. J Clin Oncol. 2020. doi:10.1200/JCO.20.00505.



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI – Forma abreviată

Alunbrig 30/90/180 mg comprimate filmate

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Compoziția calitativă și cantitativă: Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 30/90/180 mg. **Excipient** cu efect cunoscut: lactoză monohidrat. **Indicații terapeutice:** Alunbrig este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK. Alunbrig este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib. **Doze și mod de administrare:** Tratamentul cu Alunbrig trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Statusul CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie să fie cunoscut înainte de inițierea tratamentului cu Alunbrig. Este necesară efectuarea unei analize ALK validate pentru selectarea pacienților cu CPNMC pozitiv pentru ALK. Doza inițială recomandată de Alunbrig este 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi. Dacă administrarea Alunbrig este întreruptă timp de 14 zile sau mai mult, din alte motive decât reacții adverse, tratamentul trebuie reluat la doza de 90 mg o dată pe zi și menținut timp de 7 zile înainte de creșterea dozei până la doza tolerată anterior. Dacă o doză este omisă sau apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie luată la momentul programat. Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă beneficii clinice. Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală. Administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 60 mg o dată pe zi. Recomandări de modificare a dozei de Alunbrig pentru reacții adverse: Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonie; Hipertensiune arterială; Bradicardie; Creșterea valorii CPK; Creșterea valorii lipazei sau amilazei; Hepatotoxicitate; Hiperglicemie; Tulburări de vedere. **Grupe speciale de pacienți:** **Vârșnici:** Date limitate privind siguranța și eficacitatea Alunbrig la pacienții cu vârsta 65 ani și peste sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu vârsta peste 85 ani. **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei de Alunbrig la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi. **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei de Alunbrig la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG) $\geq$ 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG $<$ 30 ml/min) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 90 mg o dată pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate ce pot indica BPI/pneumonie (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână. **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea Alunbrig la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. **Mod de administrare:** Alunbrig este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Alunbrig poate fi administrat cu sau fără alimente. Grepfrutul sau sucul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice de brigatinib și trebuie evitat. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare: **Reacții adverse pulmonare:** La pacienții tratați cu Alunbrig pot surveni reacții adverse pulmonare severe, cu potențial letal și cu rezultat letal, incluzând reacții având caracteristici care corespund BPI/pneumoniei. Majoritatea reacțiilor adverse pulmonare au fost observate în primele 7 zile de tratament. Reacțiile adverse pulmonare de grad 1-2 s-au remis la întreruperea tratamentului sau la modificarea dozei. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână de tratament. La orice pacient cu simptome respiratorii agravate trebuie investigată cu promptitudine prezența dovezilor de pneumonie. Dacă se suspectează prezența pneumoniei, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie evaluat pentru excluderea altor cauze ale simptomelor (de exemplu embolie pulmonară, evoluție a tumorii și pneumonie infecțioasă). **Hipertensiune arterială** La pacienții tratați cu Alunbrig a survenit hipertensiunea arterială. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului cu Alunbrig. Doza trebuie ajustată în consecință. **Bradycardie** La pacienții tratați cu Alunbrig a survenit bradicardia. Este necesară prudență la administrarea Alunbrig concomitent cu alte medicamente despre care se cunoaște că determină bradicardie. **Tulburări de vedere** La pacienții tratați cu Alunbrig au survenit reacții adverse de tulburări de vedere. Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze orice simptome vizuale. **Creșterea valorii creatinfosfokinazei (CPK)** Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze orice dureri, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabile. Concentrațiile plasmatice de CPK trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu Alunbrig. **Creșterea valorii enzimelor pancreatice** Valorile amilazei și lipazei trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu Alunbrig. **Hepatotoxicitate** La pacienții tratați cu Alunbrig au survenit creșteri ale valorilor enzimelor hepatice (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza) și bilirubina. **Hiperglicemie** La pacienții tratați cu Alunbrig au survenit creșteri ale glicemiei. Glicemia à jeun trebuie evaluată înainte de inițierea administrării Alunbrig și ulterior monitorizată periodic. După caz, trebuie inițiat sau optimizat un tratament hipoglicemiant. **Interacțiuni între medicamente** Utilizarea Alunbrig concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată. Utilizarea Alunbrig concomitent cu inducitori puternici sau moderați ai CYP3A trebuie evitată. **Fertilitatea** Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive ne hormonale eficiente în timpul tratamentului cu Alunbrig și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză. Bărbaților care au partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Alunbrig. **Lactoză** Alunbrig conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de brigatinib: Inhibitori ai CYP3A; Inhibitori ai CYP2C8; Inhibitori ai gp P și ai BCRP. Medicamente care pot diminua concentrațiile plasmatice de brigatinib: Inductori ai CYP3A. Medicamente ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de brigatinib: Substraturi ale CYP3A; Substraturi ale transportorilor Administrarea concomitentă de brigatinib cu substraturi ale gp P (de exemplu digoxină, dabigatran, colchicină, pravastatină), BCRP (de exemplu metotrexat, rosuvastatină, sulfasalazină), transportorului cationic organic 1 (OCT1), proteinei de extruziune multi medicamente și toxine 1 (MATE1) și 2K (MATE2K) poate crește concentrațiile plasmatice ale acestora. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în cazul administrării concomitente a Alunbrig cu substraturi ale acestor transportori cu indice terapeutic îngust (de exemplu digoxină, dabigatran, metotrexat). **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** Femeilor aflate la vârsta fertilă tratate cu Alunbrig trebuie să li se recomande să nu rămână gravide, iar bărbaților tratați cu Alunbrig trebuie să li se recomande să nu conceapă un copil în timpul tratamentului. Sarcina Alunbrig poate fi dăunător pentru făt dacă este administrat unei femei gravide. **Alăptarea** Nu se cunoaște dacă Alunbrig se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu Alunbrig. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje Alunbrig are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse** Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq$ 25%) raportate la pacienții tratați cu Alunbrig în schema de administrare recomandată au fost creșterea valorii ASAT, creșterea valorii CPK, hiperglicemie, creșterea valorii lipazei, hiperinsulinemie, diaree, creșterea valorii ALAT, creșterea valorii amilazei, anemie, greață, oboseală, hipofosfatemie, scăderea numărului de limfocite, tuse, creșterea valorii fosfatazei alcaline, erupție cutanată tranzitorie, creșterea valorii APTT, mialgie, cefalee, hipertensiune arterială, scăderea numărului de globule albe din sânge, dispnee și vărsături. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq$ 2%) raportate la pacienții tratați cu Alunbrig în schema de administrare recomandată, altele decât evenimentele asociate evoluției neoplasmului, au fost pneumonie, pneumonie, dispnee și piroxie. **Supradozaj** Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Alunbrig. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea reacțiilor adverse și se va administra tratament de susținere adecvat. **Proprietăți farmacodinamice** Grupa farmacoterapeutică: agent antineoplazic, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01XE43 **Perioada de valabilitate:** 3 ani. **Precauții speciale pentru păstrare:** Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare:** Pacienților trebuie să li se recomande să păstreze recipientul cu sicutiv în flacon și să nu îl înghită. **DAPP:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Danemarca Nr. APP: EU/1/18/1264/001-012. **Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației:** Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018. **Data ultimei revizuirii a textului:** 15 septembrie 2020.

ALUNBRIG se eliberează pe bază de prescripție medicală PR. Pentru informații suplimentare consultați RCP complet disponibil la cerere.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Takeda Pharmaceuticals SRL la adresa de email: AE.ROU@takeda.com sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478-RO Tel: +40757117 259, Fax: +40213163497, e-mail: adr@danm.ro

Cancerul renal

Dr. Răzvan Curcă

Spitalul Județean de Urgență Alba Iulia

Carcinoamele cu celule renale (RCC) care provin din cortexul renal constituie 75 până la 85% din neoplazmele renale primitive. Carcinoamele papilare reprezintă aproximativ 10-15% din cazuri, iar alte tumori epiteliale parenchimatose, cum ar fi tumorile cromofobe, oncocitoamele, tumorile canalelor colectoare și sarcoamele renale, sunt rare.

Nefroblastomul (tumora Wilms) este frecvent la copii (5-6% din tumorile maligne la copii și adolescenți).

RCC poate fi clasificat ca:

- **boală localizată** – stațiile I, II și III;

- **boală avansată** - include invadarea tumorii dincolo de fascia Gerota sau extinderea în glanda suprarenală ipsilaterală (T4) și boala metastatică (M1); oricare dintre aceste constatări constituie stadiul IV RCC.

RCC LOCALIZATE

Când pacienții cu RCC se prezintă cu o boală localizată, terapia poate fi adesea curativă.

Intervenția chirurgicală

Chirurgia este curativă la majoritatea pacienților cu RCC care nu au metastaze. Ca urmare, chirurgia este tratamentul preferat pentru pacienții cu RCC în stadiile I, II și III. Cel mai frecvent, pacienții necesită nefrectomie radicală, deși nefrectomia parțială pentru păstrarea parenchimului renal este de preferat pentru pacienții selectați corespunzător.

Alegerea procedurii chirurgicale depinde de extensia bolii, precum și de alți factori care țin de pacient, cum ar fi vârsta și comorbiditățile. La pacienții atent selectați, care prezintă o tumoră primară rezecabilă și o metastază unică concomitentă, rezecția chirurgicală a metastazei, împreună cu nefrectomia radicală, poate fi curativă.

Proceduri ablativă

Alte proceduri ablativă (de exemplu, crioterapia, ablația prin radiofrecvență – RFA) pot fi o alternativă importantă pentru pacienții cu mase renale relativ mici, care nu sunt candidați chirurgicali.

Carcinoamele cu celule renale primare multiple - CCR bilaterale - sunt mai frecvente la pacienții cu anumite sindroame genetice (de exemplu, boala von Hippel-Lindau, scleroza tuberoasă, RCC papilare ereditare) și, ocazional, sunt observate și la cei cu tumori sporadice. În aceste situații, se recomandă intervenția chirurgicală, cu conservarea a cât mai mult parenchim renal în timpul terapiei inițiale și monitorizând dezvoltarea de RCC suplimentare.

Supravegherea activă

Supravegherea activă se aplică la pacienții cu contraindicații pentru chirurgie. Pacienții foarte vârstnici și cei cu comorbidități semnificative s-ar putea să nu fie candidați la rezecție chirurgicală. Deși procedurile nechirurgicale (de exemplu, crioablarea, RFA) pot fi utile, majoritatea tumorilor mici cresc lent și nu devin simptomatice sau metastazează. În plus, până la 40% dintre tumorile cu dimensiuni mai mici de 1 cm pot fi benigne.

La acești pacienți, observarea cu reevaluare periodică este o opțiune rezonabilă. Urmărirea atentă după rezecția chirurgicală este importantă, pentru a permite diagnosticul precoce de recidivă, atunci când încărcătura tumorală este limitată. Răspunsul la terapie al pacienților care recidivează este cel mai bun la cei cu IP bun și volum tumoral limitat. Mai mult, unii pacienți au o recurență solitară, iar aceasta poate fi vindecată uneori prin metastazectomie.

Există un rol pentru terapia adjuvantă?

1. Pembrolizumab

Studiul de fază III KEYNOTE-564 a inclus 994 pacienți cu RCC cu celule clare tratați prin nefrectomie, care au fost randomizați între pembrolizumab 200 mg la fiecare 3 săptămâni timp de până la 1 an (17 cicluri) sau placebo. Au fost incluși pacienți cu risc mediu-ridicat de recidivă (pT2, G4 sau sarcomatoid, N0), cu risc crescut de recidivă (pT4, orice grad, N0; sau orice pT, orice grad, N+) sau M1 cu rezecția tuturor situsurilor oligometastatice și fără semne de boală în decurs de un an de la nefrectomie. Pacienții au trebuit să inițieze terapia adjuvantă în decurs de 12 săptămâni postnefrectomie.

După rezultatele preliminare, la o urmărire mediană de 24 de luni, pembrolizumabul a îmbunătățit semnificativ DFS comparativ cu placebo (DFS la 2 ani 77% vs. 68%, HR 0,68, IC 95% 0,53-0,87). Beneficiul de DFS a fost prezent în toate subgrupurile. Acest studiu a inclus și un subgrup de 58 de pacienți cu tumori cu boală oligometastatică, care a fost complet rezecată (NED) în decurs de un an de la nefrectomie (M1 NED). În acest subgrup de pacienți, pembrolizumabul adjuvant a îmbunătățit major DFS la 2 ani (HR 0,29, IC 95% 0,12-0,69). Terapia adjuvantă cu pembrolizumab a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire statistic semnificativă a OS (OS la 2 ani 97% vs. 94%, HR 0,54, 95% CI 0,30-0,96). Toxicitățile de grad ≥3 legate de tratament au fost mai frecvente cu pembrolizumab decât cu placebo (18 versus 1%), dar fără a remarca noi tipuri de toxicitate (1).

2. Sunitinib

Deși sunitinibul este aprobat de FDA (nu și de EMA) pentru terapie adjuvantă, pe baza ameliorării DFS la pacienții cu RCC rezecat și boală cu risc crescut incluși în studiul S-TRAC, acesta nu a dovedit niciun beneficiu de OS pentru niciun subgrup și este asociat cu toxicități semnificative. La o urmărire mediană de 5,4 ani, DFS (obiectivul primar) s-a ameliorat semnificativ la cei care au primit sunitinib (mediană 6,8 vs. 5,6 ani, DFS la 5 ani 59,3 vs. 51,3%, HR 0,76, IC 95% 0,59-0,95). Datele OS au fost imature, deși numărul deceselor a fost egal între brațele de tratament. Toxicitatea a fost crescută semnificativ în brațul cu sunitinib comparativ cu placebo, mai ales eritrodisestezia palmo-plantară și hipertensiunea (2).

Alte studii care au evaluat sunitinib și sorafenib (ASSURE și SORCE), pazopanib (PROTECT) și axitinib (ATLAS) nu au reușit să demonstreze un beneficiu de DFS sau OS în situație adjuvantă. Spre exemplu, în studiul de fază III ASSURE, 1.943 de pacienți cu RCC complet rezecat risc mediu, ridicat sau foarte ridicat, au fost randomizați între sunitinib, sorafenib sau placebo pentru un an. După o urmărire mediană de 5,8 ani, rezultatele au demonstrat o DFS mediană similară în fiecare dintre brațele de tratament (pentru sunitinib versus placebo, mediană 5,8 versus 6,6 ani, HR 1,02, 97,5% CI 0,85-1,23; pentru sorafenib versus placebo, mediana 6,1 versus 6,6 ani, HR 0,97, 97,5% CI 0,80-1,17). La fel, OS a fost similară pentru fiecare dintre brațele de tratament (pentru sunitinib versus placebo, HR 1,17, 97,5% CI 0,90-1,52; pentru sorafenib versus placebo, HR 0,98, 97,5% CI 0,75-1,28). De asemenea, femeile în vârstă au avut o mortalitate mai mare într-o analiză subgrup post-hoc.

Toxicitățile de grad ≥ 3 , atât cu sunitinib, cât și cu sorafenib, au fost net mai mari comparativ cu placebo (HTA 17% și 16% față de 4%, eritrodisestezie palmo-plantară 15% și 33% față de 1%, erupție cutanată 2% și 15% față de <1% și astenie 18% și 7% față de 3%) (3). Sunt în curs studii multiple de fază III cu terapie adjuvantă în RCC post nefrectomie, incluzând imunoterapie (nivolumab plus ipilimumab, nivolumab, atezolizumab) sau terapie țintită (everolimus), ale căror rezultate urmează să fie disponibile în perioada următoare.

RCC AVANSATE

Terapia sistemică (imunoterapie, terapia moleculară țintită), chirurgia și radioterapia (RT), toate pot avea un rol pe parcursul evoluției bolii, în funcție de extensia bolii, de localizarea metastazelor și de factori care țin de pacient.

1. Carcinom renal cu celule clare

Pacienții netratați anterior cu boală avansată sau metastatică trebuie să primească tratament sistemic cu imunoterapie și/sau terapie moleculară țintită. Terapia sistemică este inițiată cu promptitudine la majoritatea pacienților cu încărcătură tumorală substanțială. Supravegherea activă poate fi oferită pacienților asimptomatici, cu boală cu risc favorabil și încărcătură tumorală redusă.

Pacienții ar trebui încurajați să participe la studii clinice ori de câte ori este posibil.

Alegerea tratamentului pentru pacienții cu boală avansată se bazează pe încadrarea acestora în grupul de risc corespunzător, conform modelul de prognostic IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium).

2. Carcinom renal fără celule clare

Abordarea tratamentului la acești pacienți este variată și adaptată subtipului histologic și caracteristicilor histopatologice și moleculare ale tumorii. Deși s-au făcut multe progrese în tratamentul RCC fără celule clare metastatic, există date limitate de înaltă calitate pentru un consens, datorită frecvenței reduse a acestor tumori și a numărului redus de pacienți incluși în studii.

OPȚIUNI DE TRATAMENT

1. Imunoterapia

Imunoterapia este o opțiune importantă pentru tratamentul pacienților cu RCC cu celule clare în stadiu avansat, atât ca terapie inițială, cât și ca terapie ulterioară, după terapia țintită moleculară.

a. Nivolumab și ipilimumab

Combinăția dintre nivolumab și ipilimumab are un rol deja bine stabilit în tratamentul pacienților cu risc intermediar și nefavorabil. În studiul de înregistrare de fază III CheckMate 214, 1.096 de pacienți cu RCC cu celule clare avansat sau metastatic netratați anterior au fost randomizați între nivolumab plus ipilimumab și sunitinib. Pacienții cu metastaze cerebrale au fost excluși.

Combinăția de nivolumab (3 mg/kg) plus ipilimumab (1 mg/kg) a fost administrată la fiecare trei săptămâni pentru patru doze, urmată de nivolumab monoterapie (3 mg/kg sau o doză fixă de 240 mg) la fiecare două săptămâni timp de până la doi ani.

După o urmărire mediană de 55 de luni, nivolumab plus ipilimumab, comparativ cu sunitinib, pentru întreaga populație luată în studiu, a îmbunătățit OS la 4 ani (53 vs. 43% la sută, HR 0,69, IC 95% 0,59-0,81). PFS a fost, de asemenea, mai mare pentru combinație, deși rezultatele nu au mai fost semnificative statistic (PFA la 4 ani 31 vs. 17%, HR 0,89, IC 95% 0,76-1,05). Rata de răspuns obiectiv (ORR; 39 vs. 32%) și rata de CR (11 vs. 3%) au fost, de asemenea, mai mari pentru combinație.

Pentru subgrupul pacienților cu risc intermediar sau nefavorabil, combinația nivolumab-ipilimumab a ameliorat OS la 4 ani (50 vs. 36%, HR 0,65, IC 95% 0,54-0,78), PFS la 4 ani (33 vs. 12%, HR 0,74, IC 95% 0,62-0,88), ORR (42 vs. 27%) și rata de CR (10 vs. 2%) față de sunitinib. În plus, dintre cei cu CR la nivolumab plus ipilimumab, 86% au menținut remisiunea și aproximativ jumătate dintre cei cu răspunsuri durabile au întrerupt tratamentul și nu au necesitat tratament suplimentar pe termen lung. Efectele secundare și datele privind calitatea vieții au favorizat, de asemenea, combinația de nivolumab plus ipilimumab față de sunitinib (4).

b. Nivolumab

Nivolumab în monoterapie a demonstrat, de asemenea, un beneficiu de OS la pacienții care au progresat după un tratament inițial cu terapie țintită antiangiogenică. În studiul de fază III CheckMate 025, 821 de pacienți cu una sau două terapii antiangiogenice anterioare au fost randomizați între nivolumab și everolimus. După o urmărire mediană de 64 de luni, comparativ cu everolimus, nivolumabul a dus la ameliorarea OS (mediană 25,8 vs. 19,7 luni, HR 0,73, 95% CI 0,62-0,85), PFS la 5 ani (5 vs. 1%, HR 0,84, IC 95% 0,72-0,99), deși PFS mediană a fost similară între cele două grupuri. În plus, pacienții care au primit nivolumab au avut ORR mai mare (23 vs. 4%), toxicitate de grad ≥ 3 mai redusă (21 vs. 37%) și îmbunătățirea calității vieții. Cele mai frecvente toxicități de grad ≥ 3 la pacienții tratați cu nivolumab au fost oboseala și anemia (2% fiecare) (5).

2. Imunoterapie plus terapie țintită antiangiogenică

Combinațiile de imunoterapie plus terapie țintită antiangiogenică sunt active la pacienții cu RCC avansat sau metastatic. Exemple de astfel de combinații cu beneficiu de OS includ: pembrolizumab plus axitinib, cabozantinib plus nivolumab și lenvatinib plus pembrolizumab. O altă combinație disponibilă este avelumab plus axitinib.

Rezultatele mature din studiile randomizate vor fi necesare pentru a defini rolul acestor combinații anti-VEGF/anti-PD-1 în comparație cu combinații precum nivolumab plus ipilimumab. Mai mult, rezultatele studiilor în curs vor trebui să analizeze dacă există subseturi specifice de pacienți care sunt mai mult sau mai puțin susceptibile de a beneficia de combinație sau, din contră, de a experimenta toxicitate severă. Întrebarea cheie la care încă nu avem răspuns, legată de terapia combinată, este dacă administrarea simultană a celor două medicamente este sinergică, sau pur și simplu aditivă, cu rezultate similare realizabile prin utilizarea secvențială a acestor agenți.

a. Pembrolizumab plus axitinib

Pentru pacienții cu RCC avansat, în linia I, combinația de pembrolizumab plus axitinib îmbunătățește OS și PFS în comparație cu sunitinib. În studiul de înregistrare de fază III KEYNOTE-426, 861 de pacienți cu RCC avansat cu celule clare netratați anterior au fost randomizați între pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib singur.

După o urmărire mediană de 31 de luni, comparativ cu sunitinib, pembrolizumab plus axitinib a ameliorat OS la 2 ani (74 vs. 65%, HR 0,68, IC 95% 0,55-0,85), PFS la 2 ani (38 vs. 27%, HR 0,71, IC 95% 0,60-0,84), ORR (60 vs. 40%) și rata CR (9 vs. 3%). Combinația de pembrolizumab plus axitinib a avut rate ușor mai mari de evenimente adverse de grad ≥ 3 comparativ cu sunitinib (67 vs. 62%), dar rata oricărei toxicități legate de tratament a fost mai mică cu combinația decât cu sunitinib, după ajustarea în funcție de timpul de expunere (63 față de 97 de evenimente la 100 de persoane-luni) (6).

b. Nivolumab plus cabozantinib

Pentru pacienții cu RCC avansat netratați anterior, combinația de nivolumab și cabozantinib îmbunătățește

OS și PFS în comparație cu sunitinib. În studiul de fază III CheckMate 9ER, 651 de pacienți cu RCC avansat fără tratament anterior au fost randomizați între nivolumab plus cabozantinib și sunitinib. După o urmărire mediană de 18 luni, nivolumab plus cabozantinib a îmbunătățit față de sunitinib OS la 1 an (86 vs. 76%, HR 0,60, IC 95% 0,40-0,89) și PFS (mediană 17 vs. 8 luni, HR 0,51, IC 95% 0,41-0,64).

Combinația a demonstrat, de asemenea, o ORR mai mare (56 vs. 27%) și o rată superioară de CR (8 vs. 5%). În plus, beneficiul de PFS a fost consistent în toate subgroupurile, inclusiv cele cu expresie PD-L1 pozitivă sau negativă, cu sau fără nefrectomie anterioară și cu sau fără metastaze osoase. Evenimentele adverse legate de tratament, de gradul ≥ 3 , au apărut la 61% dintre pacienții care au primit nivolumab plus cabozantinib vs. 51% la cei care au primit sunitinib (7).

c. Lenvatinib plus pembrolizumab

Pentru pacienții cu RCC avansat, combinația de lenvatinib plus pembrolizumab în linia I de terapie a îmbunătățit atât OS, cât și PFS, într-un studiu randomizat de fază III. În plus, această combinație a demonstrat rate ridicate de CR. Astfel, în studiul clinic de fază III CLEAR, 1.069 de pacienți cu CCR avansat fără tratament anterior au fost randomizați între lenvatinib cu pembrolizumab, lenvatinib plus everolimus sau sunitinib.

După o urmărire mediană de aproximativ 27 de luni, comparativ cu sunitinib, combinația de lenvatinib plus pembrolizumab a îmbunătățit OS (medianele nu au fost atinse, HR 0,66, IC 95% 0,49-0,88), PFS (mediană 24 vs. 9 luni, HR 0,39, IC 95% 0,32-0,49), ORR (71 față de 36%) și ratele CR (16 vs. 4%). Evenimentele adverse de grad ≥ 3 au fost mai frecvente pentru combinație comparativ cu sunitinib (82 vs. 72%) (8).

d. Avelumab plus axitinib

Axitinib plus avelumab a îmbunătățit PFS, dar nu și OS, la toate subgroupurile de pacienți față de sunitinib. În studiul de fază III JAVELIN Renal 101 au fost incluși 886 de pacienți netratați anterior, cu RCC avansat cu celule clare, randomizați între combinația avelumab plus axitinib și sunitinib. După o urmărire mediană de aproximativ 19 luni, comparativ cu sunitinib, combinația avelumab plus axitinib a ameliorat semnificativ PFS (mediană 13,3 vs. 8,0 luni, HR 0,69, IC 95% 0,57-0,83) și ORR (53 vs. 27%). Deși datele despre OS sunt imature, combinația nu a demonstrat o îmbunătățire a OS pentru populația totală (HR 0,80, IC 95% 0,62-1,03) sau pentru orice subgroup de pacienți. Ratele de toxicitate de grad ≥ 3 au fost similare între cele două grupuri (fiecare cu 71%) (9).

3. Interleukina 2

Imunoterapia cu doze mari de bolus IL-2 (interleukina 2) poate activa un răspuns imun împotriva CCR, care are ca rezultat regresia tumorii la o minoritate de pacienți. Deși tratamentul este asociat cu toxicitate severă, răspunsurile persistă adesea mulți ani, chiar și în absența terapiei suplimentare și majoritatea pacienților cu remisiune completă rămân liberi de recăderi pe termen lung.

În timp ce doza mare de IL-2 a fost considerată o opțiune importantă pentru pacienții selectați cu atenție, care sunt capabili să tolereze toxicitatea asociată acestei abordări și care au acces la acest tratament (aprobat doar de FDA), rolul său în condițiile în care a devenit disponibilă imunoterapia actuală rămâne neclar, deși ar putea fi, totuși, o opțiune la pacienții cu prognostic favorabil, precum și la cei a căror boală a progresat după regimuri inițiale bazate pe imunoterapie.

4. Terapia moleculară țintită

Înțelegerea patogenzei RCC la nivel molecular a dus la identificarea a două căi esențiale pentru progresia tumorală, calea factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) și calea PI3K- AKT- mTOR, ca ținte importante pentru intervenția terapeutică.

A. Antiangiogenicele (calea VEGF)

Două abordări diferite au activitate clinică în blocarea căii VEGF: utilizarea TKI cu molecule mici (de exemplu, sunitinib, pazopanib, cabozantinib, axitinib, sorafenib, lenvatinib și tivozanib) pentru a bloca domeniul intracelular al VEGFR, și utilizarea unui anticorp monoclonal (bevacizumab), pentru a lega VEGF circulant și a preveni activarea VEGFR.

a. Sunitinib

În studiul de fază III care i-a stabilit eficacitatea în RCC, sunitinibul a fost administrat la o doză inițială de 50 mg zilnic, timp de patru săptămâni urmate de două săptămâni libere, în comparație cu interferonul alfa, pe un lot de 750 de pacienți cu RCC avansat cu celule clare cu prognostic bun sau intermediar, care nu primiseră terapie sistemică anterioară. Sunitinibul a demonstrat o ORR semnificativ mai mare (47 vs. 12%), PFS semnificativ mai lungă (mediană, 11 vs. 5 luni, HR 0,54), la fel și OS semnificativ ameliorată (mediana 26,4 vs. 21,8 luni, HR 0,82, IC 95% 0,67-1,00) (10). Cu toate acestea, studiile ulterioare de fază II și o analiză retrospectivă au arătat că o schemă de 50 mg zilnic, timp de două săptămâni urmate de o săptămână liberă, este mai bine tolerată, cu efecte secundare reduse, mai puține reduceri ale dozelor și eficacitate similară.

b. Pazopanib

Activitatea pazopanibului a fost inițial demonstrată într-un studiu clinic de fază III, care a înrolat 435 de pacienți randomizați între pazopanib și placebo, toți având RCC cu risc favorabil sau intermediar după criteriile MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Aproximativ jumătate dintre pacienți au fost netratați, iar jumătate au primit anterior terapie cu citokine. În comparație cu placebo, pazopanib a avut ca rezultat o creștere semnificativă a PFS (mediană 9 vs. 4 luni, HR pentru recurență 0,46, IC 95% 0,34-0,62), dar fără o îmbunătățire a OS (mediană, 23 vs. 21 de luni, HR 0,91, IC 95% 0,71-1,16). Cu toate acestea, lipsa de beneficiu de OS a fost probabil datorată ratei ridicate de crossover și utilizării altor tratamente după progresia bolii la pacienții din brațul cu placebo (11).

Pazopanib și sunitinib au fost comparate în două studii randomizate.

În unul dintre studii, 1.110 pacienți au fost randomizați între pazopanib și sunitinib. În comparație cu sunitinib, pazopanib a avut ca rezultat: nicio diferență în PFS (mediană, 8,4 vs. 9,5 luni, HR 1,05, IC 95% 0,90-1,22), nicio diferență în OS (mediană, 28,3 vs. 29,1 luni, HR 0,92, IC 95% 0,79-1,06), o rată de răspuns obiectivă semnificativ mai mare (31 vs. 25%) și o rată similară de întrerupere a medicamentului din cauza toxicității (24 vs. 20%), care a fost determinată în principal de hepatotoxicitate (6 vs. 1%) (12).

În studiul PISCES a fost comparată tolerabilitatea acestor două medicamente. Toți pacienții (n = 169) au fost repartizați aleatoriu la un tratament de 10 săptămâni de pazopanib sau sunitinib urmat de o perioadă de *wash-out* de două săptămâni. Pacienții au trecut apoi la agentul alternativ pentru încă 10 săptămâni. Principalele rezultate au fost următoarele: dintre pacienții care au completat chestionarele studiului, au primit cel puțin o doză de tratament în timpul fiecărei faze de studiu și nu au prezentat progresia bolii înainte de *crossover*, semnificativ mai mulți pacienți au preferat pazopanib în locul sunitinibului (70 vs. 22%); clinicienii au preferat, de asemenea, pazopanib (61%) comparativ cu sunitinib (22%); în general, pazopanibul a dus la o calitate a vieții semnificativ mai bună, cu mai puțină oboseală și mai puțină disgeuzie raportată în comparație cu sunitinib (13).

c. Axitinib

În general, axitinib este preferat față de sorafenib, pe baza rezultatelor a două studii randomizate, care au arătat o îmbunătățire (fie o tendință, fie semnificativă) în PFS și ORR. Cu toate acestea, axitinib nu a fost comparat direct cu pazopanib sau sunitinib ca terapie inițială sau cu cabozantinib ca terapie de linia a doua. Rolul axitinibului la pacienții netratați anterior cu RCC metastatic a fost evaluat într-un studiu randomizat multicentric, în care 288 de pacienți au fost randomizați între axitinib și sorafenib.

Tratamentul cu axitinib a dus la o tendință spre îmbunătățirea PFS (10 vs. 6,5 luni, HR 0,77, IC 95% 0,56-1,05) și o ORR mai mare (32 vs. 15%). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență de OS între axitinib și sorafenib (mediană, 21,7 vs. 23,3 luni, HR 0,995, IC 95% 0,31-1,36). În plus, terapia cu axitinib a fost asociată cu rate mai mari de toxicitate (14). De asemenea, pentru pacienții tratați anterior, avem datele din studiul de fază III AXIS, în care 723 de pacienți cu CCR au fost randomizați între axitinib și sorafenib. Tratamentul cu axitinib a dus la o îmbunătățire semnificativă a PFS comparativ cu sorafenib (mediană, 8 vs. 6 luni, HR 0,66, IC 95% 0,55-0,78). În plus, a existat o creștere semnificativă a ORR cu axitinib (23 vs. 12%), dar nu a existat nicio diferență semnificativă în OS (mediană, 20 vs. 19 luni, HR 0,96, IC 95% 0,80-1,17) (15).

d. Cabozantinib

Cabozantinib este un TKI care vizează VEGFR și inhibă genele MET și AXL, asociate cu un prognostic nefavorabil și dezvoltarea rezistenței la inhibarea VEGF.

Cabozantinib a fost comparat cu everolimus la pacienții tratați anterior și cu sunitinib la pacienții netratați anterior. În studiul de fază III METEOR, 658 de pacienți cu RCC avansat tratați anterior au fost randomizați între cabozantinib (60 mg/zi) sau everolimus. PFS a fost semnificativ mai lungă cu cabozantinib comparativ cu everolimus (mediană, 7,4 vs. 3,9 luni, HR 0,51, IC 95% 0,41-0,62), la fel și OS a fost ameliorată semnificativ cu cabozantinib (mediană, 21,4 vs. 17,1 luni, HR 0,70, IC 95% 0,58-0,85).

Toxicitatea la pacienții de pe brațul cu cabozantinib a fost semnificativă, 68% dintre pacienți având un eveniment advers de gradul 3 sau 4 (16). Cabozantinib a fost comparat cu sunitinib la pacienții netratați anterior cu RCC metastatic cu risc mediu sau ridicat în studiul CABOSUN. În acest studiu de fază II, 157 de pacienți au fost randomizați între cabozantinib și sunitinib, iar PFS a fost prelungită semnificativ cu cabozantinib (mediană, 8,6 vs. 5,3 luni, HR 0,48, IC 95% 0,31-0,74). ORR a fost semnificativ mai mare în cazul cabozantinibului (20 vs. 9%), iar OS a fost ameliorată cu cabozantinib comparativ cu sunitinib (mediană, 26,6 vs. 21,2 luni), dar diferența nu a fost semnificativă statistic (HR 0,80, IC 95% 0,53-1,21). Profilul de siguranță a fost similar cu sunitinib în acest studiu (17).

e. Lenvatinib plus everolimus

Într-un studiu de fază II, 153 de pacienți cu RCC cu celule clare avansat local, metastazat sau nerezecabil, care au primit anterior terapie antiangiogenică, au fost randomizați între lenvatinib (18 mg/zi) plus everolimus (5 mg/zi), lenvatinib (24 mg/zi) sau everolimus (10 mg/zi). PFS, obiectivul primar, a fost prelungită semnificativ cu combinația versus everolimus (mediană, 14,6 vs. 5,5 luni, HR 0,40, IC 95% 0,24-0,68) și a tins spre ameliorare față de lenvatinib (mediană, 7,4 luni, HR 0,66, IC 95% 0,39-1,10). OS a fost prelungită și pentru combinație versus everolimus, deși diferența nu a fost semnificativă statistic (mediană, 25,5 vs. 15,4 luni, HR 0,55, IC 95% 0,30-1,01). Combinația lenvatinib plus everolimus a fost aprobată de FDA în 2016 ca terapie pentru pacienții care au primit anterior terapie antiangiogenică, dar nu a fost comparată în studii randomizate cu nivolumab, cabozantinib sau axitinib (18).

f. Tivozanib

Tivozanib, un inhibitor selectiv al VEGFR, este activ la pacienții care au progresat pe două sau mai multe terapii sistemice (inclusiv cel puțin un inhibitor anterior al VEGFR). Tivozanib este o opțiune disponibilă pentru pacienții care au progresat atât pe imunoterapie, cât și cu un inhibitor VEGFR, fie ca agenți unici, fie în combinație. Într-un studiu de fază III (TIVO-3), tivozanib a îmbunătățit PFS, dar nu și OS, la pacienții cu CCR refractar la tratament, inclusiv la cei care au primit anterior terapie cu inhibitori VEGF, fie singuri, fie în combinație cu imunoterapie.

Într-un studiu deschis de fază III (TIVO-1), 517 pacienți cu RCC metastatic, care nu au fost tratați anterior sau au progresat sub chimioterapie sau imunoterapie anterioară (dar nu cu inhibitori VEGFR sau mTOR) au fost

randomizați între tivozanib și sorafenib. Tivozanib a îmbunătățit PFS pe lotul ITT (mediană 12 vs. 9 luni, HR 0,80, IC 95% 0,64-0,99), dar nu și la cei cu progresie a bolii după chimioterapie anterioară sau imunoterapie (mediană 12 vs. 9 luni, HR 0,88 95% CI 0,59-1,31). În plus, tivozanib nu a îmbunătățit OS, mai degrabă s-a demonstrat o tendință de supraviețuire mai lungă la cei tratați cu sorafenib (mediană de 29 de luni fiecare, HR 1,25, IC 95% 0,95-1,62). Lipsa avantajului de OS pentru tivozanib a fost atribuită crossover-ului, majoritatea pacienților care au progresat cu sorafenib fiind tratați ulterior cu tivozanib, în timp ce mulți dintre pacienții tratați inițial cu tivozanib nu au primit niciun tratament ulterior după progresia bolii (19).

Într-un alt studiu de fază III (TIVO-3), 350 de pacienți cu RCC metastatic refractar la cel puțin două terapii anterioare, incluzând cel puțin un inhibitor VEGFR anterior (de exemplu, cel puțin doi inhibitori VEGFR, un VEGFR inhibitor plus imunoterapie sau inhibitor VEGFR plus altă terapie) au fost randomizați între tivozanib și sorafenib. După o urmărire mediană de 19 luni, comparativ cu sorafenib, tivozanib a îmbunătățit PFS (mediană 6 vs. 4 luni, HR 0,73, IC 95% 0,56-0,94), dar nu și OS (mediană 16 vs. 19 luni, HR 0,97, IC 95% 0,75-1,24) (20).

g. Sorafenib

Sorafenib este limitat în principal la utilizarea ca agent de linie ulterioară, deoarece la pacienți netratați anterior, în comparație cu interferonul alfa-2a, într-un studiu de fază II, nu a existat o ameliorare a PFS. La pacienții tratați anterior, în studiul TARGET de fază III, 903 pacienți cu CCR avansat, care progresaseră în ciuda terapiei cu citokine, au fost randomizați între sorafenib și placebo. PFS mediană a fost semnificativ mai lungă la cei care au primit sorafenib comparativ cu placebo (5,5 vs. 2,8 luni, HR 0,44, IC 95% 0,35-0,55), dar OS nu a fost prelungită semnificativ (mediană, 17,8 vs. 15,2 luni, HR 0,88, IC 95% 0,74-1,04) (21).

h. Bevacizumab plus interferon alfa

Două studii de fază III au demonstrat ameliorarea PFS cu adăugarea de bevacizumab la interferon alfa (fie interferon alfa-2a, fie interferon alfa-2b). Cu toate acestea, nu există studii care să compare bevacizumab plus interferon alfa cu bevacizumab singur. În studiul AVOREN, 649 de pacienți netratați anterior au fost randomizați între interferon alfa-2a plus bevacizumab sau placebo. Interferonul alfa-2a plus bevacizumab a îmbunătățit PFS în comparație cu interferonul alfa-2a plus placebo (mediană, 10,2 vs. 5,5 luni, HR 0,63, IC 95% 0,45-0,72) și a existat o tendință spre îmbunătățirea OS (supraviețuirea mediană, 23,3 vs. 21,3 luni, HR 0,86, IC 95% 0,72-1,04) (22).

În studiul CALGB 90206, 732 de pacienți netratați anterior, cu RCC metastatic, au fost randomizați între interferon alfa-2b plus bevacizumab vs. interferon alfa-2b plus placebo. Tratamentul cu bevacizumab plus interferon alfa-2b a avut ca rezultat îmbunătățirea PFS (mediană, 8,5 vs. 5,2 luni, HR 0,71, IC 95% 0,61-0,83) și o tendință spre îmbunătățirea OS (mediană, 18,3 față de 17,4 luni) (23). Utilizarea acestei combinații a fost subminată de toxicitatea

specifică interferonului, de administrarea parenterală și, mai nou, de disponibilitatea pe piață a interferonului.

B. Inhibitorii mTOR

Inhibitorii mTOR au un rol limitat ca agenți unici în CCR avansat. Principala lor utilitate poate fi la pacienții a căror boală este refractară la tratamentul inițial cu TKI antiVEGF și/sau acei pacienți ale căror tumori au mutații în calea PI3K. Cu excepția acestui lucru, utilizarea lor este actual indicată începând cu terapia de linia a treia, la pacienții a căror boală a progresat cel puțin pe combinația de imunoterapie și cabozantinib.

a. Temsirolimus

Într-un studiu de fază III de înregistrare, 626 de pacienți netratați anterior, din grupul de prognostic nefavorabil, au fost randomizați între temsirolimus, temsirolimus plus interferon alfa-2a sau interferon alfa-2a în monoterapie. Temsirolimus a prelungit semnificativ OS mediană comparativ cu interferonul alfa-2a ca agent unic (10,9 vs. 7,3 luni, HR 0,73, IÎ 95% 0,58-0,92). Nu a existat niciun beneficiu suplimentar în combinarea temsirolimusului cu interferonul alfa-2a (24).

În studiul INTORSECT, care a inclus 512 pacienți care au progresat sub sunitinib, temsirolimus a fost mai puțin activ decât sorafenib în termeni de OS (mediană, 12,3 vs. 16,6 luni, HR 1,31, IC 95% 1,05-1,63) (25). În studiul de fază II BEST, la pacienții care nu primiseră anterior terapie țintită, temsirolimus plus bevacizumab sau sorafenib au avut un beneficiu terapeutic mai redus decât bevacizumab singur sau combinația de bevacizumab plus sorafenib.

b. Everolimus

În studiul RECORD-3, everolimus a fost inferior sunitinibului ca terapie de primă linie. În acest studiu, 471 de pacienți netratați anterior au fost randomizați între everolimus și sunitinib, iar PFS a fost inferioară cu everolimus (7,9 vs. 10,7 luni, HR 1,4, IC 95% 1,2-1,8). În general, PFS după crossover pe sunitinib după everolimus a fost inferioară sunitinibului urmat de everolimus (21,1 față de 25,8 luni) (26). La fel, în studiile de fază III la pacienții tratați anterior, everolimus a fost inferior atât nivolumabului, cât și cabozantinibului.

5. Chimioterapia și terapia hormonală

Atât chimioterapia, cât și agenții progestativi, au avut doar activitate foarte limitată în studiile istorice dinaintea terapiei moleculare țintite și imunoterapiei. Actual, rolul lor se limitează la utilizarea chimioterapiei pe bază de platină la pacienții cu carcinoame de ducte colectoare și carcinoame medulare renale.

6. Chirurgia

Majoritatea pacienților cu RCC în stadiul IV au boală nerezekabilă și necesită terapie sistemică. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală poate avea un rol în gestionarea unor pacienți.

a. Nefrectomia radicală

Pentru un subgrup de pacienți, la care singura dovadă a bolii avansate este invazia directă a glandei suprarenale ipsilaterale, o nefrectomie radicală care include suprarenalectomia este potențial curativă.

b. Nefrectomia citoreductivă

Rezecția tumorii primare (nefrectomie citoreductivă sau *debulking*) poate fi indicată înainte de inițierea terapiei sistemice la pacienți selectați (de exemplu, IP bun, posibilitate de *debulking* de peste 75%, fără boală metastatică simptomatică. Rolul nefrectomiei citoreductive la pacienții tratați cu terapie moleculară țintită este mai puțin promițător, însă.

În studiul CARMENA, 450 de pacienți au fost randomizați între nefrectomie urmată de sunitinib sau sunitinib singur. Toți pacienții au avut RCC metastatic cu risc intermediar sau nefavorabil. Cu o urmărire mediană de 51 de luni și 326 de decese observate, rezultatele cu sunitinib singur au îndeplinit criteriile prestabilite de non-inferioritate comparativ cu cele cu nefrectomie urmate de sunitinib (supraviețuirea mediană generală de 18,4 luni cu sunitinib vs. 13,9 luni cu intervenția chirurgicală urmată de terapia țintită, HR 0,89, IC 95% 0,71-1,10) (27).

Un al doilea studiu, SURTIME, a fost încheiat prematur din cauza înrolării slabe după recrutarea a doar 99 de pacienți, majoritatea cu risc intermediar MSKCC. În acest studiu, în comparație cu nefrectomia inițială, mai mulți pacienți au primit sunitinib dacă au suferit nefrectomie amânată (după trei cicluri de sunitinib), iar OS a fost mai bună după nefrectomia amânată decât nefrectomia inițială (32 vs. 15 luni) (28).

În mare parte pe baza rezultatelor acestor două studii, ghidul actualizat al EAU a emis o recomandare de a evita nefrectomia citoreductivă pentru pacienții cu risc nefavorabil și intermediar MSKCC (cu doi factori de risc), care necesită terapie sistemică cu agenți antiangiogenici. Pacienții cu risc intermediar MSKCC care obțin beneficii susținute pe termen lung și/sau au restant metastatic minimă după terapia cu VEGFR-TKI, pot fi luați în considerare pentru nefrectomie amânată. O analiză ulterioară a studiului CARMENA a arătat că nefrectomia citoreductivă ar putea fi benefică pentru pacienții cu un singur factor de risc IMDC.

c. Metastazectomia

Rezecția chirurgicală a unui număr limitat de metastaze este o opțiune rezonabilă pentru pacienții atent selectați. Acest lucru se face ocazional, în asociere cu o nefrectomie radicală, dar poate, de asemenea, să fie efectuat pentru o recidivă după intervenția chirurgicală. În plus, intervenția chirurgicală este uneori efectuată pentru a rezeca boala reziduală la pacienții care au avut un răspuns major, dar mai puțin decât complet, la imunoterapia sistemică.

7. Radioterapia (RT)

Deși RCC a fost caracterizat ca tumoră radiorezistentă, RT convențională și stereotactică este frecvent utilă pentru tratarea unui număr limitat de metastaze.

Exemple de situații în care RT este utilă includ: metastaze osoase simptomatice, metastaze cerebrale sau recidive locale simptomatice. RT a fost utilizată istoric în situație adjuvantă după nefrectomie la pacienții cu risc crescut de recurență locală, dar rolul său în această situație rămâne nedovedit.

REZUMAT

Boală localizată

Pentru pacienții cu RCC localizat se recomandă chirurgia ca tratament primar. Nefrectomia radicală este cea mai utilizată abordare și rămâne procedura preferată atunci când există dovezi ale invaziei în suprarenală, venă renală sau grăsime perinefrică. Nefrectomia parțială (fie deschisă, fie laparoscopică) este o alternativă pentru tumorile mai mici și este deosebit de valoroasă la pacienții cu leziuni bilaterale sau multiple, la cei cu sindroame genetice la care există un risc crescut de apariție a unei tumori primare suplimentare ulterioare și a celor cu funcție renală afectată.

Pentru pacienții în vârstă și cei cu comorbidități semnificative, tehnicile ablativă (crioablare, ablația prin radiofrecvență) sunt o alternativă. Supravegherea activă poate fi o opțiune pentru pacienții cu leziuni asimptomatice mici.

RCC cu celule clare avansat sau metastatic

Terapia sistemică este inițiată imediat la majoritatea pacienților cu încărcătură tumorală substanțială. Supravegherea activă poate fi oferită pacienților asimptomatici cu boală cu risc favorabil și cu volum tumoral limitat, pentru a determina ritmul de progresie a bolii. Studiile clinice sunt încurajate, dacă sunt disponibile.

Opțiunile preferate pentru regimurile combinate pe bază de imunoterapie includ nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab plus axitinib, nivolumab plus cabozantinib și lenvatinib plus pembrolizumab. Alte opțiuni disponibile includ avelumab plus axitinib. Pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru combinații bazate pe imunoterapie, trebuie oferită terapie antiangiogenică cu inhibitori ai VEGF.

A. Pacienți cu risc favorabil IMDC

Decizia de a trata pacienții cu boală cu risc favorabil ia în considerare mai mulți factori, inclusiv rata de creștere, localizarea tumorii (de exemplu, apropierea de organe vitale cu potențial de deteriorare) și simptomatologia.

a. Volum tumoral limitat

Pentru pacienții asimptomatici, ar fi de preferat o supraveghere activă atentă, cu inițierea terapiei sistemice la apariția unor leziuni noi, creșterea accelerată a leziunilor existente sau apariția simptomelor. Pentru pacienții care doresc o abordare mai agresivă, opțiunile includ monoterapia cu un TKI antiangiogenic (iar agenții preferați sunt sunitinib sau pazopanib) sau imunoterapia cu pembrolizumab sau nivolumab, dar această ultimă opțiune nu este încă înregistrată.

b. Volum tumoral semnificativ

Tratamentul este indicat pentru cei cu boală cu risc favorabil care au o încărcătură tumorală mai substanțială, sunt asimptomatici și/sau au o boală progresivă rapidă. În general, sunt preferate combinațiile pe bază de imunoterapie - pembrolizumab plus axitinib, nivolumab plus cabozantinib sau lenvatinib plus pembrolizumab.

B. Pacienții cu risc intermediar și nefavorabil IMDC

Alegerea terapiei este determinată în primul rând de prezența simptomelor sau a riscului vital și de caracteristicile clinice ale pacientului.

a. Pacienți cu simptome semnificative sau prezența riscului vital

Preferate ar fi lenvatinib plus pembrolizumab sau nivolumab plus cabozantinib, mai degrabă decât alți agenți disponibili, din cauza ORR ridicate ale acestor combinații - lenvatinib plus pembrolizumab (70%) și nivolumab plus cabozantinib (56%) - comparativ cu alte scheme de tratament.

b. Pacienți fără simptome semnificative

Opțiunile includ combinații de imunoterapie plus inhibitori VEGFR (de exemplu, nivolumab plus cabozantinib, pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab) sau imunoterapie combinată cu nivolumab plus ipilimumab. Pentru pacienții cu IP bun, oricare dintre aceste tratamente reprezintă opțiuni rezonabile. Toate aceste combinații sunt eficiente și îmbunătățesc OS (comparativ cu sunitinib) în studii randomizate de fază III.

Cu toate acestea, în absența unor comparații directe între aceste combinații și în lipsa urmăririi pe termen lung a acestor studii, alegerea terapiei se bazează pe profilurile de toxicitate, indicele de performanță al pacientului, vârsta, comorbiditățile și preferințele acestuia (inclusiv calitatea vieții), precum și dorința acestuia pentru un interval fără tratament, care a fost observată în primul rând cu nivolumab plus ipilimumab. ■

Bibliografie

1. Choueiri TK, Tomczak P, et al; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):683-694
2. Ravaud A, Motzer RJ, et al.; S-TRAC Investigators. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375(23):2246-2254
3. Haas NB, Manola J, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):2008-16
4. Albiges L, Tannir NM, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020 Nov;5(6):e001079
5. Motzer RJ, Escudier B, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020 Sep 15;126(18):4156-4167
6. Powles T, Plimack ER, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1563-1573
7. Choueiri TK, Powles T, et al.; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):829-841

8. Motzer R, Alekseev B, et al; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300
9. Choueiri TK, Motzer RJ, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1030-1039
10. Motzer RJ, Hutson TE, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90
11. Sternberg CN, Davis ID, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8
12. Motzer RJ, Hutson TE, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31
13. Escudier B, Porta C, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412-8
14. Hutson TE, Lesovoy V, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1287-94
15. Motzer RJ, Escudier B, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):552-62. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7
16. Choueiri TK, Escudier B, et al; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):917-927
17. Choueiri TK, Halabi S, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591-597
18. Motzer RJ, Hutson TE, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1473-1482
19. Motzer RJ, Nosov D, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20;31(30):3791-9
20. Pal SK, Escudier BJ, et al. Final Overall Survival Results from a Phase 3 Study to Compare Tivozanib to Sorafenib as Third- or Fourth-line Therapy in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2020 Dec;78(6):783-785
21. Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3312-8
22. Escudier B, Pluzanska A, et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11
23. Rini BI, Halabi S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2137-43
24. Hudes G, Carducci M, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81
25. Hutson TE, Escudier B, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):760-7
26. Knox JJ, Barrios CH, et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1339-1345
27. Méjean A, Ravaud A, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):417-427
28. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):164-170

Actualități în imunoterapia antineoplazică

Dr. Radu Dragomir, Conf. dr. Șerban Negru

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara
Oncohelp Medical Center, Timișoara

istoria utilizării imunoterapiei ca strategie în combaterea patologiei umane datează încă de la sfârșitul secolului al XVIII-lea, când, în anul 1796, Edward Jenner descoperă vaccinul împotriva variolei, boală infecțioasă cu o rată ridicată a mortalității în special în rândul copiilor, ulterior declarată de OMS (Organizația Mondială a Sănătății) ca fiind eradicată în anul 1977 (1). În anul 1863, Rudolf Virchow observă legătura dintre tumori și inflamație, evidențiind prezența numeroasă a leucocitelor care marchează tumorile maligne (2), iar în anul 1891, William Coley administrează pentru prima dată microorganisme streptococice unui pacient diagnosticat cu osteosarcom inoperabil, cauzând erizipel și având ca rezultat final stimularea sistemului imun și regresia tumorală, astfel fiind documentat primul succes al imunoterapiei în tratamentul cancerului (3).

„Toxina Coley” a fost utilizată în tratarea a peste 1.000 de pacienți oncologici, înregistrându-se remisiuni complete în mai multe tipuri de cancer, cum ar fi sarcomul, limfomul și carcinomul testicular. Cu toate acestea, lipsa cunoașterii mecanismelor de acțiune și expunerea pacienților la infecțiile provocate de bacteriile conținute în amestecul terapeutic au cauzat reducerea graduală a utilizării tratamentului de comunitate oncologică, aceasta preferând abordarea chirurgicală și radioterapeutică de la începutul secolului al XX-lea. Cu timpul, imunologia modernă a dovedit principiile lui Coley ca fiind corecte, motiv pentru care acestuia i s-a atribuit titlul de „părinte al imunoterapiei” (3,4).

ROLUL SISTEMULUI IMUN ÎN EVOLUȚIA CANCERULUI

Sistemul imun joacă un rol esențial în modularea evoluției tumorii maligne. Componentele acestuia infiltrează micromediul tumoral, recunoscând antigenele ce iau naștere în urma acumulării mutațiilor ADN-ului celular. Supresia tumorală este provocată fie prin acțiunea directă a sistemului imun înăscut, compus din celule NK, eozinofile, bazofile și celule fagocitare, fie prin activarea ulterioară a sistemului imun adaptativ, care implică limfocitele, pe de o parte limfocitele B, efectorii imunității umorale (prin producerea de anticorpi), iar pe de altă parte limfocitele T, implicate în răspunsul mediat celular.

Totuși, modificările genetice care au loc în interiorul celulei maligne, cât și relația cu micromediul tumoral, îi conferă acesteia capacitatea de a reduce răspunsul imun

și chiar de a-l dezactiva complet, prin mecanisme cum ar fi prezentarea defectuoasă de antigen sau recrutarea populațiilor celulare imunosupresive. Evadarea celulei tumorale de sub supravegherea imună este una dintre cele mai importante căi de dezvoltare și de metastazare a cancerului, iar înțelegerea mecanismelor care stau la baza acestei evadări este de o importanță crucială pentru abordarea terapeutică (5).

IMUNOTERAPIA, „DESCOPERIREA ANULUI 2013”

Imunoterapia și-a dovedit eficacitatea atât în studiile in vitro, cât și în studiile in vivo și a fost declarată în 2013 „Breakthrough of the Year” de revista *Science* datorită prevalenței și succesului ei în trialurile clinice din ultima perioadă (6,7). Mai mult decât atât, până la momentul actual, Food and Drug Administration (FDA) a aprobat utilizarea unui număr impresionant de terapii imune în cancer, diversitatea fiind evidențiată de mecanismele specifice de acțiune, permițând astfel categorisirea lor în: imunomodulatoare, terapii țintite bazate pe anticorpi, terapii celulare adoptive, vaccinuri antineoplazice și terapii virale oncolitice (8).

Inhibitorii punctelor de control imun (ICI), o subcategorie a imunomodulatoarelor, atrag o atenție sporită datorită succesului înregistrat, având indicații terapeutice în cel puțin 19 tipuri de cancer, cât și în condiții „tumor-agnostic” (ex.: pembrolizumab în tumorile cu instabilitate microsatelitară înaltă) (9,10). Cu toate acestea, doar o parte minoritară a populației oncologice beneficiază de pe urma administrării ICI, rata de răspuns fiind cuprinsă între 10 și 30% (11), ceea ce pune în evidență nevoia cercetării continue pentru înțelegerea biologiei punctelor de control imun, având ca scop dezvoltarea de noi tratamente imune, cât și îmbunătățirea protocoalelor clinice ale actualelor terapii.

UN NOU ACTOR PE SCENA IMUNO-ONCOLOGIEI

Dacă până la sfârșitul anului 2020 arsenalul terapeutic al ICI număra un anticorp anti CTLA-4 și șase anticorpi anti PD-1/PD-L1 (8,12), anul 2021 introduce o nouă „armă”, un anticorp monoclonal anti-PD-1, dostarlimab-gxly (Jemperly®) (13).

FDA a aprobat medicamentul în regim accelerat în luna aprilie, cu indicație pentru cancerul endometrial

recurent sau avansat, cu deficiență de reparare a ADN-ului (dMMR), care a progresat în timpul sau după tratamentul cu un regim bazat pe derivați de platină, urmând ca agenția americană să extindă indicația pentru toate cancerurile solide avansate sau recurente care prezintă dMMR, în condițiile în care nu există alternative terapeutice care să ofere un rezultat satisfăcător.

Aceste indicații vin pe baza rezultatelor trialului GARNET, care a inclus 209 pacienți. În urma analizei rezultatelor, a fost observată o rată a răspunsului obiectiv (ORR) de 41,6% în cadrul neoplasmelor endometriale și tumorilor solide cu dMMR, iar rata de răspuns complet (CR) a fost de 9,1%. Durata medie a răspunsului a fost de 34,7 luni. Pentru 95% dintre pacienții care au răspuns la tratament, durata răspunsului a fost de 6 luni sau mai mult, potrivit unui comunicat de presă al producătorului.

Medicamentul a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă de 500 mg la fiecare 3 săptămâni în patru doze, urmată de 1.000 mg o dată la 6 săptămâni, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. În ceea ce privește efectele adverse raportate, cele mai comune au fost fatigabilitatea, astenia, anemia, diareea și greața, alături de efectele specifice celorlalți anticorpi anti-PD-1/PD-L1 (13).

FDA a aprobat, de asemenea, panelul VENTANA MMR RxDx ca metodă de diagnosticare pentru selecția pacienților cu tumori solide dMMR pentru tratamentul cu dostarlimab-gxly (13).

„DREAM TEAM” DE CURSĂ LUNGĂ

Momentul în care combinația ipilimumab (Yervoy®)-nivolumab (Opdivo®) a fost aprobată de FDA în 2015 pentru tratamentul melanomului avansat a marcat un reper în tratamentul cancerului. A durat doar cinci ani între startul testării clinice și aprobarea celor două medicamente în tandem.

Trialul care a dus la înregistrarea combinației ipilimumab-nivolumab a înrolat 945 de pacienți cu melanom inoperabil, în stadiul III sau IV, netratat anterior. Pacienții au fost selectați să primească trei variante de tratament: ipilimumab, nivolumab monoterapie sau ambele administrate împreună.

Conform ultimelor date prezentate în iunie 2021 la congresul ASCO (American Society of Clinical Oncology), după 6,5 ani de urmărire a pacienților, 23% dintre cei care au primit ipilimumab, 42% dintre cei care au primit nivolumab și 49% dintre cei care au primit combinația ipilimumab – nivolumab erau încă în viață, iar supraviețuirea mediană corespunzătoare celor trei brațe este de 19,9 luni, 36,9 luni, respectiv 72 luni, cu efecte adverse raportate de cel puțin două ori mai frecvent în cazul tratamentului dual (14). Aceste rezultate evidențiază potențialul formidabil pe care îl dovedește imunoterapia, cel puțin în tratamentul melanomului, luând în considerare supraviețuirea mediană de sub 10 luni obținută în urma administrării chimioterapiei standard din urmă cu 10 ani (15).

SCHIMBARE DE PARADIGMĂ ÎN TRATAMENTUL NEOPLASMULUI MAMAR INCIPIENT TRIPLU-NEGATIV

Cancerul mamar triplu-negativ reprezintă o patologie care se dezvoltă independent de calea de semnalizare hormonală sau a receptorului HER2, iar în comparație cu celelalte subtipuri, acesta prezintă un comportament mult mai agresiv, având un risc crescut de recidivă și o durată a supraviețuirii mai scurtă (16), motiv pentru care este nevoie de ajustări în abordarea lui.

În anul 2019 a fost aprobată de FDA, pentru prima dată, utilizarea unui reprezentant al inhibitorilor punctelor de control imun, atezolizumab (Tecentriq®), în combinație cu chimioterapia, pentru tratamentul cancerului mamar metastatic PD-L1 pozitiv, lărgind aria posibilităților terapeutice în acest subtip agresiv de cancer. Un an mai târziu, a venit rândul pembrolizumabului (Keytruda®) de a juca un rol în tratamentul bolii local-avansate inoperabile sau metastatice PD-L1 pozitive (17), însă anul 2021 marchează un nou început pentru imunoterapie în cancerul mamar în fază incipientă.

FDA a aprobat pembrolizumab pentru tratamentul neoadjuvant al pacientelor diagnosticate cu neoplasm mamar netratat anterior, cu risc crescut de recidivă, în stadiu II sau III, triplu negativ, în combinație cu chimioterapia (carboplatin și paclitaxel, urmate de epirubicină/doxorubicină și ciclofosfamidă), continuat apoi ca tratament adjuvant în monoterapie, postoperator. Decizia de aprobare vine pe baza rezultatelor trialului de fază 3 KEYNOTE-522, care au arătat că supraviețuirea fără evenimente nedorite (EFS) a fost crescută în lotul care a primit combinația imunoterapie – chimioterapie, la o urmărire mediană de 39 de luni (18).

VIITORUL (APROPIAT) AL INHIBITORILOR PUNCTELOR DE CONTROL IMUN

Căutarea unei terapii sigure și eficiente pentru pacienții cu cancer renal rezecat cu risc crescut de recurență pare să fi făcut un mare pas în direcția corectă, după o perioadă îndelungată de timp în care abordarea tratamentului adjuvant a fost controversată. Speranțele mari au fost generate de rezultatele studiului randomizat de fază 3, KEYNOTE-564, care arată că monoterapia cu pembrolizumab după nefrectomie a fost asociată cu o supraviețuire fără semne de boală (DFS) semnificativ mai lungă decât placebo (77,3% vs. 68,1%), după o urmărire mediană de 24 de luni.

Rezultatele vin după o analiză intermediară a studiului care a inclus 994 de pacienți diagnosticați cu carcinom renal cu celule clare, cu risc înalt de recurență. În grupul cu pembrolizumab, procentul estimat al pacienților în viață la 24 de luni a fost de 96,6%, comparativ cu 93,5% în grupul placebo (risc de deces [HR] fiind de 0,54) (19). În consecință, pembrolizumab beneficiază de revizuire prioritară de FDA pentru aprobarea terapiei adjuvante în anumite condiții (20).

Multe tendințe recente implică combinarea ICI cu o varietate de alte medicamente și metode. Unele exemple

inclus combinarea ICI cu tehnici convenționale precum chimioterapie, agoniști ai sistemului imun, vaccinuri tumorale, medicamente anti-angiogene și imunoterapie celulară. În ceea ce privește combinarea ICI între ele, această abordare s-a dovedit deja a fi eficientă, așa cum este menționat mai sus în studiul care a comparat ipilimumab-nivolumab versus cele două în monoterapie pentru tratamentul melanomului metastatic, inclusiv în cazurile cu metastaze cerebrale (21). Cu toate acestea, pacienții diagnosticați cu melanom în stadiu avansat pot avea în curând o nouă opțiune de tratament care implică două ICI.

În trialul de fază III RELATIVITY-047, rezultatele interimare prezentate la ASCO 2021 arată că terapia duală cu nivolumab și un nou medicament numit relatlimab – care vizează o proteină codificată de gena LAG-3 – sunt promițătoare, cu eficacitate ridicată și efecte adverse similare cu cele observate în alte asocieri de imunoterapie, dar mai puțin frecvente. Combinația a fost testată ca tratament de primă linie în cadrul studiului care a inclus peste 700 de pacienți diagnosticați cu melanom nerezecabil sau metastatic netratat anterior, iar cei care au primit imunoterapia în formă asociată au avut o supraviețuire fără progresie a bolii de aproximativ 10 luni, semnificativ mai bună comparativ cu supraviețuirea de 4,6 luni a pacienților care au primit nivolumab în monoterapie. Interesant este faptul că prelungirea supraviețuirii fără progresie a fost independentă de expresia proteinelor LAG-3 și PD-L1, cu mențiunea că pentru grupul LAG-3 pozitiv tendința de îmbunătățire a supraviețuirii a fost mai pregnantă (22).

Relatlimab reprezintă doar vârful unui iceberg când vine vorba despre țintirea LAG-3, o multitudine de alte potențiale terapii fiind de fapt în diverse stadii ale trialurilor clinice, iar imaginea de ansamblu în ceea ce privește ICI ne arată posibilitățile din ce în ce mai numeroase de care vom dispune pentru tratarea cancerului, fie că ne referim la stadii avansate sau incipiente, sub forma asocierii sau a monoterapiei.

PROVOCĂRI ACTUALE ALE TERAPIEI CELULARE CAR-T

Arsenalul terapeutic pentru patologii hematologice maligne s-a schimbat fundamental în urma aprobării recente a terapiilor celulare CAR-T (chimeric antigen receptor – T cell), extrem de eficiente. În Statele Unite, utilizarea a două terapii celulare CAR-T a fost aprobată în anul acesta de FDA, tisagenlecleucel (Kymriah®) pentru leucemie limfoblastică acută la copii și adulți tineri, de asemenea și pentru subtipul limfomului difuz cu celule B mari pentru adulți și axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) pentru limfomul difuz cu celule B mari (23,24).

Celulele CAR-T sunt celule T autologe izolate prin leucaferază, modificate genetic prin manipularea unor fragmente de anticorpi pentru a genera un receptor capabil să recunoască antigene specifice exprimate de celulele tumorale. Acestea sunt reinfuzate pacienților pentru a stimula supravegherea imună și pentru a induce distrucția celulelor maligne ținând prin secreția de perforină și granzime, dar și pentru a activa moartea celulară programată (25).

Cu toate că eficacitatea terapiilor celulare CAR-T a fost demonstrată în cadrul trialurilor clinice, datele din practica uzuală arată toxicități severe asociate cu aceste tratamente, cele mai comune dintre aceste toxicități fiind sindromul de eliberare a citokinelor („furtuna citokinică”) și sindromul de neurotoxicitate asociat celulei efectoare imune (26). În anumite cazuri, aceste toxicități reprezintă cauza lipsei de complianță la tratament a pacienților, motiv pentru care subiectul a fost abordat la ASCO 2021, punându-se accent pe selecția pacientului și managementul toxicității.

ROLUL MICROBIOMULUI INTESTINAL ÎN RĂSPUNSUL LA IMUNOTERAPIE

Este cunoscut faptul că organismul uman are în componența sa un număr mai mare de bacterii decât celule proprii. Putem spune despre acestea că prezintă o colaborare complexă și simbiotică cu celulele organismului gazdă, interacționând constant. În cadrul ecosistemului corpului uman, specii bacteriene diferite colonizează arii distincte, dar abundența și funcțiile lor sunt influențate de numeroși factori exogeni și endogeni, iar investigațiile în acest sens au scos la suprafață impactul pe care microbiomul îl are asupra sănătății, dar și asupra patologiei umane.

Cu toate că până în momentul de față nu s-a putut caracteriza un microbiom „sănătos”, au putut fi asociate anumite compoziții microbiene cu diferite stări patologice, folosind tehnici moderne de secvențiere. Acest lucru a dus mai departe la cercetarea rolului pe care flora microbiană comensală îl exercită inclusiv în evoluția cancerului (27-29), iar un studiu prezentat anul acesta la ASCO a încercat să scoată în evidență modul în care răspunsul la imunoterapia cancerului ar putea fi influențat de modificările din compoziția microbiomului intestinal (30).

Un total de 94 de pacienți cu melanom, cancer pulmonar, renal sau urotelial în stadiu metastatic, care au fost tratați cu imunoterapie bazată pe ICI, au fost înrolați în studiu. Au fost obținute probe de scaun de la fiecare pacient înainte de tratament și a fost identificată compoziția lor microbiană, cu scopul de a o corela ulterior cu răspunsul la terapie.

Nu a fost găsită o diferență clară între compoziția microbiană a celor care au răspuns față de a celor care nu au răspuns, cel puțin atunci când s-au luat în considerare toate tipurile de cancer. În schimb, au fost observate două tendințe. În primul rând, un număr mic de pacienți ale căror tumori nu au prezentat răspuns au avut o compoziție microbiană asemănătoare comparativ cu cei care au răspuns. În al doilea rând, atunci când analiza s-a făcut pe tipul de cancer, pare să existe o corelație între compoziția microbiomului și răspunsul la tratament.

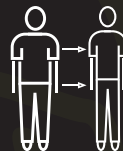
Ulterior, pentru a afla dacă această corelație este mai mult decât o coincidență, aceeași echipă de la Memorial Sloan Kettering Cancer Center a cercetat același fenomen la șoareci, rezultatul fiind foarte asemănător. Bineînțeles, este nevoie de un studiu mult mai reprezentativ pentru a confirma aceste rezultate.

CONCLUZII

Există la ora actuală foarte multe strategii terapeutice pentru tratamentul cancerului: chirurgia, radioterapia, chimioterapia, hormonoterapia, terapia țintită și imunoterapia. Dintre toate, imunoterapia reprezintă cel mai recent tip de abordare. Așa cum am văzut, rezultatele trialurilor clinice scot în evidență potențialul imunoterapiei, oferind personalului medical, dar mai ales pacientului oncologic, o paletă largă de resurse suplimentare. În același timp, biologia cancerului devine mai clară, ca rezultat al avansării biotehnologice, iar ideea distrugerii tumorale prin reactivarea propriului sistem imun devine tot mai plauzibilă pe zi ce trece. ■

Bibliografie

- Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(1):21-25. doi:10.1080/08998280.2005.11928028
- Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI--Atheromatous affection of arteries. 1858. *Nutr Rev*. 1989 Jan;47(1):23-5. doi: 10.1111/j.1753-4887.1989.tb02747.x. PMID: 2649802
- McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154-158
- Decker WK, Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009 Aug;20(4):271-81. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.07.004. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19656718
- Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020 Aug;17(8):807-821. doi: 10.1038/s41423-020-0488-6. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32612154; PMCID: PMC7395159
- Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science*. 2013 Dec 20;342(6165):1432-3. doi: 10.1126/science.342.6165.1432. PMID: 24357284
- Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. 2015 Sep;125(9):3335-7. doi: 10.1172/JCI8371. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26325031; PMCID: PMC4588312
- Akkin S, Varan G, Bilensoy E. A Review on Cancer Immunotherapy and Applications of Nanotechnology to Chemimmunotherapy of Different Cancers. *Molecules*. 2021;26(11):3382. Published 2021 Jun 3. doi:10.3390/molecules26113382
- Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *AAPS J*. 2021 Mar 7;23(2):39. doi: 10.1208/s12248-021-00574-0. PMID: 33677681; PMCID: PMC7937597
- He, X., Xu, C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res* 30, 660-669 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0343-4>
- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018 Mar 23;359(6382):1350-1355. doi: 10.1126/science.aar4060. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29567705; PMCID: PMC7391259
- Rangarirai Makuku, Neda Khalili, Sepideh Razi, Mahsa Keshavarz-Fathi, Nima Rezaei, „Current and Future Perspectives of PD-1/PDL-1 Blockade in Cancer Immunotherapy”, *Journal of Immunology Research*, vol. 2021, Article ID 6661406, 15 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6661406>
- <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dostarlimab-gxly-dmmr-advanced-solid-tumors>. Accesat: 30 august, 2021
- CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. Jedd D. Wolchok, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean-Jacques Grob, Piotr Rutkowski, Christopher D. Lao, Charles Lance Cowey, Dirk Schadendorf, John Wagstaff, Reinhard Dummer, Pier Francesco Ferrucci, Michael Smylie, Marcus O. Butler, Andrew Graham Hill, Ivan Marquez-Rodas, John B. A. G. Haanen, Tuba Bas, Wim van Dijk, James Lar-kin, and F. Stephen Hodi. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 9506-9506
- Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011;16(1):5-24. doi:10.1634/theoncologist.2010-0190
- da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Jan;145:102855. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102855. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31927455
- Emens LA. Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer J*. 2021 Jan-Feb 01;27(1):59-66. doi: 10.1097/PP0.0000000000000497. PMID: 33475294
- <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer>. Accesat: 30 august, 2021
- Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, Hajek J, Symeonides SN, Lee JL, Sarwar N, Thierry-Vuillemin A, Gross-Goupil M, Mahave M, Haas NB, Sawrycki P, Gurney H, Chevreau C, Melichar B, Kopyltsov E, Alva A, Burke JM, Doshi G, Topart D, Oudard S, Hammers H, Kitamura H, Bedke J, Perini RF, Zhang P, Imai K, Willemann-Rogier J, Quinn DI, Powles T; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391. PMID: 34407342
- FDA Grants priority review to Merck's supplemental biologics license application for Keytruda® (pembrolizumab) as adjuvant therapy in certain patients with renal cell carcinoma (RCC) following surgery. News release. Merck. August 10, 2021. Accesat: 30 august, 2021. <https://bit.ly/2XeKWpD>
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis K, Lao CD, Postow MA, Atkins MB, Ernstoff MS, Reardon DA, Puzanov I, Kudchadkar RR, Thomas RP, Tarhini A, Pavlick AC, Jiang J, Avila A, Demelo S, Margolin K. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722-730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453. PMID: 30134131; PMCID: PMC8011001
- Lipson, E. J. et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *Journal of Clinical Oncology* 39, 9503-9503, doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9503 (2021)
- <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah-tisagenlecleucel>. Accesat: 30 august, 2021
- <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/yes-carta-axicabtagene-ciloleucel>. Accesat: 30 august, 2021
- Liberini V, Laudicella R, Capozza M, Huellner MW, Burger IA, Baldari S, Terreno E, Deandrei D. The Future of Cancer Diagnosis, Treatment and Surveillance: A Systemic Review on Immunotherapy and Immuno-PET Radiotracers. *Molecules*. 2021 Apr 11;26(8):2201. doi: 10.3390/molecules26082201. PMID: 33920423; PMCID: PMC8069316
- Sheth, V.S., Gauthier, J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL. *Bone Marrow Transplant* 56, 552-566 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01134-4>
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* (2016) 14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533
- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* (2018) 24(4):392-400. doi: 10.1038/nm.4517
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* (2016) 375(24):2369-79. doi: 10.1056/NEJMra1600266
- Sarfaty, Michal, et al. Assessment of cancer-specific microbiome signature of response to immune checkpoint inhibitors. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 2574-2574. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2574

R		Repetarea infecțiilor respiratorii
E		Epuizarea fără motiv
S		Slăbitul brusc
P		Persistența tusei fără motiv
I		Intensitatea durerilor în piept
R		Răgușeala
I		Incidente de tuse cu sângerare

Aceste simptome pot semnala un cancer pulmonar

**Diagnosticul precoce
și prezentarea la medic cresc
șansele de supraviețuire.¹**

***O nouă realitate.
Același cancer.
Contactează-ți medicul.***

1. "Why is early diagnosis important?", Cancer Research UK, 2018, available at:
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-symptoms/why-is-early-diagnosis-important> [Accessed January 2021]

O campanie sub egida:



Parteneri de comunicare:



Cu sprijinul:



Îngrijirile paliative în 2021

CSI Dr. Alexandru Călin Grigorescu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Nefrologie „Carol Davila” București, Compartimentul de Oncologie Medicală

Îngrijirea paliativă a fost recunoscută ca o parte importantă a asistenței medicale din anii 1970-1980. Cu toate acestea, nevoia de ameliorare a suferinței pentru cei cu boli în stadii avansate, care se apropie de sfârșitul vieții lor, a reprezentat întotdeauna unul dintre scopurile îngrijirilor medicale. Fie că oamenii suferă de cancer, boli infecțioase, insuficiență progresivă a organelor sau efecte ale unui handicap sever, nevoile sunt similare, iar suferința fizică, emoțională socială și spirituală poate fi enormă.

În întreaga lume, dezvoltarea serviciilor de îngrijire paliativă a fost variabilă. În America de Nord, Europa de vest și Australia există o acoperire aproape completă, în timp ce în multe dintre țările în curs de dezvoltare furnizarea de îngrijiri paliative este neuniformă sau inexistentă. Organizația Mondială a Sănătății a recunoscut problema și, împreună cu o rezoluție inovatoare la Adunarea Mondială a Sănătății în 2014 și UNGASS în 2016, există un consens internațional semnificativ asupra nevoii de îngrijiri paliative.

Îngrijirea paliativă a fost, de asemenea, asimilată ca un drept fundamental al omului. Aceste imperative trebuie să fie puse în aplicare pentru a răspunde nevoilor de a include îngrijirile paliative în programul de dezvoltare al țărilor și al politicilor regionale. Integrarea presupune existența îngrijirilor paliative în cadrul sistemelor de sănătate susținute de o bună educație, accesul la medicamente și la echipamente de bază (1).

OPȚIUNEA PENTRU ÎNGRIJIRILE PALIATIVE

Îngrijirea paliativă rămâne o opțiune neînțeleasă pentru pacienții bolnavi, dar care nu sunt în așa-zisul „end of life”. Aceasta este o îngrijire medicală specializată, axată pe asigurarea ameliorării simptomelor și a stresului asociat unei boli grave. Care este diferența dintre îngrijirea paliativă și îngrijirea hospice? Există confuzie între îngrijirea paliativă și îngrijirea hospice; nu sunt același lucru. Gândiți-vă la ele astfel: toate îngrijirile hospice sunt, de asemenea, îngrijiri paliative, dar nu toate îngrijirile paliative sunt îngrijiri hospice.

Îngrijirea paliativă începe adesea încă din momentul diagnosticului și apare în același timp cu tratamentul. Îngrijirea din hospice începe atunci când tratamentul nu mai este axat pe un tratament curativ ci, în schimb, pe confort, pe măsură ce boala progresează. Atât îngrijirea paliativă, cât și îngrijirea hospice ameliorează simptomele fizice. Scopul atât al îngrijirii hospice, cât și al îngrijirilor paliative este de a contribui la îmbunătățirea calității vieții unui pacient. Aceste diferențe se percep greu și în România, chiar și în rândul medicilor oncologi.

Diferența constă în faptul că hospice este pentru săptămânile și lunile de la sfârșitul vieții, iar îngrijirile paliative oferă ameliorarea durerii și a stresului pacienților cu o problemă gravă de sănătate. O echipă de îngrijiri paliative are o abordare emoțională, spirituală, socială etc., o abordare holistică. Se urmărește ceea ce este semnificativ pentru pacient și familia acestuia. Se stabilesc obiective de îngrijire la începutul bolii. O echipă de îngrijiri paliative nu poate exista fără finanțare pentru asistenții sociali, capelanii și medicii de îngrijire primară care au aceste conversații cu pacienții.

Ca să actualizăm discuția despre îngrijirile paliative trebuie să amintim situația existentă în timpul pandemiei de coronavirus care a făcut ca brusc o serie de oameni să se trezească în situația de a avea nevoie de îngrijiri paliative sau de hospice. S-a constatat în Marea Britanie, de exemplu, că în perioada pandemiei îngrijirea la domiciliu a devenit o opțiune în creștere în 2020, cu o tendință care continuă până în 2021. Făcând comparația cu România, constatăm că îngrijirea paliativă la domiciliu lipsește de cele mai multe ori (2).

ÎNGRIJIREA PALIATIVĂ REDUCE SPITALIZAREA NEDORITĂ

Studii multiple arată că îngrijirea paliativă scade nevoia de spitalizare, inclusiv readmiteri, iar cei care necesită spitalizare au sejururi mai scurte atunci când îngrijirile paliative fac parte din asistența medicală. Bolile de inimă, cancerul și diabetul provoacă majoritatea deceselor și dizabilităților în Statele Unite și reprezintă motivul principal al celor 3,3 miliarde de dolari cheltuiți anual pentru asistență medicală, potrivit Centrului SUA pentru Control și Prevenire a Bolilor. Un studiu realizat de Florida TaxWatch susține că îngrijirea paliativă ar putea reduce costurile sociale ale sănătății cu 103 miliarde de dolari în următorii 20 de ani. În plus, studiul afirmă că îngrijirea paliativă reduce costurile spitalului cu mai puține apeluri 911, vizite la serviciile de urgență și spitalizări urgente.

Problema este că în România sunt, totuși, puține unități de îngrijiri paliative, iar cooperarea dintre medicii din spital care trimit pacienții pentru îngrijiri paliative în locuri specializate sau pentru echipe care merg la domiciliu și personalul care face aceste îngrijiri nu există un feedback. Acest lucru este din cauza atât a medicilor care au tratat la debutul bolii pacienții, pentru că aceștia nu mai consideră că trebuie să se intereseze de ei, cât și din partea personalului din hospice sau a aceluia care face tratamente la domiciliu. Pentru aceștia din urmă (hospice și îngrijiri la domiciliu), cauza este că nici ei nu au, surprinzător, conștiința necesității dialogului cu specialistul

în oncologie medicală. Am menționat că pentru cei care fac paliativ este „surprinzător” faptul că nu comunică cu oncologii medicali deoarece în paliativ networkul este una dintre componentele principale.

DE CE NU ESTE CUNOSCUȚĂ ÎNGRIJIREA PALIATIVĂ PE SCARĂ LARGĂ?

Adesea, discuția privind îngrijirile paliative nu are loc între un profesionist din îngrijirea primară și un pacient deoarece nu este adusă la cunoștință. Medicii oncologi nu au timp pentru conversații mai lungi, fără legătură cu problema medicală urgentă care a dus la vizită. Deși astăzi oncologii medicali care au competență în paliativ sunt incluși în mai multe echipe de îngrijire paliativă în spitale decât oricând, mulți dintre ei nu au personal dedicat. În schimb, aceștia sunt medici și asistenți medicali care au o listă lungă de responsabilități.

Unele organizații au acces la un capelan și asistent social; alții nu. Organizațiile la nivel național oferă subvenții și finanțare pentru programe paliative. Educația despre opțiunile de îngrijire paliativă ar trebui să aibă loc înainte ca dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră să vă confrunțați cu o criză medicală. Cel mai bun mod de a continua creșterea îngrijirilor paliative este să aflați mai multe despre aceasta și să vorbiți despre acest subiect cu cei dragi. Iată câteva resurse:

- Palliative Care Program at Dartmouth-Hitchcock;
- Palliative, Hospice Care are for Support, Comfort;
- Planning for Your Future/Palliative Care (3).

ACTIVITATEA ÎN HOSPICE-URI ÎN 2020

Se pare că această activitate s-a redus în mare parte din cauza pandemiei de COVID-19. Mai mult, unele hospice-uri au devenit focare de COVID. În ciuda acestei situații sanitare și economice, hospice-urile s-au adaptat, au improvisat și au depășit multe dintre obstacolele care le-au fost impuse în 2020. Desigur, pandemia nu s-a încheiat, dar ospiciile aplică lecțiile învățate din primele zile ale crizei pentru a se consolida pentru următoarele faze, dacă aceste faze sau „valuri” se vor repeta.

Telemedicina

Serviciile de telemedicină s-au dezvoltat în perioada pandemiei. Telemedicina este în creștere, dar este prematur să explicăm impactul total pe care îl va avea pandemia asupra îngrijirilor medicale în general și a îngrijirilor paliative în special, dar putem fi siguri că telemedicina va continua să crească. Aceasta va fi o piatră de temelie a viitoarei politici de îngrijire a sănătății în urma pandemiei de COVID-19.

Deși în România informatizarea este puțin dezvoltată, au apărut, totuși, firme de telemedicină care au destul de mulți adepți. Situația reală nu o cunoaștem referitor la numărul „societăților” de telemedicină, cazuri rezolvate, cazuri de malpraxis etc. Nici juridic nu există o legislație clară pentru telemedicină. Problemele din punct de vedere etic și al responsabilităților medicului sunt, în opinia noastră, nerezolvate.

JUCĂTORI NOI CARE INTRĂ ÎN SPAȚIUL HOSPICE

În lume, dar și în România, se constată că firmele private din domeniul medical dezvoltă activitatea de îngrijiri paliative și hospice (a se vedea spitalul Sf. Sava, Hospice Casa Speranței etc.). În general în lume și în special în țările vestice, firmele cu capital privat au investit puternic în hospice în ultimii ani, o tendință care se așteaptă să rămână în creștere. Fondurile de investiții și afacerile de familie caută să valorifice cererea în creștere și previziunile demografice ce relevă că populația îmbătrânește.

Un fond de investiții este instrumentul prin care investitorii susțin financiar eforturile unui antreprenor de a localiza, achiziționa, gestiona și dezvolta o companie privată, potrivit Stanford Graduate School of Business. Se estimează că 198 de fonduri de investiții „în căutare” funcționează în prezent în Statele Unite, potrivit Universității Stanford. În timp ce piața mai largă a asistenței medicale a înregistrat mai multe perturbări, activitatea hospice a continuat rapid, potrivit unui raport al Provident Healthcare Partners (4).

ÎNGRIJIREA PALIATIVĂ NU ESTE FOLOSITĂ PE MĂSURA NEVOILOR EXISTENTE

În urmă cu un deceniu, un studiu publicat a arătat clar că tratamentul paliativ asociat tratamentului antitumoral pentru cancerul pulmonar avansat a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții pacienților, a redus simptomele depresiei, a scăzut numărul spitalizărilor pentru o complicație a bolii lor și a îmbunătățit chiar și supraviețuirea. Cercetările ulterioare au descoperit efecte benefice similare și în alte tipuri de cancer.

În zilele noastre, două treimi dintre pacienții care trăiesc cu o boală gravă și care ar putea beneficia de această terapie nu o primesc, iar majoritatea medicilor oncologi nu o prescriu, în ciuda aprobărilor din partea Societății Americane de Cancer și a Societății Americane de Oncologie Clinica (ASCO). Același lucru se întâmplă și în România din observațiile noastre.

Terapia paliativă nu înseamnă folosirea unor medicamente sau proceduri în special, deși își au și acestea rolul lor. Aceasta include o echipă de medici specializați, asistenți medicali, asistenți sociali și preoți, care se concentrează pe îmbunătățirea calității vieții și reducerea poverii bolii pentru persoanele grav bolnave și familiile lor. Prin urmare, terapia paliativă diferă de hospice – îngrijirea celor care mor, care se concentrează pe confort.

Îngrijirile paliative sunt oferite alături de alte tratamente persoanelor de orice vârstă care se confruntă cu afecțiuni grave. Odată angajată, o echipă paliativă poate trata durerea și alte simptome care duc la suferință, să răspundă nevoilor familiei, să coordoneze îngrijirea și să ofere sprijin emoțional și spiritual.

Problema educației în îngrijirile paliative este o problemă importantă în Statele Unite, dar și în întreaga lume, deci și în România. În SUA, R. Sean Morrison arată că generațiile de medici au fost instruiți pentru a diagnostica și trata în mod expert bolile, dar nu au abilitățile

necesare pentru a trata suferința fizică, emoțională și spirituală care însoțește bolile grave. Pe parcursul a zece ani de educație medicală, unul dintre noi, arată autorul amintit mai sus, a primit o prelegere de 30 de minute despre medicamente pentru durere, fără pregătire în abilități de comunicare și fără educație cu privire la tipurile de servicii non-spitalicești și medicale disponibile pacienților și familiilor și dacă astfel serviciile sunt acoperite de Asigurările de Sănătate. Acest lucru este valabil și în România, unde la solicitarea de a se înființa o catedră de îngrijiri paliative s-a răspuns prin înființarea unei noi catedre de oncologie medicală, în așteptarea ca Ministerul Sănătății să creeze o nouă specialitate: „Îngrijirile Paliative” (5).

NOI DOMENII DE ACTIVITATE ÎN ÎNGRIJIRILE PALIATIVE

Sophia Antipolis – 18 iunie 2021 releva beneficiile pe care le poate avea practicarea „Tai Chi”. Tai chi, prescurtare pentru T'ai chi ch'üan sau Tàijí quán, uneori cunoscut în mod colocvial sub numele de „Shadowboxing” este o artă marțială chineză practică pentru apărare, cu beneficii pentru sănătate și meditație. Un mic studiu de fezabilitate a sugerat că tai chi are potențialul de a reduce depresia, anxietatea și stresul, precum și îmbunătățirea somnului la persoanele care au suferit un accident vascular cerebral. Cercetarea a fost prezentată la EuroHeartCare – Congresul ACNAP 2021, un eveniment științific online al Societății Europene de Cardiologie (ESC). Acesta este un procedeu paliativ de prevenție în bolile cardiovasculare, care demonstrează importanța paliatiei și în acest domeniu medical: cardiologia (6).

Epuizarea vitală și fibrilația atrială

Dintre multiplele aplicații ale îngrijirilor paliative cităm și tratamentul „epuizării vitale” în corelație cu fibrilația atrială comentată de Maria Antonopoulou la Congresul de cardiologie amintit anterior. În studiul prezentat se pornește de la faptul că nu se cunosc cu precizie mecanismele cauzale ale fibrilației atriale (FA), acestea fiind încă în curs de investigare. Diferite studii prezintă rezultate mixte pentru posibile asociații între suferință psihosocială sau depresie și apariția FA.

Acest studiu prospectiv în patru comunități din SUA a avut ca scop explorarea asocierii măsurilor psihosociale (epuizare vitală, furie și legături sociale, utilizarea medicamentelor antidepresive) cu riscul de fibrilație atrială (FA) într-o cohortă de ARIC (Ateroscleroză Risc în Comunități). Astfel, se adaugă la cunoștințele noastre că epuizarea vitală (definită ca oboseală excesivă, sentimente de demoralizare și iritabilitate crescută, precum și simptome de depresie) este asociată cu un risc crescut de a dezvolta FA, probabil printr-un mecanism de inflamație crescut. Componentele epuizării vitale pot fi abordate cu mijloacele îngrijirilor paliative.

ÎNGRIJIRILE NEUROPALIATIVE

Dr. Farrah N. Daly și alți specialiști în îngrijire neuropaliativă au declarat pentru *Neurology Today* că, în

special în rândul studenților la medicină, al rezidenților în neurologie și al persoanelor care sunt la începutul carierei, dar și mai târziu în practica lor, există un interes care a alimentat înființarea Societății Internaționale de Îngrijire Neuropaliativă (INPCS), care va începe să accepte membri în această primăvară. Societatea face planuri pentru prima sa întâlnire anuală, care va fi virtuală, în perioada 4-6 noiembrie.

În SUA există departamente universitare de îngrijiri paliative neurologice. Un exemplu este divizia de îngrijire neuropaliativă de la Centrul Medical al Universității din Rochester, care s-a mutat în 2020, după înființarea primei secțiuni de îngrijire neuropaliativă a națiunii, într-un departament de neurologie la Școala de Medicină a Universității din Colorado în 2016. Această diversificare a învățământului universitar permite aprofundarea unor noi domenii impuse de enormele cunoștințe medicale apărute și de o patologie și o necesitate de îngrijire pentru pacienții care supraviețuiesc unor atacuri cerebrale sau cardiace sau au o supraviețuire îndelungată cu un cancer avansat care este bine controlat cu noua medicație.

„Subspecialitatea îngrijirilor neuropaliative a crescut în ultimii ani în forța și numărul comunității noastre, cu un corp de literatură în expansiune pentru a sprijini atât intervențiile de îngrijire paliativă primară, cât și de specialitate pentru pacienții cu boli neurologice” (Dr. Jessica Besbris). Deviza specialiștilor americani în neuropaliatie este: „Întotdeauna putem face ceva pentru a le ameliora simptomele pacienților, pentru a le aborda temerile și pentru a le ajuta familiile să facă față provocării bolilor lor” (7).

ÎNGRIJIRILE SPIRITUALE

Parte a îngrijirilor medicale centrate pe pacient

Definiția îngrijirii centrate pe pacient (ICP). Ideea pentru ICP a apărut în anii 1950 și a crescut în popularitate până în anii 1990, eliminând îngrijirea centrată pe medic, care permitea doar puține lucruri de spus pacienților în tratamentul lor. În 2001 s-a identificat ICP drept unul dintre cele șase obiective pentru viitorul sistemelor de sănătate. În Institutul de Medicină din Statele Unite, un grup de reflecție în domeniul sănătății, numit acum Academia Națională de Medicină (NAM), a descris îngrijirea centrată pe pacient ca fiind „furnizarea de îngrijiri care respectă preferințele, nevoile și valorile individuale ale pacientului și se asigură că valorile pacientului ghidează toate aspectele clinice, decizii”.

ICP nu acordă pacienților o autonomie decizională deplină. În schimb, deschide ușa unei discuții continue între pacienți și îngrijitori pentru a lua decizii în cunoștință de cauză cu privire la asistența medicală. În fruntea acestor discuții se află asistenții medicali, care au mai mult contact cu pacienții decât alți îngrijitori, jucând, astfel, cel mai mare rol în implementarea ICP și protejarea drepturilor pacienților (8).

Pentru investigarea nevoii de îngrijiri spirituale, Catholic Health Association din Statele Unite folosește următorul chestionar pentru identificarea nevoii spirituale:

- nivelul de îngrijorare legat de pierderea sensului și/sau bucuria în viață;
- nivelul de îngrijorare legat de problemele spirituale sau religioase;
- nivelul de îngrijorare legat de problemele de la sfârșitul vieții.

Dacă pacientul răspunde „oarecum” la două sau mai multe întrebări, sau „destul de puțin” sau „mult” la orice întrebare, atunci se face o recomandare pentru îngrijirea spirituală (9).

Din păcate, componenta spirituală a îngrijirilor paliative este de multe ori neglijată în spitalele din România. În mod paradoxal, într-o țară care pare atât de religioasă, nu am întâlnit prea des în practică situația ca un pacient sau familia acestuia să solicite ajutorul unui preot. Totuși, acest ajutor poate fi solicitat, iar activitatea preoților a dat în multe cazuri rezultate pozitive în ameliorarea anxietății pacienților și a familiilor acestora. Această activitate nu trebuie, însă, privită doar ca o împăcare cu sine a pacientului, ca un catharsis sufletesc în fața morții.

Interesant este să urmărim și concepția despre spiritualitate a altor popoare. Astfel, amintim atitudinea față de problema spiritualității a asistentei de paliatie Eunice Nuseter din Ghana. Bazându-se pe originea ei, ca femeie africană, aceasta consideră că a fi sănătos spiritual înseamnă a fi sănătos fizic, emoțional, psihologic și social. De asemenea, asistenta crede că fiecare ființă umană are un spirit ca parte a ceea ce ne face întregi. Prin urmare, nu se poate să fii sănătos fizic atunci când ești bolnav spiritual.

Metode folosite în îngrijirea spirituală

În „AdventHealth” se oferă îngrijire holistică pacienților și familiilor acestora. Asta înseamnă să mergi dincolo de nevoile lor fizice, să identifici și să vii în întâmpinarea nevoilor emoționale și spirituale ale acestora. Este bine știut că nu trebuie să fii preot sau să ai o diplomă în teologie pentru a face acest lucru. Poate fi la fel de ușor ca rostirea unei rugăciuni rapide sau oferirea unei atingeri reconfortante. Pe măsură ce luați în considerare câteva dintre modalitățile de a oferi îngrijire spirituală enumerate mai jos, rețineți că nu există o abordare unică. Fiecare persoană pe care o întâlnești se află într-un loc diferit în călătoria lor spirituală. Pe măsură ce interacționați, imaginați-vă cum este să fiți în pielea lor și cereți-i lui Dumnezeu înțelepciune pentru a-i sprijini în felul în care au nevoie.

Deoarece pacienții sunt oaspeți în spitalele noastre, este important să îi lăsăm să conducă în fiecare vizită. Nu încercați să aduceți subiecte despre biserică sau religie. În schimb, începeți prin a întreba cum sunt și ce i-a adus în spital. Acest lucru le oferă posibilitatea de a împărtăși ceea ce este important pentru ei. În discuțiile pe care le avem trebuie să obținem cât mai multe date, informații despre nevoile acestora. Înainte de a putea oferi orice fel de sprijin spiritual, este important să îndeplinim mai întâi nevoile fizice ale pacientului.

Se recomandă iubirea Cristică față de pacienți, în sensul că îi tratezi ca persoana care îți este cea mai dragă inimii tale, chiar dacă nu ești de acord cu ceea ce spun

sau cu modul în care te tratează. Amintiți-vă că dragostea nu este întotdeauna un sentiment. Uneori este o alegere să zâmbești chiar dacă nu ai chef, să faci contact vizual, să asculți bine, cu o inimă plină de compasiune și să slujești fără să aștepti nimic în schimb. Una dintre cele mai simple modalități de a oferi îngrijire spirituală este să întrebați pur și simplu pacienții dacă au nevoie de sprijinul unui preot și apoi să faceți tot posibilul pentru a rezolva cererea (10).

Potrivit lui Dhamani, Paul și Olson, îngrijirea spirituală include „activități și intervenții care promovează sănătatea spirituală și dimensiunea spirituală a calității vieții” (11). Conform unei alte definiții, „îngrijirea spirituală este un tip de îngrijire care promovează sănătatea spirituală și ameliorează stresul, care afectează dimensiunea spirituală a unui individ sau a unei comunități”. Prin urmare, asistența medicală spirituală sprijină sănătatea spirituală și își propune să mențină echilibrul între dimensiunile psihosociale și spirituale ale unei persoane, oferind în același timp un sentiment de bunăstare și integritate (12).

O definiție recentă cuprinzătoare este oferită de Ramirez și colab. – îngrijirea spirituală este un concept subiectiv și dinamic de îngrijire medicală, care integrează toate celelalte aspecte. Mai mult decât atât, ei susțin că îngrijirea spirituală include șapte atribute definitorii, precum: prezența vindecătoare, utilizarea terapeutică a sinelui, simțul intuitiv, explorarea perspectivei spirituale, centrarea pe pacient, intervenția terapeutică centrată pe sens și crearea unui mediu care crește spiritual (8).

Cu toate acestea, conform datelor empirice, prin acordarea de îngrijiri spirituale pacienților, asistentele medicale păstrează umanitatea, demnitatea și integritatea acestora. Ele ajută pacienții să dea sens vieții și bolilor acestora (13,14). Mai mult, intervenția de îngrijire spirituală, precum psihoterapia și meditația, poate spori calitatea vieții pacienților, poate scădea stresul și poate oferi ameliorarea simptomelor depresive și de anxietate (15,16).

Cercetătorii greci relevă faptul că în lume s-au raportat beneficiile pentru sănătate ale încorporării spiritualității în asistența medicală și oferirea îngrijirii spirituale în cadrul spitalului. În acest sens, se citează un studiu cantitativ transversal din Iran, la care au participat 271 de pacienți cu terapie intensivă, problemele spiritualității și religiozitatea pacienților fiind legate negativ de dezvoltarea anxietății, depresiei și tulburării de stres posttraumatic. În plus, studiul a susținut că religiozitatea și spiritualitatea pacienților pot influența abilitățile de *coping*, deciziile medicale și conformitatea tratamentului, făcând posibilă afectarea rezultatelor medicale. Concluziile acestui studiu au susținut că este crucial să se răspundă nevoilor spirituale ale pacienților deoarece în caz contrar cresc costurile asistenței medicale (17).

ÎNGRIJIRILE PALIATIVE ÎN PERIOADA DE SFÂRȘIT A VIEȚII

În perioada de sfârșit a vieții (SAV), îngrijirile paliative se referă mai mult la activitatea din hospice-uri. Totuși, având în vedere că uneori starea generală a pacienților

oncologici se poate agrava brusc, în timp ce sunt spitalizați pentru un tratament activ antitumoral, pacienții nemaiputând fi transferați în hospice, este important ca în spitale să existe un nucleu de îngrijiri paliative care, în cadrul integrării cu oncologia medicală, să gestioneze SAV a tuturor pacienților din spital. O problemă delicată în perioada de SAV sau chiar înainte de această perioadă, când uneori nu se mai poate discuta cu pacientul, ci doar cu familia acestuia, este reprezentată de oportunități reale și ratate pentru discuții de îngrijire la sfârșitul vieții cu pacienții oncologici.

Tratamentul la sfârșitul vieții (EOL), care nu corespunde cu statusul pacientului, poate afecta negativ pacienții și sistemele de îngrijire a sănătății, reprezentând o problemă majoră de sănătate publică. Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) și Forumul Național al Calității (NQF) au identificat tratamente discordante pentru pacienții cu cancer care au primit chimioterapie în ultimele 14 zile de viață, au fost admiși în unitatea de terapie intensivă în ultimele 30 de zile de viață, nu au fost trimiși la hospice sau trimiterea a fost întârziată. Un astfel de tratament afectează în mod negativ calitatea vieții pacientului, calitatea morții și rezultatele de suferință ale celor care îl îngrijesc. Acest dezavantaj poate fi adesea evitat atunci când pacienții și clinicienii discută despre obiectivele îngrijirii (18).

NOI TRATAMENTE SIMPTOMATICE

Pentru oncologii medicali, cărora li se adresează acest scurt review de îngrijiri paliative, tratamentul principalelor simptome ale bolii oncologice reprezintă cel mai frecvent demers de paliativ. De aceea, finalul review-ului introduce câteva aspect noi privind tratamentul simptomatic (19).

Tusea poate fi un simptom deranjant și dificil de tratat la pacienții cu cancer pulmonar. Givens și Savarese descriu tratamentul tusei din cancerul bronhopulmonar cu aprepitant. Utilizat pentru greață și vărsături legate de chimioterapie, aprepitant poate ameliora tusea prin inhibarea activării receptorilor neurokininei (NK-1) din substanța P. Într-un studiu încrucișat randomizat a 20 de pacienți cu cancer pulmonar și tuse supărătoare, trei zile de aprepitant a dus la reducerea frecvenței tusei în perioada de veghe cu 22% și în timpul somnului cu 60% în comparație cu placebo. Acest studiu susține participarea receptorilor NK-1 ca mecanism în tusea cronică. Sunt necesare cercetări suplimentare cu o populație mai mare de studiu, o durată mai lungă și o dozare optimizată.

Autorii amintiți discută și despre noua abordare paliativă a dispneei. Noua orientare a Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO) privind îngrijirea paliativă a dispneei la pacienții cu cancer avansat susține utilizarea opioidelor sistemice atunci când măsurile non-farmacologice și tratamentul bolii subiacente (atunci când este posibil) nu au oferit o ameliorare suficientă. Ca și în alte linii directoare, se recomandă prudență cu privire la depresia respiratorie. În plus, utilizarea de oxigen suplimentar pentru ameliorarea dispneei este sugerată pacienților cu hipoxemie, dacă este în conformitate cu obiectivele de îngrijire.

Pentru a ajuta la rezolvarea dispneei, ghidul ASCO recomandă mai întâi încercarea de intervenții non-farmacologice disponibile, inclusiv intervenții privind fluxul de aer, cum ar fi direcționarea unui ventilator portabil sau de masă către obraz. Oxigen suplimentar standard este recomandat pentru pacienții cu hipoxemie care au dispnee. Totuși, acesta nu este recomandat dacă SpO_2 (saturația de oxigen) este mai mare de 90%.

Un studiu terapeutic limitat în timp al oxigenoterapiei prin canula nazală a arătat că un flux mare poate fi oferit dacă pacienții au dispnee și hipoxemie semnificative în ciuda oxigenului suplimentar standard. Un procedeu terapeutic limitat în timp constând în ventilație neinvazivă poate fi oferit pacienților care au dispnee, în ciuda utilizării măsurilor standard. Pot fi oferite și alte intervenții, precum tehnici de respirație, postură, relaxare, distragere a atenției, meditație sau presopunctură/reflexologie (20).

Pentru pacienții cu durere cronică legată de cancer care primesc opioide cu acțiune îndelungată, durerile de tip „breakthrough” pot fi tratate cu una dintre cele mai noi formulări cu fentanil cu eliberare imediată cu debut rapid, transmucozal (TIRF), care sunt indicate în mod specific pentru pacienții cu cancer care tolerează opioidele. În Statele Unite, toate aceste produse, inclusiv medicamentele generice, au o strategie de evaluare a riscurilor și o atenuare obligatorie a acestora comune, al căror scop este reducerea riscului de utilizare abuzivă și supradozaj neintenționat.

Datorită datelor care sugerează că preparatele TIRF sunt încă prescrise pacienților care nu au primit opioide, au fost instituite reglementări suplimentare de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente, care necesită verificarea și documentarea toleranței la opioide atât de medicul prescriptor, cât și de farmacia ambulatorie, înainte de fiecare rețetă individuală TIRF (4). Pentru mai multe detalii se poate consulta „Gestionarea durerii cancerului cu opioide: optimizarea analgeziei” (21).

CONCLUZII

Îngrijirile paliative cuprind o arie importantă de boli cauzatoare de deces și nu numai. Referindu-ne în special la îngrijirile paliative din cancer, care reprezintă unul din cele mai importante domenii în care îngrijirile paliative sunt esențiale și obligatorii pentru un tratament corect, trebuie să menționăm faptul că datorită tratamentelor inovatoare durată de supraviețuire a pacienților cu stadii avansate de cancer a crescut simțitor, la acești „supraviețuitori” îngrijirile paliative fiind esențiale.

Un alt element important care se relevă în acest domeniu în zilele noastre este faptul că îngrijirile de la sfârșitul vieții se efectuează în hospice-uri, acestea necesitând o specializare aparte a celor care le practică. Noțiuni privind aceste îngrijiri trebuie cunoscute de toți oncologii din spitale deoarece uneori pacienții aflați în starea de sfârșit a vieții nu pot fi transferați în hospice-uri.

Îngrijirile paliative curente (nivel 1) trebuie cunoscute de toți oncologii, și nu numai, deoarece conform studiilor existente ele trebuie aplicate încă din stadiile incipiente ale bolii. Tehnica comunicării veștilor proaste și a

prognosticului bolii trebuie cunoscută de oncologii medicali, iar orice medic care nu are însușită această tehnică trebuie să apeleze la un alt medic care are competență în îngrijiri paliative.

În plus, este important ca secțiile de îngrijiri paliative să nu fie foarte mari deoarece acest fapt are un impact negativ asupra pacienților, a familiilor acestora și a personalului care îngrijește pacienții. Aceste departamente trebuie să fie cât mai uman amenajate și să aibă alocate spațiile necesare purtării dialogului intim cu pacienții și familiile lor. ■

Bibliografie

1. WHO infographic, World Health Assembly Resolution and Global Atlas of Palliative Care, www.who.int www.thewpca.org
2. <https://phaneuf.net/blog/what-to-know-about-palliative-care-in-2021>
3. <https://www.dartmouth-hitchcock.org/palliative-care>
4. <https://hospicenews.com/2021/01/01/top-hospice-trends-to-watch-in-2021/>
5. <https://www.statnews.com/2021/03/23/palliative-care-works-so-why-is-it-rarely-used-follow-the-money/>
6. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/tai-chi-shows-promise-for-relief-of-depression-and-anxiety-in-stroke-survivors>
7. By Lola Butcher, April 1, 2021, https://journals.lww.com/neurotodayonline/Full-text/2021/04010/An_Expanding_Pool_of_Neuropalliative_Care.3.aspx
8. <https://onlinenursing.duq.edu/blog/spiritual-care-incorporated-patient-centered-care/>
9. <https://www.chausa.org/publications/catholic-health-world/archives/issues/august-15-2019/screening-tool-helps-ascension-identify-outpatients-with-perssing-spiritual-care-needs>
10. <https://careers.adventhealth.com/blog/9-ways-to-provide-spiritual-care-to-patients-and-their-families>
11. K. A. Dhamani, P. Paul, and J. K. Olson, "Tanzanian nurses understanding and practice of spiritual care," *ISRN Nursing*, vol. 2011, Article ID 534803, 7 pages, 2011
12. M. McEwen, "Spiritual nursing care," *Holistic Nursing Practice*, vol. 19, no. 4, pp. 161–168, 2005
13. M. Ramezani, F. Ahmadi, E. Mohammadi, and A. Kazemnejad, "Spiritual care in nursing: a concept analysis," *International Nursing Review*, vol. 61, no. 2, pp. 211–219, 2014
14. J. Watson, *Human Caring Science: A Theory of Nursing*, Jones and Bartlett Learning, Burlington, MA, U S A, 2nd edition, 2012
15. X4 J. P. B. Gonçalves, G. Lucchetti, P. R. Menezes, and H. Vallada, "Religious and spiritual interventions in mental health care: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials," *Psychological Medicine*, vol. 45, no. 14, pp. 2937–2949, 2015
16. X5 J. Vallada, Y. Lin, J. Yan, Y. Wu, and R. Hu, "The effects of spiritual care on quality of life and spiritual well-being among patients with terminal illness: a systematic review," *Palliative Medicine*, vol. 32, no. 7, pp. 1167–1179, 2018
17. Evangelos C. Fradelos, Ioanna V. Papathanasiou, and Foteini Tzavella, Translation and Validation of the Spiritual Care Intervention-Provision Scale in the Greek Language, *HindawiScientifica* Volume 2020, Article ID 8568043, 7 pages
18. Kristin E. Knutzen, MPH; Olivia A. Sacks, MD; Olivia C. Brody-Bizar, BA; Geneva F. Murray, PhD; Raina H. Jain, MD; Lindsay A. Holdcroft, MD; Shama S. Alam, PhD, MSc; Matthew A. Liu, MPH; Kathryn I. Pollak, PhD; James A. Tulsky, MD; Amber E. Barnato, MD, MS, MPH, Actual and Missed Opportunities for End-of-Life Care Discussions With Oncology Patients, A Qualitative Study, *JAMA Network Open*. 2021;4(6):e2113193. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.13193
19. Jane Givens, Diane MF Savarese, <https://www.uptodate.com/contents/whats-new-in-palliative-care>
20. <https://ascopost.com/issues/may-25-2021/asco-issues-guideline-on-dyspnea-in-advanced-cancer/>
21. FDA Takes Further Steps to Confront Opioid Crisis Through Risk Evaluation and Mitigation Strategy Programs. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-further-steps-confront-opioid-crisis-through-risk-evaluation-and-mitigation-strategy>

FULVESTRANT TEVA Soluție injectabilă în seringă preumplută

Denumire comercială:	Fulvestrant Teva 250 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Substanța activă :	Fulvestrant
Ambalaj:	2 seringi preumplute x 5 ml fulvestrant
Forma farmaceutică:	Soluție injectabilă în seringă preumplută
Forma de prezentare:	Soluție vâscoasă, incoloră până la galbenă, limpede. Soluțiile parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule și decolorări înaintea administrării. ¹
Prescriere:	Fulvestrant Teva se prescrie pe baza Protocolului terapeutic ²
Valabilitate:	2 ani
Depozitare:	A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C)

Fulvestrant Teva 250 mg



Indicații

Fulvestrant Teva este indicat:

- în monoterapie în tratamentul neoplasmului mamar avansat loco-regional sau metastazat, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză:
 - fără tratament anterior cu terapie endocrină, sau
 - în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă, sau în caz de evoluție sub tratament cu un antiestrogenic.
 - în combinație cu palbociclib în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR), negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2), la femeile cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.
- La femei în pre- și perimenopauză, tratamentul combinat cu palbociclib trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

Referințe:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Fulvestrant Teva 250 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
2. Ordinul MS/CNAS nr. 564/499/2021.

Acest medicament se recomandă pe bază de prescripție medicală, de tip PRF.
Acest material promoțional este destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.

Teva Pharmaceuticals SRL,

Calea 13 Septembrie nr. 90, etaj 9, birou 901, Sector 5, București, România

Tel: + 40 212 306 524; Fax: + 40 212 306 523,

E-mail: tevaromedical@teva-romania.ro, safety.romania@teva-romania.ro, www.tevapharm.ro

MULTI-RO-00043

FULVESTRANT TEVA 250 mg - INFORMAȚII ABREVIATE DE PRESCRIȚIE

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI Fulvestrant Teva 250 mg soluție injectabilă în seringă preumplută **FORMA FARMACEUTICĂ** Soluție injectabilă în seringă preumplută. **DATE CLINICE** **Indicații terapeutice** - Fulvestrant Teva este indicat: 1) în monoterapie în tratamentul neoplasmului mamar avansat loco-regional sau metastazat, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză: - fără tratament anterior cu terapie endocrină, sau - în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă, sau în caz de evoluție sub tratament cu un antiestrogenic. 2) în combinație cu palbociclib în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR), negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2), la femeile cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior. La femei în pre- și perimenopauză, tratamentul combinat cu palbociclib trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH). **Doze și mod de administrare Femei adulte (inclusiv vârstnice)** Doza recomandată este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la două săptămâni după doza inițială. Grupe speciale de pacienți **Insuficiență renală** La paciențele cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/minut) nu se recomandă ajustarea dozelor. **Insuficiență hepatică** Nu se recomandă ajustarea dozelor la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Mod de administrare Fulvestrant Teva trebuie administrat ca două injecții consecutive a 5 ml prin injecție intramusculară lentă (1-2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală). **Contraindicații** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Sarcina și alăptarea.** Insuficiență hepatică severă. **Atenționări speciale și precauții de utilizare** Fulvestrant Teva trebuie utilizat cu prudență la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și la paciențele cu insuficiență renală severă. Datorită administrării intramusculare, Fulvestrant Teva trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului paciențelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant. Fulvestrant Teva conține 96% alcool etilic (alcool). Medicamentul poate afecta persoanele care suferă de alcoolism. Conținutul în alcool trebuie luat în considerare la gravide sau femei care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut, cum ar fi pacienți cu afectare hepatică sau epilepsie. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** - fulvestrant nu inhibă CYP3A4. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** - Paciențele aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Fulvestrant Teva este contraindicat în timpul sarcinii. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Fulvestrant Teva. **Reacții adverse** - foarte frecvente ($\geq 1/10$): reacții de hipersensibilitate, bufeuri, greață, creșterea enzimelor hepatice (ALT, AST, ALP), erupții cutanate tranzitorii, artralgii și dureri musculoskeletice, astenie, reacții la locul injectării; reacții adverse frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$): infecții ale tractului urinar, reducerea numărului de plachetele sanguine, anorexie, cefalee, tromboembolism venos, vărsături, diaree, creșteri ale bilirubinei, durere de spate, hemoragii vaginale, neuropatie periferică, sciatică. **Perioada de valabilitate** - 2 ani. **Precauții speciale pentru păstrare** A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C). Variații de temperatură în afara limitelor cuprinse între 2°C și 8°C trebuie să fie limitate. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** Teva Pharmaceuticals S.R.L. **NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** 13812/2021/01-02 **DATA REVIZUIRII TEXTULUI** Martie 2021

Informațiile complete de prescripție se regăsesc în Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil la cerere sau pe site-ul ANMDMR (www.anm.ro)

Radioterapia FLASH – Radioterapia viitorului

Prof. dr. Ion Christian Chiricuță

Centrul de Radioterapie Amethyst București Otopeni

Istoria premiilor Nobel în fizică a început cu premiul Nobel acordat în anul 1901 fizicianului german Wilhelm Conrad Roentgen pentru descoperirea razelor ce îi poartă numele, denumite de el „raze X”. A rămas de atunci și prima imagine devenită istorică, și anume mâna doamnei Anna Bertha Roentgen cu inelul pe deget (Fig. 1). Au urmat multiple alte descoperiri în fizică,

biologie și medicină, la care razele numite acum „raze Roentgen” au fost utilizate pentru obținerea informației necesare ce a dus la descoperirea finală. Amintim numai descrierea structurii ADN-ului (J.D. Watson, F.H. Crick și H. Wilkins), a mioglobinei (J. Kendrew). Premiații Nobel pentru unele dintre aceste descoperiri sunt ilustrați în figurile de mai jos (Fig. 2).



Figura 1. Prima imagine utilizând razele „X” descoperite de W. K. Roentgen (mâna doamnei, 1895). Prima „radiografie” a unei broaște realizată în 1896 de Arthur Schuster. Se poate observa „vindecarea unei fracturi a membrului inferior stâng”. Sursa: Google imagini

Unul dintre premiile Nobel mai recent decernate, ce are tot la bază radiațiile „Roentgen”, este cel primit de P.N. Hounsfield și A.M. Cormac în anul 1979 pentru contribuția avută la producerea primului computer tomograf.

Chiar în anul 1896, E.H. Grubbe a asamblat prima instalație de radioterapie și a iradiat o tumoră mamară. Efectele secundare la nivelul degetelor radiologilor ce nu purtau mănuși cu plumb și repuneau fracturile s-au arătat în următorii ani. Un exemplu este redat în imaginea de mai jos (Fig. 3). Acele modificări cutanate erau urmate în timp și de modificări la nivelul țesuturilor mai profunde și în final și la nivelul oaselor degetelor, iar unicul tratament rămănea amputarea lor.

The first Nobel Prize in Physics 1901		The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962		
	Wilhelm Conrad Röntgen The Nobel Prize in Physics 1901			
	Born: 27 March 1845, Lennep (now Remscheid), Prussia (now Germany)			
	Died: 10 February 1923, Munich, Germany			
	Affiliation at the time of the award: Munich University, Munich, Germany			
	Prize motivation: "in recognition of the extraordinary services he has rendered by the discovery of the remarkable rays subsequently named after him."			
Photo from the Nobel Foundation archive.		The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962 was awarded jointly to Francis Harry Compton Crick, James Dewey Watson and Maurice Hugh Frederick Wilkins "for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material" (1953).		
Prize share: 1/1		Francis Crick	James D. Watson	Maurice Wilkins

Figura 2. Wilhelm Conrad Roentgen, Francis Crick, James D. Watson și Maurice Wilkins. Sursa: Google imagini



Figura 3. O imagine din 1908 ce ilustrează dermatita cronică a unui pacient generată de expunerea excesivă la radiațiile X (St Bartholomew's Hospital Archives & Museum, Wellcome Images/CC by 4.0)

Progresele în radioterapie au fost multiple, începând de la cunoașterea radiobiologiei, a posibilităților imagistice de evidențiere a localizării și metastazării tumorilor maligne, a progreselor în calculul planului de iradiere, a metodelor dozimetrice de control al radiațiilor. Nu în cele din urmă, progresele au inclus introducerea conceptului de „volum țintă” și a întregului formalism necesar pentru elaborarea unui plan de iradiere.

Evoluția și progresul tehnic realizat în producerea de aparatură medicală au permis aplicarea planului calculat utilizând multiple tehnici de iradiere, cum ar fi cea mai modernă și larg aplicată, cunoscută ca tehnica de iradiere cu intensitate modulată (IMRT). Aceasta include tomoterapia, tehnica VMAT și tehnica Rapid Arc, putând fi utilizate în iradierea tumorilor maligne (glioblastomul multiform sau metastazele cerebrale) de dimensiuni mici situate la nivelul organelor cu risc crescut de efecte secundare. De exemplu, în cazul sistemului nervos central, utilizarea Gamma Knife-ului (cu surse de Co-60) și a Cyber Knife-ului cu un accelerator liniar sunt de mare utilitate.

Cu toate marile progrese din chirurgie, oncologie medicală (chimioterapie și imunoterapie) și radioterapie, recidivele locale sunt o mare problemă. Radioterapia are aici un loc bine precizat. Eșecurile radioterapiei sunt datorate radiorezistenței intrinseci a anumitor tumori, dar și a radiosensibilității țesuturilor sănătoase înconjurătoare, care prin efectele secundare acute sau cronice au dus la limitarea dozei totale aplicabile.

Reiradierea recidivelor tumorilor ce au fost odată supuse radioterapiei sunt și ele extrem de limitate din cauza efectelor la nivelul țesuturilor normale înconjurătoare. Radioterapia stereotactică limitată la volume mici sau protonoterapia sunt azi de mare ajutor și fac posibilă reiradierea cu protecție maximală a țesuturilor normale înconjurătoare.

Impasul real în care ne aflăm azi în tratamentul tumorilor maligne este, de fapt, radiosensibilitatea țesuturilor

normale din jurul tumorii tratate și radiorezistența intrinsecă a unor tumori (glioblastomul multiform, sarcoame de părți moi). Prin urmare, o nouă formă sau metodă de radioterapie este necesară.

CONCEPTUL FLASH

Studii experimentale efectuate între anii 70 și 80 au abordat ideea aplicării radiațiilor utilizând doze unice mari în pulsuri extrem de scurte ca durată (1,2,3). În ultimii ani, această latură a aplicării radiațiilor în pulsuri de durată scurtă a fost reluată, în prezent existând și alte posibilități tehnice de monitorizare a efectelor secundare, dar și de producere a acestor „noi fascicule” de radiații.

Echipele conduse de profesorul Favaudon la Paris (4) și de doamna Marie Catherine Vozenin la Lausanne (5) au reluat și extins la mai multe modele experimentale iradierea tip FLASH. Rezultatele acestor studii au făcut posibilă o nouă abordare a acestui efect în radioterapia experimentală și ulterior și în cea clinică. Primii „pacienți” oncologici tratați au fost șase pisici cu tumori cutanate situate la nivelul tegumentului din regiunea nasului (carcinoame scuamoase), care au fost supuse radioterapiei FLASH, respectiv o singură ședință de iradiere cu o doză mare aplicată într-un timp extrem de scurt 10 -20 Gy/<1 sec (Fig. 4). În toate cazurile a fost obținut un control tumoral după prima aplicație.

	CDR	Flash
Debitul Dozei	0,04 Gy / sec	50 Gy / sec
Time for 20 Gy	500 sec (≈ 8 min)	400 ms

Figura 4. Debitul dozei și durata iradierii pentru aplicarea unei doze de 20 Gy convențional (CDR) și prin tehnica de tip FLASH.

Sursa: Google imagini

În figura 5 sunt reproduse efectele secundare la nivelul tegumentului la o aplicație cu doze totale „convenționale”, ce a durat câteva minute, în comparație cu aplicația cu aceeași doză totală prin procedura FLASH realizată în milisecunde (6). Se poate observa ușor că efectele secundare precum radiodermita de grad înalt cu necroză, ce apare la iradierea convențională, nu este întâlnită în cazul aplicației FLASH.

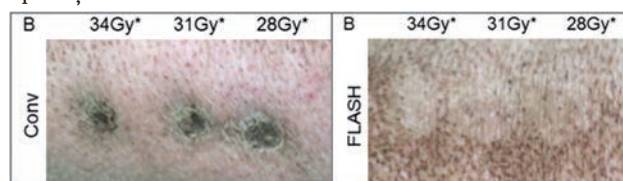


Figura 5. Dozele totale aplicate prin tehnica convențională și prin tehnica FLASH. Nu se evidențiază niciun efect secundar la aplicația FLASH, în timp ce la aplicația aceleiași doze prin tehnica convențională se evidențiază radionecroza cutanată (zonele întunecate din imaginea din stânga). Sursa: Google imagini

Efectele secundare pentru cele două proceduri („convențional” și FLASH) au fost studiate și pentru iradierea țesutului pulmonar, dar și pentru țesutul cerebral. Efectele secundare la nivelul țesutului pulmonar se manifestă prin fibroză pulmonară (Fig. 6), efect extrem de dăunător

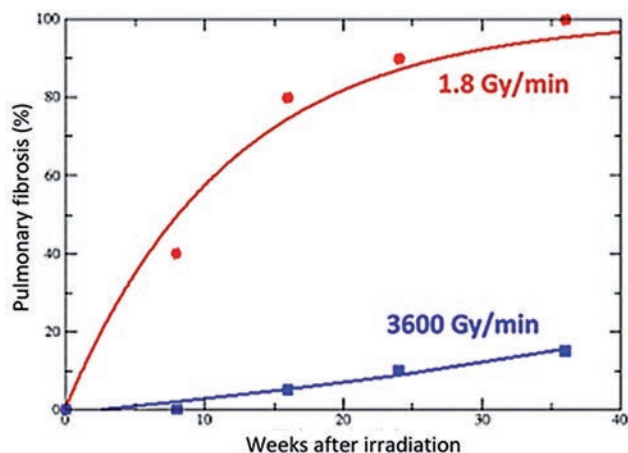


Figura 6. Scăderea incidenței fibrozei pulmonare (linia albastră) cu utilizarea iradierii tip FLASH 3.600 Gy/min în comparație cu iradierea convențională cu 1,8 Gy/m (curba roșie) (7)

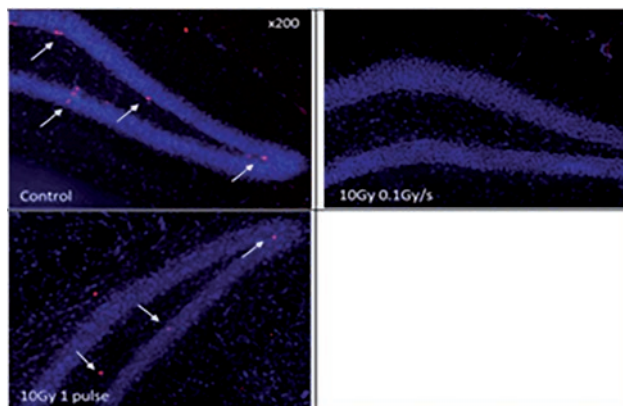


Figura 7. Evidențierea și vizualizarea modificărilor induse de iradierea convențională și de iradierea FLASH la nivelul celulelor progenitoare responsabile pentru menținerea memoriei. Celulele marcate cu roșu sunt complet dispărute în cazul iradierii convenționale, în timp ce la iradierea FLASH acestea sunt prezente exact ca la proba de control. Sursa: Google

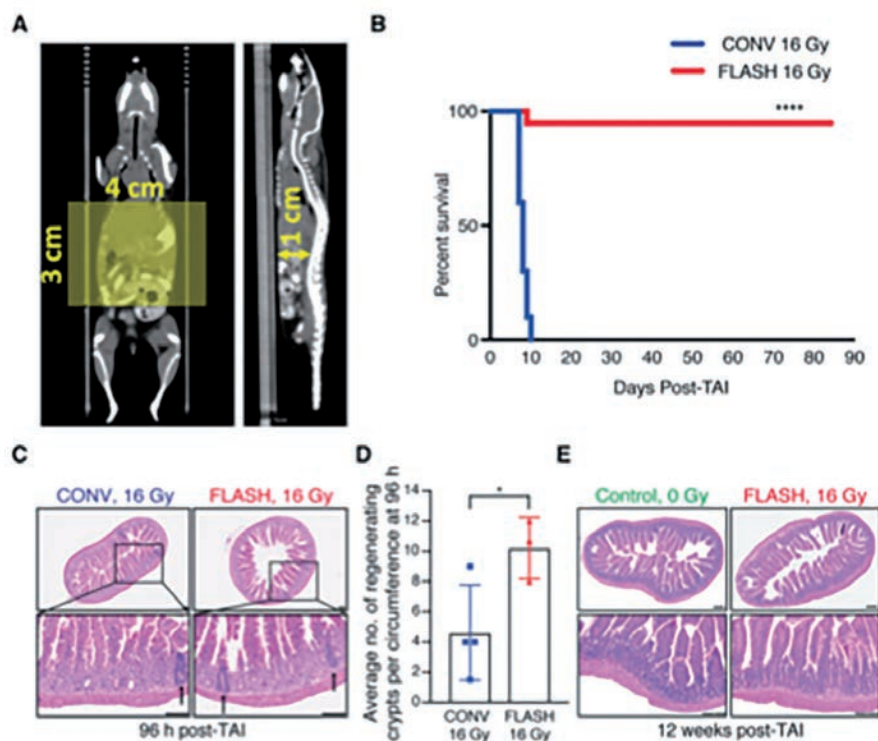


Figura 8. Iradierea FLASH produce letalitate redusă prin cunoscutul sindrom gastrointestinal asociat radioterapiei convenționale

A. Volumul iradiat (zona galbenă) prin ambele tehnici CONV și FLASH

B. Supraviețuirea animalelor iradiate prin cele două tehnici (curba roșie este corespunzătoare iradierii FLASH, iar curba albastră este corespunzătoare iradierii convenționale)

C. Comparativ, regenerarea criptelor la 96 ore de la iradierea prin cele două tehnici

D. Compararea cantitativă a regenerării criptelor corespunzătoare celor două tehnici

E. Situația comparativă la 12 săptămâni post iradiere la nivelul criptelor iradiate cu tehnica FLASH și cele neiradiate

(Levy K. et al. Flash radiation therapy for metastatic ovarian cancer. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2019.12.12.873414>; this version posted March 31, 2020)

în cazul radioterapiei pacienților cu cancer pulmonar sau esofagian.

La nivelul țesutului cerebral, efectele secundare se manifestă prin pierderea memoriei și încetinirea reacțiilor neuronale. Prin iradierea FLASH efectuată la șoareci, aceste efecte secundare nu mai apăreau la o astfel de intensitate, fiind mult reduse (Fig. 7) (8).

Studiul experimental efectuat la șoareci pentru a evalua efectul iradierii FLASH asupra intestinului subțire în cadrul iradierii abdominale a demonstrat efectul protectiv al acesteia. În figura 8 sunt reproduse rezultatele obținute prin compararea supraviețuirii animalelor de laborator iradiate convențional cu 16 Gy și prin tehnica FLASH cu o doză identică. În timp ce letalitatea la

iradierea convențională a fost de 0% în a zecea zi post iradiere, toate animalele iradiate cu tehnica FLASH, excepând unul, au supraviețuit.

De aici apar marile posibilități ce sunt de așteptat dacă radioterapia FLASH va fi introdusă în clinica umană, respectiv reducerea efectelor secundare și posibilitatea reiradierii tumorilor în caz de recidivă locală după radioterapie în antecedente.

AVANTAJELE TEHNICII FLASH ÎN VIITOR

Tehnica FLASH va influența pozitiv dezvoltarea radioterapiei, multe dintre problemele actuale prezente în ciuda progreselor realizate în ultimii 20 de ani (delimitarea

volumului țintă, delimitarea organelor cu risc crescut la iradiere, tehnicile cu intensitate modulată IMRT, iradierea prin ghidaj imagistic - IGRT, iradierea tumorilor în timpul mișcării, stereotaxie) putând fi depășite. Printre avantajele iradierii FLASH se numără:

- îmbunătățirea indexului terapeutic al radioterapiei (Fig. 9);

PRIMII PACIENȚI ONCOLOGICI TRATAȚI CU RADIOTERAPIA FLASH

Rezultatul utilizării tehnicii FLASH în cazul tratamentului cancerului cutanat la o pisică este redat în figura 10.

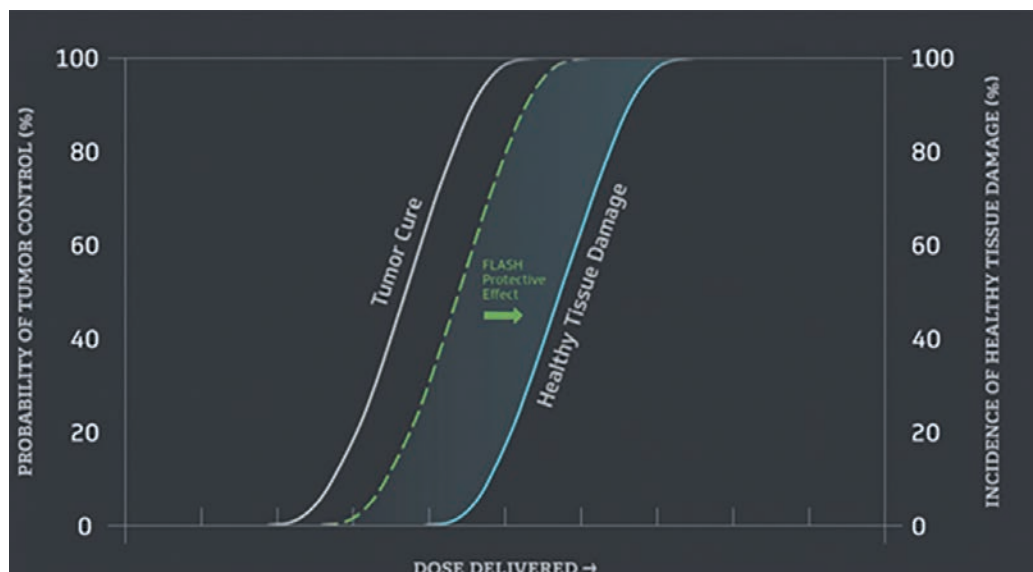


Figura 9. Efectul FLASH îmbunătățește semnificativ indexul terapeutic, respectiv obținerea controlului tumorii iradiate (curba „albă” corespunzătoare efectului la nivelul tumorii descrisă ca TUMOR CURE) cu doze ce nu induc și modificări, respectiv efecte semnificative, denumite efecte secundare nedorite la nivelul țesuturilor normale înconjurătoare (curba „albastră” HEALTHY TISSUE DAMAGE) (IntraOp Medical Corporation Lausanne University Hospital 28.07.2021)

- vor fi depășite inconvenientele actuale de aplicare a dozelor mari în fracțiuni de secundă, azi imposibil de realizat cu aparatura actuală;
- susținerea studiilor de radiobiologie pentru îmbunătățirea eficienței tratamentului;
- îmbunătățirea rezultatelor reiradierii în cazul recidivelor locale;
- inconvenientul produs de mobilitatea tumorilor în timpul iradierii actuale va fi eliminat prin iradierea în fracțiuni de secundă;

- creșterea accesului pacienților la radioterapie prin scurtarea timpului de iradiere și a numărului de fracțiuni (azi 35 de fracțiuni în comparație cu o fracțiune prin tehnica FLASH);

- „fereastra terapeutică” actuală va fi mult modificată, curabilitatea tumorilor prin radioterapia FLASH va crește fără efecte secundare mai mari, ci, din contră, acestea vor fi, probabil, eliminate complet; trebuie amintit că efectele secundare sunt cele care limitează aplicarea unor doze mai mari necesare obținerii controlului tumoral dorit;

- curabilitatea tumorilor la copii va fi mult îmbunătățită fără efectele secundare azi atât de temute.

Efectul „protector” FLASH se traduce prin deplasarea curbei „albe” spre dreapta, definită de curba „verde” fără a intra în zona în care efectele secundare la nivelul țesutului sănătos înconjurător este afectat (curba albastră). Spațiul dintre aceste curbe se definește ca fereastra terapeutică. Când cele două curbe (cea albă și cea albastră) sunt aproape lipite una de alta, tumora poate fi vindecată numai cu efecte dramatice la nivelul țesuturilor normale. Acest factor este cel ce limitează azi radioterapia externă sau chiar brahiterapia.



Figura 10. Tumoră cutanată (carcinom scuamos) la nivelul pielii nasului la o pisică înainte și după radioterapie FLASH: o singură fracțiune. Vindecare completă doar cu o singură iradiere, nu au apărut efecte secundare în afară de epilarea părului în zona iradiată nici după terminarea radioterapiei (6)

TEHNICA FLASH A FOST DEJA EXPERIMENTATĂ ȘI ÎN RADIOTERAPIA CLINICĂ

Prin introducerea unei parametri denumit „dose rate effectiveness factor” (DREF) (Fig. 11) este posibilă o privire de ansamblu asupra tuturor modalităților de aplicare a radioterapiei începând cu brahiterapia low dose rate (LDR-BT), a radioterapiei cu intensitate modulată (IMRT), radiochirurgia stereotactică (SRS) și a variantei ei (SBRT FF) și radioterapia intraoperatorie (IORT). Numitorul comun este rata dozei iradierii aplicate și anume începând cu 1 Gy/min.

În radioterapia clinică convențională, aplicarea unei fracțiuni de 2 Gy durează în jur de 2 minute. Radioterapia tip FLASH se definește dacă rata dozei aplicate este

începând cu 100 Gy/min. La ora actuală, acceleratoarele liniare utilizate în clinica umană nu pot produce, încă, acest tip de iradiere, dar primele încercări de re-dotare au fost cu succes. Radioterapia cu protoni are și ea aceste posibilități. Un prim pacient a fost deja tratat cu tehnica FLASH și se așteaptă publicarea rezultatului.

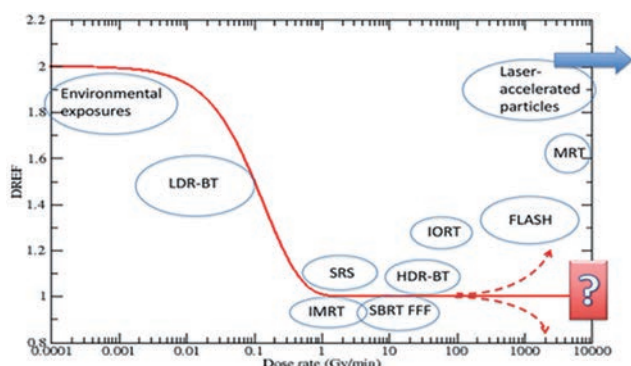


Figura 11. DREF ca funcție a ratei dozei. Diferite scenarii de expunere la diferite niveluri doză-rată sunt ilustrate în cercuri. DREF, dose-rate effectiveness factor; HDR-BT, high dose-rate brachytherapy; IMRT, intensity modulated radiotherapy; IORT, intraoperative radiotherapy; LDR-BT, low dose-rate brachytherapy; MRT, microbeam radiotherapy; SBRT-FFF, stereotactic body radiotherapy flattening filter free; SRS, stereotactic radiosurgery (7)

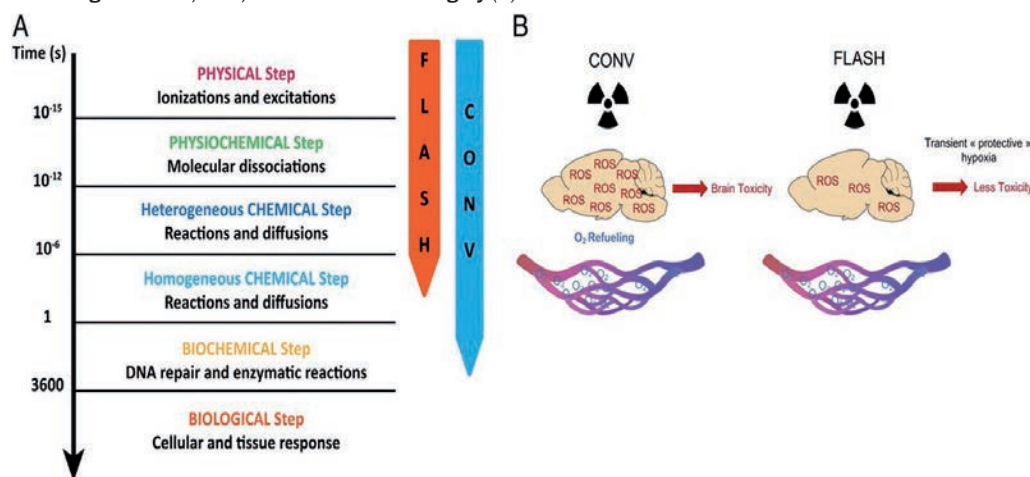


Figura 12. Diferențele între iradierea convențională și iradierea FLASH (ROS – reactive oxygen species) (8)



Figura 13. Tumoră cutanată la nivelul antebrațului înainte și după iradierea FLASH (9)

CONCLUZII

Radioterapia FLASH deschide drumul spre o potențială schimbare tehnologică a unei paradigme. Această tehnică inovatoare permite:

- tolerarea unor doze totale mai mari la nivelul țesuturilor normale;
- potențiază diferențele între efectele la nivelul țesutului normal și efectul de reducere a creșterii tumorale;
- consumul acut de oxigen probabil mediază efectul FLASH;
- mecanismele de bază ale efectului FLASH includ diferențele biologiei fenomenului redox la nivelul țesutului normal și tumoral. ■

Bibliografie

1. Hornley S. et al Hypoxia in mouse intestine induced by electron irradiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 19(5): 479-483, 1971
2. Field S B. et al Effects of dose-rate on the radiation response of rat skin. 1974; 26(3): 259-267
3. Hendry J H. et al The constant low oxygen concentration in all the target cells for mouth tail radionecrosis. *Rad Res* 92(1): 172-181, 1982
4. Favaudon V. et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med* 6: 245ra93, 2014
5. Vozenin M C. et al. The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clin Cancer Research* 25 (1): 35-42, 2018
6. Vozenin MC et al. The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2019 Jan 1;25(1):35-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3375
7. Durante M, Bräuer-Krisch E, Hill M. Faster and safer? FLASH ultra-high dose rate in radiotherapy. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170628. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170628>
8. Montay-Gruel, P., Acharya, M. M., Petersson, K., Alikhani, L., Yakkala, C., Allen, B. D., ... Limoli, C. L. (2019). Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201901777. doi:10.1073/pnas.1901777116
9. Bourhis J. et al. Clinical translation of FLASH radiotherapy: why and how? *Radiother Oncol.* 2019 Jun 25. pii: S0167-8140(19)30360-3. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.008

Radioterapie – elemente cu aplicabilitate practică

Dr. Monica Chirilă

Centrul de Radioterapie Amethyst Cluj

Într-un domeniu în care sunt publicate frecvent noi informații, așa cum este oncologia, selectarea celor relevante devine o adevărată provocare pentru clinician. Materialul de față menționează pe scurt date și recomandări publicate în 2021, elemente cu aplicabilitate practică în radioterapia cancerului mamar, de prostată, de tract gastrointestinal, pulmonar și de col uterin, fără a-și propune o abordare exhaustivă.

Tipurile de articole incluse sunt reprezentate de trialuri de fază II/III, metaanalize, review sistematic și ghiduri sau recomandări ale societăților profesionale sau de tip consens al experților. De asemenea, vor fi menționate și studii prezentate la congresele ESTRO 2021 (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) și ASCO 2021 (American Society of Clinical Oncology). Recomandările specifice pandemiei de COVID-19, noutăți legate de radioterapia pentru boala oligo-metastatică sau tehnici de radioterapie avansate/experimentale nu au fost incluse în această selecție.

CANCERUL DE SÂN

Mai repede = mai bine?

Publicarea în 2020 a rezultatelor trialului FAST-Forward, în contextul pandemiei de COVID-19, a dus la accelerarea adoptării acestei noi scheme de iradiere, în țări care aveau deja o tradiție în folosirea hipofracționării. Studiul a inclus 4.096 de pacienți cu carcinom mamar invaziv pT-3 pN0-1 M0, atât după sectorectomie, cât și după mastectomie, rezultatele acestuia susținând non-inferioritatea în termeni de eficiență și siguranță (în limita urmăririi de 5 ani) a administrării a 26 Gy/5 fracțiuni (fr)/1 săptămână, comparativ cu 40 Gy/15 fr/3 săptămâni, (regim considerat standard în Marea Britanie, încă din 2009) (1).

Royal College of Radiographers a publicat în 2021 un consens menit să aducă precizări la recomandările anterioare cu privire la regimurile hipofracționate și aplicarea lor.

Suportul a fost **foarte puternic** (consens 90-99%) pentru următoarele afirmații:

- Oferiți 26 Gy/5 fr/1 săptămână pentru radioterapia sânelor în totalitate (aceeași recomandare pentru radioterapia peretelui toracic și pentru radioterapia parțială a sânelor);

- Luați în considerare 28,5 Gy/5 fr/5 săptămâni în loc de 26 Gy/5 fr/1 săptămână pentru pacienții cu comorbiditate semnificativă și/sau fragilitate care îngreunează radioterapia zilnică.

O susținere **puternică** (70-89%) a fost pentru următoarele afirmații:

- Luați în considerare 26 Gy/5 fr/1 săptămână pentru radioterapia peretelui toracic cu reconstrucție;

- Luați în considerare 26 Gy/5 fr/1 săptămână pentru radioterapia ganglionară (cu excepția lanțului mamar intern) numai pentru pacienții cu comorbidități semnificative, în timp ce sunt așteptate rezultatele cu privire la toxicitatea la 2 ani ale substudiului FAST-Forward dedicat iradierii ganglionare;

- Pentru pacienții care necesită administrarea unui *boost*, oferiți 26 Gy/5 fr radioterapie a sânelor întreg plus un *boost* normofracționat secvențial sau un *boost* hipofracționat (livrat în cel mult 5 fracții) sau *boost* integrat simultan în 15 fr, de exemplu, 48 Gy pentru volumul de *boost* și 40 Gy pentru restul sânelor, pe parcursul a 3 săptămâni (2).

Boost integrat sau secvențial?

În cadrul conferinței anuale a ESTRO au fost prezentate rezultatele de eficacitate și efecte adverse la 5 ani ale studiului randomizat de fază 3 IMPORT HIGH. Acesta a comparat administrarea *boost*-ului simultan cu cel integrat, la femei cu carcinom mamar invaziv, care au beneficiat de sectorectomie, cu stadializare pT1-3 pN0-pN3a M0. În cadrul celor două brațe experimentale s-au administrat 36 Gy/15 fr la nivelul sânelor în totalitate, 40 Gy pe un volum mai mic și 48 Gy, respectiv 53 Gy la nivelul patului tumoral. În brațul de control a fost administrată schema de 40 Gy/15 fr continuată cu *boost* secvențial de 16 Gy/8 fr.

Incidența recidivei locale la 5 ani a fost de 1,9% (IC 95% 1,2, 3,1) pentru 40 + 16 Gy, 2,0% (1,2, 3,2) pentru 48 Gy, 3,2% (2,2, 4,7) pentru 53 Gy. Conform criteriilor predefinite de non-inferioritate, brațul tratat cu 48 Gy *boost* integrat a fost echivalent cu cel de 40 Gy + 16 *boost* secvențial. Prevalența efectelor adverse a fost scăzută (12-15% pentru efecte moderate și 2-4% pentru cele severe). Rata efectelor moderate/marcate pe 5 ani a fost în general similară între fiecare dintre grupurile de testare și cel de control, cu un risc mai mare de indurație a sânelor evaluată clinic, distorsiuni ale sânelor și duritate/fermitate a sânelor evaluate de pacient pentru 53 Gy versus 48 Gy (3).

Iradierea parțială a sânelor – efecte adverse tardive

Studiul danez care a inclus 880 de pacienți cu vârstă ≥60 de ani, operate conservator pentru cancer de sân cu risc relativ scăzut (non lobular pT1N0 unifocal, ER+, HER2-, grad 1-2, margini de rezecție ≥2mm) a raportat, în cadrul ESTRO 2021, rezultatele cu privire la indurația

mamară. Radioterapia parțială a sânnului cu 40 Gy/15 fr nu a avut ca rezultat indurația mai exprimată comparativ cu radioterapia sânnului în totalitate, după o urmărire mediană de 6,7 ani.

Volumul iradiat a fost un factor de risc pentru dezvoltarea indurației. Toate celelalte efecte adverse tardive (tulburări de pigmentare, telangiectazii, edem, durere) au fost similare sau chiar mai reduse în grupul cu iradiere parțială a sânnului, iar recurențele locoregionale au fost puține, fără a fi corelate cu tratamentul aplicat (3).

Merită atacat un inamic blând?

NRG/TOG 9804 este singurul studiu randomizat care a evaluat impactul iradierii sânnului versus observație (OBS) la femeile cu carcinom ductal in situ cu risc scăzut (DCIS), după sectorectomie. Au fost incluse 636 de femei cu tumori $\leq 2,5$ cm, margini finale ≥ 3 mm și grad nuclear scăzut sau intermediar, utilizarea tamoxifenului fiind opțională. Rezultatele publicate în 2021, după o urmărire mediană de 13,9 ani, susțin rolul radioterapiei în reducerea recidivei locale.

Incidența cumulativă pe 15 ani a recidivei DCIS a fost de 7,1% cu RT față de 15,1% la cele din brațul fără tratament ($p = 0,0007$; HR = 0,36); iar rata recidivei locale cu histologie de carcinom invaziv a fost 5,4% (RT) versus 9,5% în brațul cu observație ($p = 0,027$; HR = 0,44). La analiza multivariată, numai RT (HR = 0,34; $p = 0,0007$) și utilizarea tamoxifenului (HR = 0,45; $p = 0,0047$) au fost asociate cu recidivă locală redusă. Aceste rezultate nu sunt o indicație absolută pentru RT, ci sprijină luarea unei decizii terapeutice informate ținând cont de riscul de cancer mamar mamar ipsilateral după chirurgie conservatoare pentru DCIS (4).

Ganglionul santinelă – prieten sau dușman?

Cu privire la managementul axilei la pacientele cu cancer mamar în stadiu incipient (T1-2, N0, 1mi, 1, M0), ASCO și Ontario Health au elaborat un ghid bazat pe dovezile publicate până la acest moment. S-a încercat să se răspundă la următoarele întrebări:

- Care paciente trebuie să beneficieze de stadializarea axilei?

- Pacientele care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă și au ganglion santinelă negativ mai necesită tratamentul axilei?

- Ce strategie axilară este indicată dacă nu au primit chimioterapie neoadjuvantă și au ganglionii limfatici santinelă pozitivi histopatologic (după ce au fost inițial clinic negativi)?

- Ce tratament axilar este indicat și care este cel mai bun moment al acestuia atunci când se utilizează chimioterapie neoadjuvantă?

- Care sunt cele mai bune metode pentru identificarea ganglionilor santinelă?

Din punctul de vedere al radioterapiei, au fost concluzionate următoarele:

- Pentru pacientele cu stadii incipiente, care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă și au ganglionul santinelă negativ, la care tumorile sunt situate în cadranul central sau în cele mediale sau au caracteristici asociate

unui risc crescut, este rezonabil să se ofere iradierea ganglionilor regionali, cel puțin a celor supraclaviculari și mamari interni, pe lângă iradierea sânnului și/sau a peretelui toracic. Pentru celelalte paciente, această iradiere nu poate fi recomandată ca regulă generală, însă decizia trebuie luată ținând cont de factorii individuali. Beneficiul acestei iradiere ganglionare este sub 5% în ceea ce privește perioada liberă de boală, fără a avea un impact asupra supraviețuirii generale.

- Pentru pacientele cu cancer triplu negativ, tratate cu mastectomie și chimioterapie, radioterapia la nivelul peretelui toracic aduce beneficiu atât în ceea ce privește perioada liberă de boală, cât și supraviețuirea generală.

- Pentru pacientele cu stadii incipiente de boală, status cN0, sectorectomie în prim timp, și maxim doi ganglioni santinelă pozitivi, la care se preconizează radioterapie cu fracționare convențională la nivelul sânnului și axilar, disecția axilei nu este considerată necesară.

- Dacă trei sau mai mulți ganglioni din grupul santinelă sunt invadați, este recomandată atât disecția axilei, cât și iradierea acesteia. Aceeași recomandare de tratament local combinat este valabilă și pentru pacientele cN1 care rămân ypN1 după chimioterapia neoadjuvantă.

- Pentru pacientele inițial cN1 cu confirmare histopatologică prin puncție biopsie, care primesc chimioterapie neoadjuvantă și devin cN0, se recomandă ca la restadializarea axilei cu metoda ganglionului santinelă să fie excizat și ganglionul invadat inițial, chiar dacă nu este cel identificat ca fiind santinelă. Pentru identificarea ganglionului inițial pozitiv este necesară marcarea cu clip. Dacă acest lucru nu este posibil, ar trebui utilizate două metode de identificare (colorant și radiotrasor) și excizați minim trei ganglioni pentru minimizarea ratei de fals-negativitate. În aceste cazuri, iradierea axilei este recomandată, indiferent de statusul ypN0 sau ypN1 al ganglionilor santinelă.

- Pentru pacientele cu vârsta sub 65 de ani și cele cu receptori hormonali negativi, beneficiul radioterapiei este probabil mai mare decât pentru cele care nu se înscriu în aceste categorii (5).

Cât de „negativ” este „triplul negativ”?

În cadrul conferinței internaționale dedicate imuno-oncologiei și patologiei oncologice a sânnului și sferei ginecologice (Cairo, 2021), a avut loc o sesiune dedicată cancerului mamar triplu negativ (CMTN), la care au participat 35 de experți din 13 țări. Un consens de minim 75% a fost atins la 35 de afirmații din cele 50, pe baza acestor rezultate fiind elaborate și publicate o serie de recomandări legate de diagnostic și tratament.

Nu au fost recomandări de tip A în ceea ce privește radioterapia, cele enumerate mai jos fiind de tip B („în general recomandat”):

- După mastectomie pentru CMTN pN1 (1-3 ganglioni pozitivi), se preferă iradierea ganglionilor regionali (76% consens, nivel de evidență I);

- Regimurile hipofracționate pot fi luate în considerare atât pentru cazurile precoce, cât și pentru cele avansate (87%, II);

- După o intervenție chirurgicală inițială pentru pT1-3

N0, decizia iradierii ganglionilor regionali se bazează pe caracteristicile clinico-patologice, incluzând elemente din biologia CMTN, cum ar fi invazia limfo-vasculară și gradul înalt, fără a se limita însă la acestea (86%, II);

- Managementul local preferat pentru regiunea axilară la pacienții cu CMTN cu criterii Z-0011 este controversat (100%, II);

- Este de preferat să se ofere *boost* la nivelul patului tumoral pentru toate cazurile de CMTN după sectorectomie (58%, IV);

- Biologia CMTN în sine nu a fost considerată indicație absolută pentru radioterapia postoperatorie după mastectomie pentru toate cazurile pT1-2 N0 (91,6%, IV – Recomandare de tip C – opțional). De asemenea, cu privire la cazurile care beneficiază de reconstrucție mamară post mastectomie nu există un consens cu privire la momentul efectuării acesteia (în prim timp sau după radioterapie) (6).

Noi posibilități pentru a nuanța soluțiile terapeutice

Cea de-a 17-a Conferință internațională privind cancerul de sân, desfășurată la St. Gallen în 2021 a avut ca temă „Personalizarea terapierilor locale și sistemice pentru pacientele cu cancer mamar incipient”. Concluziile acesteia ar putea fi rezumate astfel:

- Pacienții cu cancer mamar asociat BRCA1/2 trebuie să primească olaparib, justificând testarea genetică mai largă;

- Testarea genomică poate identifica tumorile care au receptori estrogenici (RE) prezenți, cu limfoganglioni pozitivi, care nu beneficiază de pe urma chimioterapiei;

- Supresia ovariană poate reprezenta o mare parte din beneficiul adus de chimioterapie la femeile în premenopauză cu cancer de sân și RE pozitivi;

- Schemele de radioterapie hipofracționată ar trebui să fie standardul pentru majoritatea tratamentelor postoperatorii;

- Mutațiile genetice ereditare cu penetranță diferită ar trebui să conducă la abordări de supraveghere și profilaxie diferite pentru pacienții afectați (7).

Ar merita, de asemenea, amintit un *review* sistematic cu privire la folosirea bolusului post-mastectomie, concluzia fiind că acesta pare să îmbunătățească controlul local doar în cazurile cu risc înalt de recidivă, cu prețul creșterii reacțiilor adverse acute de grad 3 la nivel cutanat (9,6% cu bolus vs 1,2% fără bolus) (8).

CANCERUL DE PROSTATĂ

Selectarea volumelor de iradiat

Necesitatea iradierii profilactice a ganglionilor pelvini în cancerul de prostată reprezintă un subiect asupra căruia este dificil de stabilit un consens. POP-RT, un studiu randomizat de fază III, recent publicat în *Journal of Clinical Oncology*, a inclus 224 de pacienți cu adenocarcinom de prostată local avansat, cN0, grupa de risc înalt, și cu un risc estimat de minim 20% pentru invazia ganglionară.

După o urmărire mediană de 68 de luni, s-a putut concluziona că iradierea pelvină profilactică (WPRT) în comparație cu iradierea efectuată doar la nivelul prostatei

(PORT) a îmbunătățit perioada fără recidivă biochimică (95,0% cu WPRT versus 81,2% cu PORT, $p < 0,0001$) și supraviețuirea liberă de boală (89,5% vs 77,2%; $p = 0,002$). Supraviețuirea generală nu a fost semnificativ diferită în cele două brațe ale studiului (92,5% vs 90,8%; HR, 0,92). Dozele folosite au fost de 68 Gy/25 fr pentru prostată, în ambele brațe, iar ganglionii pelvini, inclusiv cei de la nivelul vaselor iliace comune, au fost iradiați cu 50 Gy/25 fr în brațul cu iradiere pelvină profilactică. A fost folosită radioterapie IMRT ghidată imagistic și minim 2 ani de terapie anti-androgenică (9).

Siguranța administrării SBRT și extinderea indicațiilor

Factori radiobiologici și logistici fac atractivă ideea implementării unor scheme hipofracționate, cu administrarea de doze mari pe fracțiune, tehnicile moderne de iradiere și ghidarea imagistică performantă făcând posibil aceste demersuri, prin protejarea organelor la risc.

La întâlnirea anuală a ESTRO au fost prezentate date cu privire la toxicitatea gastrointestinală (GI) și genito-urinară (GU) la 2 ani în studiul PACE-B.

Studiul PACE-B a inclus 874 pacienți cu adenocarcinom de prostată cu risc intermediar (91%) sau scăzut (9%) – cei cu scor Gleason 7 (4+3) fiind excluși. A fost comparată administrarea a 62 Gy/20 fr sau 78 Gy/39 fr pe parcursul a 4-8 săptămâni (Standard of care – SOC) cu 36,25 Gy/5 fr pe parcursul a 1-2 săptămâni (SBRT), fără a fi administrată terapie antiandrogenică.

Efectele secundare ale radioterapiei au fost scăzute la ambele grupuri (G2+ GI conform CTCAE: SOC 3,8% vs. SBRT 4,0%; $p = 0,87$; conform RTOG: SOC 3,1% vs. SBRT 2,0%; $p = 0,35$). La 2 ani, incidența toxicității CTCAE G2 + GU a fost mai mare cu SBRT (6,4% față de 11,1%, $p = 0,02$); creșterea toxicității RTOG G2 + GU nu a fost semnificativă statistic: SOC 2,3% față de SBRT 4,6%; $p = 0,08$. Toxicitatea G3+ a fost rară atât GU, cât și GI (0,3% în ambele brațe) (3).

Pacienții cu risc crescut fie au reprezentat o proporție mică (11% în trialul HYPO-RT-PC) (10), fie au fost excluși din start, ca în PACE-B (11). Datele individuale a 344 de pacienți cu cancer de prostată cu risc înalt, tratați cu SBRT, au fost analizate din punctul de vedere al toxicității, după o urmărire mediană de 49,5 luni. Supraviețuirea fără recurență biochimică (BCRFS) și supraviețuirea la distanță fără metastaze (DMFS) au fost estimate utilizând un cadru Kaplan-Meier.

Dintre pacienți, 72% au primit ADT, cu o durată mediană de 9 luni, iar 19% au primit radioterapie electivă ganglionară. Ratele BCRFS și DMFS estimate pe 4 ani au fost de 81,7% (IC 95%, 77,2% -86,5%) și 89,1% (IC 95%, 85,3% -93,1%). Incidențele brute de toxicitate genito-urinară și gastrointestinală de gradul ≥ 3 au fost de 2,3% și 0,9%. Chiar dacă studii suplimentare sunt necesare pentru stabilirea dozei optime și a volumului țintă, aceste date susțin un profil de toxicitate și eficacitate favorabil pentru SBRT în cazul cancerului de prostată cu risc înalt (12).

În așteptarea rezultatelor trialurilor randomizate, s-au folosit date retrospective provenind de la cohorte mari de pacienți, pentru a putea fi efectuate calcule statistice cât

mai exacte. O analiză a peste 28.000 de cazuri cu cancer de prostată cu risc intermediar-nefavorabil a inclus pacienți tratați fie cu radioterapie cu fracționare convențională (CFRT), fie hipofracționare moderată (MFRT), fie cu hipofracționare extremă (SBRT), cu sau fără terapie de deprivare androgenică (ADT).

Analiza multivariată (vârstă, scorul de comorbiditate și factorii tumorali) și ponderată (inverse probability treatment weighting) a arătat o supraviețuire globală crescută pentru pacienții tratați cu SBRT, chiar în absența ADT, când s-a făcut comparația cu cei tratați cu CFRT – atât cei fără ADT (HR 0,92, $P = 0,002$), cât și cei la care ADT a fost administrat (HR: 0,81, $P = 0,04$). Cei cu tratament combinat SBRT +ADT nu au fost incluși în analiză din cauza reprezentării insuficiente.

SBRT nu a fost asociat, însă, cu o supraviețuire generală îmbunătățită față de MFRT. Cu toate limitările date de tipul analizei, beneficiul global semnificativ de supraviețuire în favoarea administrării SBRT comparativ cu CFRT + ADT reprezintă un indiciu că iradierea cu doze mari pe fracțiune ar putea scădea pe viitor utilizarea terapiei hormonale la anumite categorii de pacienți (13).

Soluții pentru boala metastatică

Pentru pacienții cu boală avansată, cum sunt cei cu boală metastatică sensibilă la terapia anti-androgenică, se încearcă determinarea combinației optime a metodelor terapeutice – aspect reflectat în designul trialului PEA-CE-1, ale cărui prime rezultate au fost prezentate la ASCO 2021. Încă din 2015, combinarea ADT fie cu docetaxel, cu noi terapii hormonale sau cu radioterapia tumorii primare (pentru cei cu metastaze limitate) s-a dovedit a îmbunătăți supraviețuirea generală și, astfel, a devenit noul standard de tratament.

Cei 1.173 de pacienți incluși în studiu au fost repartizați în patru brațe: unul cu tratament standard (ADT și ulterior ADT + docetaxel), standard + abirateronă, standard + RT și respectiv standard + abirateronă + RT. După o urmărire mediană de 3,5 ani, perioada liberă de progresie (imagistic) a fost semnificativ îmbunătățită în brațul cu abirateronă în populația totală (valori mediane 2,2 față de 4,5 ani) și în populația ADT + docetaxel (2,0 vs. 4,5 ani).

Perioada fără progresie a PSA a fost favorizat, de asemenea, semnificativ abirateronă în populația totală (1,5 vs. 3,8 ani) și în populația ADT + docetaxel (1,5 vs. 3,2 ani), fără toxicitate suplimentară semnificativă pe termen scurt. Nu a fost detectată nicio interacțiune între efectul abirateronei și cel al radioterapiei ($p = 0,64$), permițând comparații în care s-a făcut reunirea brațelor în care a fost administrată abirateronă (14).

Tot pentru cazuri metastatice, dar care devin rezistente la castrare, a fost demonstrată eficiența Lutetium-177 (177Lu) – PSMA-617, un radiofarmaceutic ce reprezintă o sursă de radiații beta pentru celulele care exprimă PSMA și micro-mediul înconjurător. Acest studiu internațional, deschis, de fază 3, a evaluat 177Lu-PSMA-617 la 831 de pacienți care au avut cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior cu cel puțin un inhibitor al căii receptorilor androgeni și unul sau două regimuri de taxan și care au avut PSMA – galii

pozitiv-68 (68Ga).

După o urmărire mediană de 20,9 luni, 177Lu-PSMA-617 adăugat tratamentului standard a crescut semnificativ atât perioada fără progresie imagistică (8,7 vs. 3,4 luni; $p < 0,001$) și supraviețuirea globală (15,3 vs. 11,3 luni; $p < 0,001$). De asemenea, toate obiectivele secundare au favorizat semnificativ 177Lu-PSMA-617. Incidența evenimentelor adverse de gradul 3 sau mai mare a fost mai mare cu 177Lu-PSMA-617 decât fără (52,7% față de 38,0%), dar calitatea vieții nu a fost scăzută (15).

Testosteronul, ca marker prognostic

Valoarea optimă de prognostic al testosteronului după terapia cu deprivare androgenică este controversată, așa că un grup de medici spanioli a studiat, într-un trial de fază III, corelația nivelurilor serice de testosteron și timpul până la recuperarea testosteronului după tratament, cu supraviețuirea globală, supraviețuirea fără metastaze și supraviețuirea fără boală biochimică la pacienții cu cancer de prostată localizat, tratați cu terapia de deprivare androgenică și radioterapie. Rezultatele obținute nu susțin conceptul că suprimarea suplimentară a testosteronului seric sub 20 ng/dL este asociată cu rezultate mai bune decât 20-49 ng/dL, iar timpul până la recuperarea testosteronului după tratament nu a avut impact asupra eșecului clinic (16).

CANCERE ALE SISTEMULUI DIGESTIV

1. Cancerul rectal

La începutul anului 2021 erau publicate în revista *Lancet* rezultatele studiului RAPIDO, care a inclus pacienți cu cel puțin unul dintre următoarele criterii: stadiul cT4a sau cT4b, invazie vasculară extramurală, cN2, fascia mezorectală implicată sau ganglioni limfatici regionali măriți. Designul acestui studiu a fost ales cu scopul de a reduce riscul metastazelor la distanță fără a compromite controlul locoregional.

A fost evaluat efectul administrării de RT 25 Gy/5 fr urmată de 6 cicluri de chimioterapie CAPOX sau 9 cicluri FOLFOX4 urmat de excizia mezorectală totală. În brațul cu tratament standard a fost administrată RT (50,4 Gy/25 fr sau 50 Gy/25 fr) plus CT concomitentă (capecitabină 825 mg/mp) urmată de excizie mezorectală totală și chimioterapie adjuvantă 8 cicluri CAPOX sau 12 cicluri FOLFOX4.

Au fost incluși 920 de pacienți, urmărirea mediană fiind de 4,6 ani. La 3 ani după randomizare, probabilitatea cumulativă a eșecului tratamentului legat de boală a fost de 23,7% în grupul experimental față de 30,4% în grupul de îngrijire standard (HR 0,75; $p = 0,019$). Cel mai frecvent eveniment advers de gradul 3 sau mai mare în timpul terapiei preoperatorii la ambele grupuri a fost diareea (18% din grupul experimental și 9% grupul cu tratament standard) și toxicitatea neurologică în timpul chimioterapiei adjuvante în grupul standard de îngrijire (9%). Decese legate de tratament au fost câte patru din ambele grupuri.

În cadrul ESTRO au fost prezentate datele de toxicitate tardivă și calitate a vieții. La 3 ani a fost raportată o rată de toxicitate relativ redusă – grad 1-2 la 23% dintre pacienți în grupul experimental și 25% în grupul standard

și respectiv grad 3 la 5% în ambele grupuri, fără să fie evidențiate diferențe în calitatea vieții. Ca urmare a acestor rezultate, schema de 25 Gy/5 fr/maxim 8 zile poate deveni un nou standard pentru cancerul rectal cu risc crescut, avansat locoregional (17).

Rata răspunsului patologic complet la intervenția chirurgicală pentru cancerul rectal este un element care orientează asupra secvenței optime a mijloacelor terapeutice. Diferite scheme de tratament neoadjuvant au fost evaluate, în încercarea de a maximiza regresia tumorală și implicit rezultatele chirurgiei sau chiar evitarea acesteia, în anumite cazuri.

Rezultatele finale ale studiului randomizat de faza II, CAO/ARO/AIO-12 (18) au fost prezentate la ESTRO 2021. Cei 311 pacienți incluși, cu stadii II și III de cancer rectal, au fost repartizați aleatoriu fie pentru CT (3 cicluri de fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) înainte de radiochimioterapie (RCT) (50,4 Gy + fluorouracil/oxaliplatin) – grup A, fie pentru ordinea inversă – grup B, tratament urmat în ambele cazuri de excizie mezorectală totală (TME).

Rata de răspuns patologic complet a fost mai mare în grupul care a fost tratat inițial cu RCT, urmată de CT și TME, comparativ cu cel la care CT a fost administrată înaintea RCT (25% vs. 17%). După o urmărire mediană de 43 de luni, supraviețuirea fără boală la 3 ani a fost de 73% în ambele grupuri, incidența cumulativă de 3 ani a recurenței locoregionale (6% vs. 5%, $p = 0,67$) și la distanță (18% vs. 16%, $p = 0,52$) nu au fost semnificativ diferite.

Gradul de toxicitate cronică 3-4 a apărut la 11,8% și 9,9% în grupa A și respectiv B la 3 ani. Calitatea vieții a scăzut după TME, dar a revenit la niveluri pretratament la 1 an post randomizare fără nicio diferență între grupuri. Continuența pentru scaun s-a deteriorat la 1 an după randomizare în ambele grupuri și s-a îmbunătățit ușor doar la 3 ani, fără să atingă nivelul de bază (3).

2. Cancerul esofagian

Studiul randomizat de fază II/III CONCORDE (PRODIGE26) (19) a inclus 217 pacienți cu carcinom esofagian stadiile I-III care au fost repartizați aleatoriu (1:1) să primească 50 Gy/25 fr/5 săptămâni (braț standard) sau 66 Gy/33 fracții/6,5 săptămâni (braț experimental). Iradierea ganglionară electivă (40 Gy) a fost administrată în ambele grupuri, iar chimioterapia concomitentă a fost FOLFOX-4 pentru 3 cure urmate de 3 cure adjuvante.

Urmărirea mediană a fost de 35,3 luni și respectiv 35,5 luni, iar valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 25,2 luni în grupul cu 50 Gy și 23,5 luni în grupul la care s-au administrat 66 Gy. Supraviețuirea globală mediană a fost de 19,7 luni, în cazul radioterapiei 3D și de 25,5 luni cu IMRT ($p = 0,07$). Escaladarea dozei nu s-a însoțit de efecte adverse crescute, dar nici nu a crescut supraviețuirea generală (existând totuși o tendință pentru o supraviețuire mai bună cu IMRT) (3).

3. Cancerul gastric

Studiul ARTIST-2 a inclus pacienți cu cancer gastric stadiul II/III, cu rezecție curativă D2, cu ganglioni pozitivi, la care tratamentul adjuvant a fost făcut cu un derivat de fluoropirimidine cu administrare orală (S-1), S1

plus oxaliplatin (SOX), sau radiochimioterapie (SOXRT). Rezultatele au arătat că SOX adjuvant sau SOXRT a fost eficient în prelungirea DFS, în comparație cu monoterapia S-1. Adăugarea radioterapiei la chimioterapie nu a redus semnificativ rata de recurență după gastrectomia D2, iar perioada liberă de boală la pacienții tratați cu chimioterapie adjuvantă și radiochimioterapie a fost similară în toate subgrupurile (20).

CANCERUL PULMONAR

Rolul radioterapiei postoperatorii (PORT) în cazul cancerului pulmonar „non-small” pIIIA-N2 după rezecție completă și chimioterapie adjuvantă a fost evaluat în cadrul a două studii ale căror rezultate au fost publicate recent.

În cadrul studiului european LungART, care a comparat administrarea PORT (54 Gy/27-30 fr) cu observația, au fost incluși 501 pacienți, 91% fiind stadializați cu scanare PET și care au primit CT (neo) adjuvantă. După o urmărire de 3 ani, perioada liberă de boală a fost mai mare decât se aștepta la ambele brațe, PORT fiind asociat cu o creștere nesemnificativă statistic. Perioada liberă de boală mediană a fost de 30,5 luni în brațul PORT și de 22,8 luni în cel cu observație, iar supraviețuirea generală pe 3 ani a fost de 66,5% cu PORT față de 68,5% fără PORT.

Toxicitatea cardio-pulmonară timpurie și tardivă grad 3-5 a fost respectiv 7 și 20% în PORT față de 3,2 și 7,7% în brațul cu observație. Rămâne discutabilă generalizarea concluziilor acestui studiu, având în vedere că înrolarea s-a făcut pe parcursul a zece ani, timp în care au apărut modificări în strategiile de tratament și tehnologia folosită. Merită menționat și faptul că majoritatea pacienților au fost tratați cu 3DCRT, element care a influențat probabil toxicitatea cardio-pulmonară (21).

Un alt studiu clinic randomizat (PORT-C) a fost efectuat la 394 de pacienți cu criterii de includere similare (NSCLC pIIIA-N2 tratați cu rezecție completă și 4 cicluri de chimioterapie pe bază de platină), doza totală de PORT fiind de 50 Gy. Ratele DFS pe 3 ani au fost 40,5% cu PORT vs. 32,7% cu observație (mediană, 22,1 vs. 18,6 luni), iar diferența în DFS nu a fost semnificativă statistic fără ajustare, deși a fost semnificativă analiza stratificată în funcție de numărul de ganglioni limfatici detectați și ganglioni pozitivi. Ratele de supraviețuire generală pe 3 ani au fost 78,3% vs. 82,8%. Numai ratele de recurență locală pe 3 ani au fost de 9,5% și respectiv 18,3% în cele două brațe ($p = 0,04$) (22).

Datele raportate de aceste studii nu susțin folosirea radioterapiei postoperatorii la pacienți cu cancer pulmonar non-small corect investigați și stadializați, cu intervenție chirurgicală optimală și tratament sistemic modern, însă indicația rămâne de luat în considerare în toate celelalte cazuri, mai ales dacă se aplică tehnici care permit protejarea corespunzătoare a organelor la risc.

CANCERUL DE COL UTERIN

Rezultatele studiului EMBRACE-I, care a avut ca scop evaluarea controlului local și a efectelor adverse, după

radiochimioterapie și brahiterapie adaptativă ghidată imagistic – RMN (IGABT), au fost publicate în 2021. Au fost incluse 1.416 pacienți din 24 de centre din Europa, Asia și America de Nord, ale căror date au fost colectate prospectiv. Rata controlului local la 5 ani a fost de 92%. Incidența cumulativă pe 5 ani a morbidității de grad 3-5 a fost de 6,8% pentru evenimentele genito-urinare, 8,5% pentru evenimentele gastrointestinale, 5,7% pentru evenimente vaginale și 3,2% pentru fistule (23).

În cadrul ESTRO, au fost prezentate date din EMBRA-CE-I cu privire la factorii de prognostic pentru controlul bolii și supraviețuire la pacienții cu cancer de col uterin avansat local. Factorii cu semnificație statistică au fost: necroza tumorală la diagnostic, implicarea parametrială distală și volume mai mari CTV HR la brahiterapie. Acești factori par a fi chiar mai importanți decât stadiul FIGO după radiochimioterapie și IGABT.

La această categorie de pacienți, statusul de fumător a reprezentat un factor de risc pentru evenimente adverse tardive gastrointestinale (colon/intestin subțire, sigmoid și apariția diareei), existând, de asemenea, risc mai mare de apariție a morbidității severe la nivelul anusului și rectului. Dintre parametrii legați de tratament, D2cm3 pentru rect și intestin, precum și punctul de referință recto-vaginal ICRU au impact asupra morbidității severe. Volumul iradiat cu 57 Gy și iradierea ganglionilor paraorticici sunt, de asemenea, factori de risc (3).

În cadrul ASCO 2021 au fost prezentate rezultatele trialului OUTBACK, care a încercat să determine beneficiul asupra supraviețuirii al chimioterapiei adjuvante administrate după radiochimioterapie. Acesta este un studiu randomizat de fază III, care a inclus 926 de femei cu cancer de col uterin avansat local (FIGO 2008 stadiul IB1 și ganglioni pozitivi, IB2, II, IIIB sau IVA), care era adecvat pentru tratamentul primar cu intenție curativă. Repartiția s-a făcut aleatoriu, după stratificare pentru statutul ganglionar, locul de participare, stadiul FIGO, vârsta și radioterapia „extended field”, fie la chimioradioterapie standard pe bază de cisplatin (control), fie la chimioradioterapie standard pe bază de cisplatin, urmată de chimioterapie adjuvantă cu 4 cicluri de carboplatin și paclitaxel.

Nu au existat diferențe în ceea ce privește efectele adverse între grupurile de tratament după un an de randomizare, iar modelele de recurență a bolii au fost similare în cele două grupuri de tratament. Chimioterapia adjuvantă administrată după radiochimioterapia standard pe bază de cisplatin la femeile cu cancer de col uterin avansat local nu a îmbunătățit supraviețuirea generală sau perioada fără progresie (24).

CONCLUZII

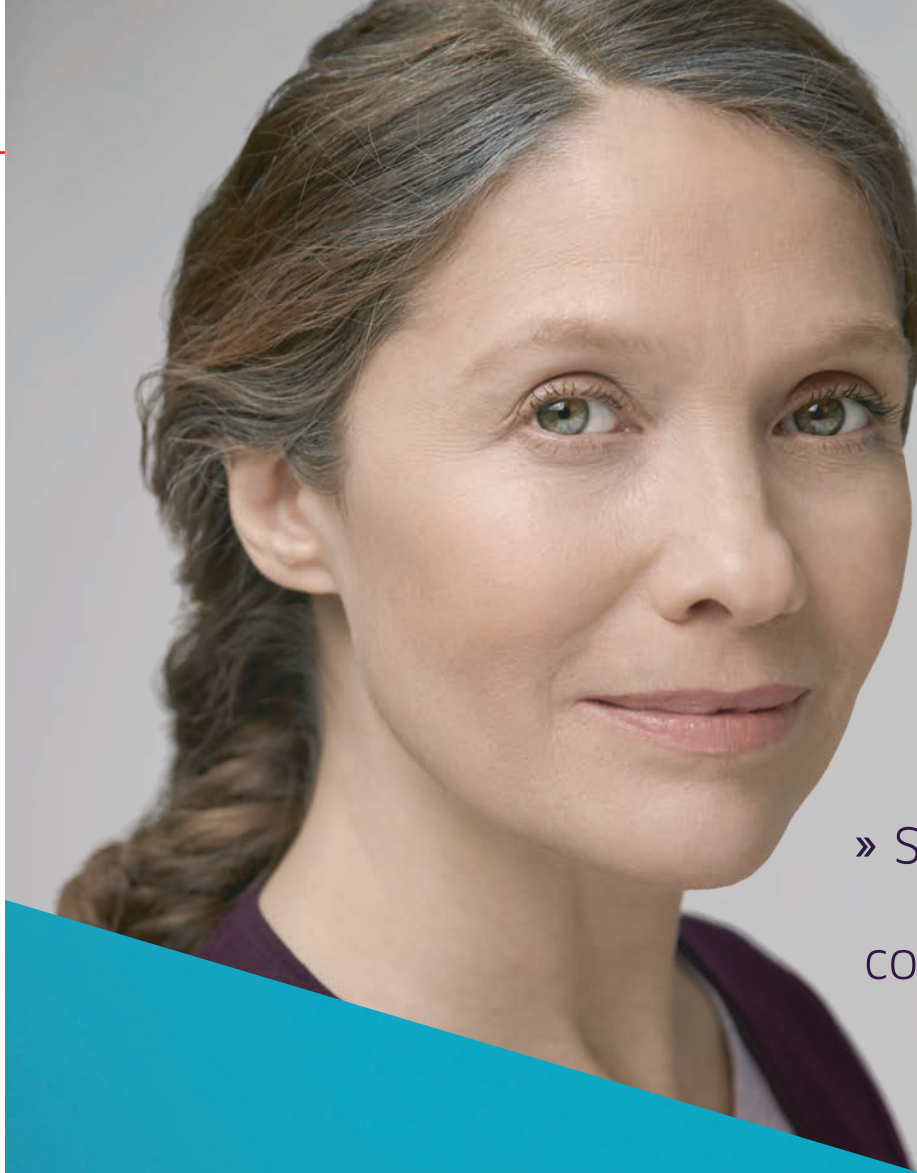
Abordarea multidisciplinară, analiza detaliată a cazului și a particularităților acestuia, investigațiile corect indicate și interpretate, precum și raportarea permanentă la ghidurile terapeutice și la dovezile publicate sunt condiții necesare pentru personalizarea terapiei. Cu toate limitările inerente studiilor amintite (criterii de includere, variabilitatea tratamentelor, implicarea factorului uman), rezultatele acestora merită luate în considerare în

vederea adaptării practicii zilnice și a politicilor sanitare, element cheie în crearea unui cadru propice livrării unui tratament optimal. ■

Bibliografie

1. A MB, JS H, DA W, MA S, A A, DJ B, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2020 May 23 [cited 2021 Sep 12];395(10237):1613–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580883/>
2. P L, AM B, C C, S G, I L, T R. Moving Forward Fast with FAST-Forward. *Clinical oncology* (Royal College of Radiologists (Great Britain)) [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Sep 15];33(7):427–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35994270/>
3. ESTRO 2021 Abstract Book [Internet]. [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://cld.bz/3g6jy/209/#zoom=z>
4. McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.01083>. 2021 Aug 18;[CO.21.01083]
5. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, Cil T, Gregor MC mac, Dayes IS, et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.0934>. 2021 Jul 19;[CO.21.00934]
6. Elghazaly H, Rugo HS, Azim HA, Swain SM, Arun B, Aapro M, et al. Breast-Gynaecological & Immuno-Oncology International Cancer Conference (BGICC) Consensus and Recommendations for the Management of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Sep 11];13(9):2262. Available from: <https://pmc/articles/PMC8125909/>
7. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 15];0(0). Available from: <http://www.annalsofncology.org/article/S0959255421021049/fulltext>
8. Dahn HM, Boersma LJ, de Ruyscher D, Meattini I, Offersen B v., Pignol JP, et al. The use of bolus in postmastectomy radiation therapy for breast cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021 Jul 1;163:103591
9. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.282>. 2021 Jan 26;39(11):1234–42
10. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2019 Aug 3 [cited 2021 Sep 15];394(10196):385–95. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619311316/fulltext>
11. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2019 Nov 1;20(11):1531–43
12. R van D, NY J, DB F, A L, T J, AJ K, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for High-Risk Localized Carcinoma of the Prostate (SHARP) Consortium: Analysis of 344 Prospectively Treated Patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Sep 13];110(3):731–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33493615/>
13. Andruska N, Fischer-Valuck BW, Agabalogun T, Carmona R, Brennenman R, Gay HA, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus conventionally fractionated external beam radiation therapy in unfavorable intermediate-risk prostate cancer: An inverse propensity matched analysis. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.3915_suppl.e17054. 2021 May 28;39(15_suppl):e17054–e17054
14. Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, Roubaud G, McDermott RS, Flechon A, et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.3915_suppl.5000. 2021 May 28;39(15_suppl):5000–5000
15. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322> [Internet]. 2021 Jun 23 [cited 2021 Sep 14]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm.2021.07322>
16. A Z, A Á, A G, X M, C GSS, MA C, et al. Prognostic value of testosterone castration levels following androgen deprivation and high-dose radiotherapy in localized prostate cancer: Results from a phase III trial. *Radiation therapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Sep 16];160:115–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964325/>
17. Bahadoer RR, Dijkstra EA, Etten B van, Marijnien CAM, Putter H, Kranenbarg EM-K, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Sep 15];22(1):29–42. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204520305556/fulltext>
18. E F, M A, B P, G K, GG G, R F, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep

- 16];37(34):3212–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150315/>
19. Crehange G, Bertaut A, Peiffert D, Prise E le, Etienne P-L, Rio E, et al. Exclusive chemoradiotherapy with or without dose escalation in locally advanced esophageal carcinoma: The CONCORDE study (PRODIGE 26). https://doi.org/10.1200/JCO20173515_suppl4037. 2017 May 30;35(15_suppl):4037–4037
20. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial-*. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Sep 17];32(3):368–74. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753420431722/fulltext>
21. Pechoux C le, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Sep 16];31:S1178. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753420423622/fulltext>
22. Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Sep 16];7(8):1178–85. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2781087>
23. R P, K T, MP S, I J-S, C H-M, LU F, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Sep 17];22(4):538–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794207/>
24. Mileshekin LR, Moore KN, Barnes E, GebSKI V, Narayan K, Bradshaw N, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). https://doi.org/10.1200/JCO20213915_supplLBA3. 2021 Jun 16;39(18_suppl):LBA3–LBA3



Verzenios[®]
abemaciclib

» Singurul inhibitor CDK
4 & 6 cu o inhibiție
continuă a ciclului celular «

**Creștere semnificativă statistic a supraviețuirii
cu Verzenios + Fulvestrant la pacientele cu cancer
mamar avansat, HR+/HER2-, cu progresie în timpul
sau după terapia endocrină¹**

Referință: 1. Sledge GW Jr, et al. JAMA Oncol. Published online September 29, 2019.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

PP-AL-RO-0143



S.C. ELI LILLY ROMANIA S.R.L.
Strada Menuetului, nr. 12,
Bucharest Business Park, Corp D, Etaj 2,
013713, Sector 1, București
Tel: 021-402.30.00, Fax: 021-402.30.01

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. **Denumirea comercială a medicamentului:** Verzenios 50 mg comprimate filmate. Verzenios 100 mg comprimate filmate. Verzenios 150 mg comprimate filmate. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Verzenios 50/100/150 mg comprimate filmate. Fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 50 mg/ 100 mg/150 mg. **Excipienți cu efect cunoscut** Fiecare comprimat filmat conține 14/28/42 mg lactoză monohidrat. **Forma farmaceutică:** Comprimat filmat (comprimat). **Indicații terapeutice:** Verzenios este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal. **Doze și mod de administrare:** Tratamentul cu Verzenios trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapiei oncologice. Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată. **Copii și adolescenți** Siguranța și eficacitatea abemaciclib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. **Mod de administrare:** Verzenios este destinat administrării orale. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Neutropenie Infecții și infestări Tromboembolism venos Valori crescute ale aminotransferazelor Diaree Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonie Administrare concomitentă a inductorilor CYP3A4 Criză visceral Lactoză Conținut de sodiu. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Abemaciclib este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Verzenios nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contracepția. Paciente la care se administrează abemaciclib nu trebuie să alăpteze. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Verzenios poate avea efecte minore asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. **Reacții adverse:** Cele mai frecvente reacții adverse sunt diareea, infecțiile, neutropenia, anemia, fatigabilitatea, greața, vărsăturile și scăderea apetitului alimentar. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate:** Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **Supradozaj:** În caz de supradozaj cu abemaciclib, este posibil să apară fatigabilitate și diaree. Este necesar să se asigure tratament general de susținere. **Lista excipienților:** Nucleul comprimatului croscarmeloză sodică lactoză monohidrat celuloză microcristalină siliciu coloidal hidratat stearil fumarat de sodiu Filmul comprimatului Verzenios 50 mg comprimate filmate alcool polivinil (E1203) dioxid de titan (E171) macrogol (E1521) talc (E553b) oxid galben de fier (E172) oxid roșu de fier (E172) Verzenios 100 mg comprimate filmate alcool polivinil (E1203) dioxid de titan (E171) macrogol (E1521) talc (E553b) Verzenios 150 mg comprimate filmate alcool polivinilic (E1203) dioxid de titan (E171) macrogol (E1521) talc (E553b) oxid galben de fier (E172). **Incompatibilități:** Nu este cazul. **Perioada de valabilitate:** 3 ani. **Precauții speciale pentru păstrare:** Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. **Natura și conținutul ambalajului:** comprimate filmate în blistere de PCTFE/PE/PVC sigilate cu folie de aluminiu. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor:** Orice medicament neutilizat sau material residual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. **Deținătorul APP:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Olanda. **Numărul (ele) de APP:** EU/1/18/1307/001-021. **Data primei autorizări:** 27 Septembrie 2018. **Data revizuirii textului:** iulie 2021. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>



LIBTAYO[®], un inhibitor PD-1, este primul și singurul tratament autorizat pentru CSCC în stadiu avansat¹

LIBTAYO[®] este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (mCSCC sau laCSCC), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Acest medicament face obiectul unor măsuri de reducere la minimum a riscului. Pentru informații complete, vă rugăm să citiți în întregime Rezumatul Caracteristicilor Produsului Libtayo[®]. Libtayo[®] se eliberează cu prescripție medicală restrictivă, PR. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

CANDIDAȚI PENTRU LIBTAYO^{®1}

CSCC metastazat

- Metastază ganglionară
- Metastază la distanță

CSCC local avansat

- Pacienți cu CSCC local avansat care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ

REZULTATE PRIVIND EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA^a

Date de urmărire până la 2 ani^b

Rate de răspuns:

RRO^{*}: 49,2% pentru grupul 1, **43,6%** pentru grupul 2, **41,1%** pentru grupul 3^{1,c,d}

Date de urmărire până la 3 ani^e

Rate de răspuns:

RRO^{*}: 50,8% pentru grupul 1 **44,9%** pentru grupul 2, **42,9%** pentru grupul 3^{2,f,g}

Timpul până la răspuns | Timpul median până la răspuns a fost de **2,1 luni** (IQR, 1,9 - 3,7)

pentru grupurile 1-3 combinate (timpul până la prima evaluare a fost de 8 sau 9 săptămâni, în funcție de grupul de dozare)^{1,2,e}

Durata răspunsului | Durata mediană a răspunsului **nu a fost atinsă** (interval, 1,9 - 34,3 luni) pentru grupurile combinate 1-3^{2,h}

În grupurile combinate 1-3, proporția de pacienți estimată cu răspuns în curs la 12 luni sau mai mult a fost de **87,8%**²

În grupurile combinate 1-3, proporția de pacienți estimată cu răspuns în curs la 24 luni sau mai mult a fost de **69,4%**²



^a Analiza privind siguranța este derivată de la 591 pacienți cu tumori maligne solide în stadiu avansat, inclusiv 219 pacienți cu CSCC în stadiu avansat care au primit LIBTAYO[®] în monoterapie, în cadrul studiilor 1423 și 1540. Analiza privind eficacitatea este derivată de la 193 pacienți din studiul 1540.¹

^b Întreruperea datelor a avut loc la 20 septembrie 2018 pentru grupurile 1 și 3 și la 10 octombrie 2018 pentru grupul 2.¹

^c Grupul 1: mCSCC 3 mg/kg Q2W (n=59; IL 95%, 35,9%, 62,5%); grupul 2: laCSCC 3 mg/kg Q2W (n=78; IL 95%, 32,4%, 55,3%); grupul 3: mCSCC 350 mg Q3W (n=56; IL 95%, 28,1%, 55,0%).¹

^d În grupurile 1, 2 și 3, duratele mediane de urmărire au fost de 16,5 luni, 9,3 luni și, respectiv, 8,1 luni.¹

^e Întreruperea datelor a avut loc la 11 octombrie 2019.²

^f Grupul 1: mCSCC 3 mg/kg Q2W (n=59; IL 95%, 37,5%, 64,1%); grupul 2: laCSCC 3 mg/kg Q2W (n=78; IL 95%, 33,6%, 56,6%); grupul 3: mCSCC 350 mg Q3W (n=56; IL 95%, 29,7%, 56,8%).²

Referințe:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului LIBTAYO[®] (cemiplimab). Data revizuirii textului: Iunie 2021.
2. Rischin D, Khushalani NI, Schmaltz CD, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): longer follow-up. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 Virtual Scientific Program; 29-31 May 2020.

^g În grupurile 1, 2 și 3, durata mediană de urmărire a fost de 18,5 luni, 15,5 luni și, respectiv, 17,3 luni.²

^h Pentru grupurile combinate de la 1 la 3, durata mediană de urmărire a fost de 15,7 luni (interval, 0,6-36,1).²

^{*} Criteriul de evaluare primar al studiului conform evaluării centrale independente a fost RRO.

IL = interval de încredere; IQR = interval intercuartilic; laCSCC = carcinom cutanat cu celule scuamoase local avansat; mCSCC = carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat; RRO = rata de răspuns obiectiv; NE = neevaluabil; Q2W = la fiecare 2 săptămâni; Q3W = la fiecare 3 săptămâni.

Pentru informații complete de prescriere (RCP), scanați codul QR următor:

