

Rezumat

Sunt expuse rezultatele a 328 de paciente tratate de cancer mamar metastazant (BCM). Dezvoltarea metastazelor la distanță în numai 4,5% cazuri, din lotul total de pacienți ce au beneficiat de tratament neoadjuvant, este o siguranță majoră în argumentarea administrării radioterapiei hiperdozate în tratamentul cancerului mamar. 15,8% din 100% – aceasta este valoarea radioterapiei hiperdozate versus radioterapia clasică administrate preoperator în cazul metastazării cancerului mamar. Datele obținute nu pot nega eficacitatea radioterapiei hiperdozate în tratamentul radioterapeutic preoperator al cancerului mamar. Radioterapia hiperdozată, hiperfracționată rămâne actuală în tratamentul atât al cancerului mamar cât și al cancerului cu diverse localizări.

Summary

The results of 328 patients with metastasizing breast cancer (BCM) are presented in the article. The distant metastases development in 4,5 % from the lot, which received the neoadjuvant treatment, is a high assurance in argumentation of preoperative hyperdosed X-ray therapy in breast cancer treatment. 15,8% from 100% - that is the significance of hyperdosed X-ray therapy versus classic X-ray therapy used preoperative in case of metastasizing breast cancer. The obtained data can not deny the efficacy of hyperdosed X-ray therapy in preoperative treatment of breast cancer. The hyperdosed X-ray therapy in the present moment remains current in the treatment of breast cancer and different localization cancers.

TERAPIILE ȚINTITE (TARGET) ÎN ONCOLOGIA CONTEMPORANĂ

Iurie Bulat, dr. hab în medicină

IMSP Institutul Oncologic, Secția Chimioterapie 2

Datorită succeselor obținute în domeniul oncologiei moleculare, la începutul secolului XXI au fost înregistrate succese importante în terapia cancerului. Cunoașterea mai amănunțită a genomului uman a mărit dramatic numărul compușilor chimici cu acțiune țintită, aplicați în oncologia clinică. O importanță deosebită pentru apariția și dezvoltarea acestei direcții o are dezvoltarea furtunoasă în perioada anterioară a cercetărilor biologice moleculare și genetice, a biotehnologiilor, ingineriei genetice și chimiei organice medicale, ceea ce a permis realizarea rezultatelor cercetărilor științifice fundamentale în crearea preparatelor medicale concrete pentru studii clinice și aplicare practică. Astfel, strategia istoriei noi a chimioterapiei oncologice poate fi considerată ca fiind rațională, deoarece pe baza investigațiilor fundamentale sunt depistate ținte moleculare, iar influența asupra lor poate asigura un efect antitumoral.

Anticorpii monoclonali. Anticorpii monoclonali (ACM) au fost aplicați în terapia oncologică din anii '90 și până în prezent numărul compușilor chimici din această clasă crește exponențial. Unii din ACM s-au recomandat drept agenți cu o înaltă specificitate a acțiunii țintite și un efect terapeutic deosebit.

Rituximab (Rituxan, Mabtera) a fost cel dintâi medicament care și-a demonstrat utilitatea clinică, fiind aprobat în 1997 pentru tratamentul limfoamelor non-Hodgkin. Acest ACM influențează țintit antigenul CD20 al B-limfocitelor și poate fi aplicat în calitate de monoterapie sau în asociere cu chimioterapia combinată.

Un alt ACM, Trastuzumab (Herceptin), a demonstrat o activitate deosebită în combinație cu chimioterapia în cancerul mamar cu hiperexpresia proteinei HER2/neu, care reprezintă un receptor al factorului de creștere epidermal (EGF).

În cancerul mamar metastatic HER2 pozitiv eficiența tratamentului cu Trastuzumab în monoterapie constituie 22-26%, cu durata remisiunilor de 10 luni, ca I linie, și 15-22%, cu durata remisiunilor de 9 luni, în calitate de terapie de linia II. Asocierea Trastuzumab+chimioterapie a ameliorat esențial rezultatele tratamentului acestor pacienți. Studiul comparativ a combinării Trastuzumab+Paclitaxel și monoterapiei cu Paclitaxel a demonstrat concludent atât mărirea eficienței nemijlocite (49% și 17%), cât și a timpului până la avansare (7 luni și 3 luni) și a supraviețuirii generale (25 de luni și 18 luni, respectiv; $p < 0.01$). Rezultate similare au fost obținute referitor la combinarea Trastuzumab+Docetaxel; eficiența nemijlocită a constituit 61% și 36%, timpul până la avansare – 10,6 luni și 6,1 luni, mediana supraviețuirii – 27,7 luni și 18,3 luni, respectiv, pentru terapia combinată și monoterapia cu Docetaxel (studiul M77001). Așadar, combinarea preparatului Trastuzumab cu chimioterapia permite depășirea rezistenței cancerelor mamare metastatice HER2 pozitive la agenții citostatice, duce la ameliorarea timpului până la avansare și supraviețuire generală.

În baza celor expuse mai sus, combinarea Trastuzumab + Paclitaxel, în a. 1998 în SUA, și în a.2000 în Europa, a fost recomandată ca I linie de tratament pentru pacientele cu cancer mamar diseminat HER2 pozitiv. Combinarea Trastuzumab+Docetaxel, de asemenea, este recomandată în Europa în calitate de I linie de tratament al acestor paciente.

Altă combinație cu eficiență înaltă în cancerul mamar metastatic HER2 pozitiv este Trastuzumab + Vinorelbine. În cazul unei toxicități reduse, această combinație în calitate de I linie de tratament a permis de a obține o eficacitate nemijlocită de 82%, cu durata medie a remisiunilor de 12 luni, iar ca linie a II, efecte pozitive au fost înregistrate în 75% cazuri.

Ulterior în practica oncologică medicală au fost acceptate și alte combinații eficiente pentru tratamentul acestei categorii de pacienți: Docetaxel+Carboplatin+Trastuzumab (în calitate de tratament de linia I a cancerelor mamar metastatic cu HER2 amplificat (studiul BCIRG007)), Paclitaxel+Carboplatin+Trastuzumab, Capecitabine+ Trastuzumab, Gemcitabine + Trastuzumab ș.a.

Odată cu acumularea datelor despre eficiența combinației chimioterapie + Trastuzumab în cancerul mamar metastatic, e natural că a apărut problema despre raționalitatea aplicării preparatului Trastuzumab în set adjuvant și neoadjuvant. Pe parcursul ultimilor ani, s-au desfășurat mai multe studii clinice având acest obiectiv (NCCTG N9831, NSABP B-31, BCIRG 006, HERA, FinHer). A fost demonstrat, că Trastuzumab, fiind administrat cu scop adjuvant, crește semnificativ perioada fără avansare a bolii, rata supraviețuirii, reduce cu o treime riscul de mortalitate, oferă o mare probabilitate de vindecare femeilor cu cancer de sân HER2-pozitiv. Ca rezultat, din 2006 preparatul este recomandat ca piatră de temelie în terapia cancerului mamar HER2 pozitiv în întreaga lume (St Gallen 2006 interim guidelines, NCCN Clinical Practice in Oncology).

Combinația 4AC – 4Paclitaxel (sau Docetaxel) + Trastuzumab (timp de un an) la moment este una dintre cele mai solicitate în tratamentul adjuvant al cancerelor mamar HER2 pozitive.

În regim neoadjuvant, adăugarea preparatului Trastuzumab administrat săptămânal la chimioterapia cu 4 cicluri de Paclitaxel și 4 cicluri FEC a dus la creșterea ratei remisiunilor complete patomorfologice de la 26,3% până la 65,2%, în comparație cu chimioterapia singură (Buzdar și al., 2005). Combinația Docetaxel + Vinorelbine + Trastuzumab, în calitate de terapie neoadjuvantă, a rezultat în 42% remisiuni complete confirmate morfologic (Limentani și al., 2003). Aceste date, cât și altele publicate recent, au servit ca bază pentru considerarea preparatului Trastuzumab în componența protocoalelor de terapie sistemică primară în cancerul mamar local-avansat HER2 pozitiv (ESMO Clinical Recommendations).

Alemtuzumab (Campath) este un ACM al antigenului CD52 expresat în limfocitele B și T. Este eficient în tratamentul leucemiilor cronice B-limfocitare refractare la chimioterapie.

În 2004 alți doi ACM au fost aprobați de US Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul pacienților cu cancer colo-rectal avansat: Bevacizumab (Avastin) și Cetuximab (Erbix). Bevacizumab leagă factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF) și preîntâmpină activarea receptorilor acestuia, blocând stimularea creșterii celulelor endoteliului și inhibând formarea vaselor sanguine noi în tumorile secretoare VEGF. Cetuximab blochează receptorii factorului de creștere epidermal (EGFR) de pe suprafața celulelor tumorale, ceea ce duce la întreruperea transmiterii semnalelor pe această cale de stimulare a progresiei cancerului. Acest proces stopează creșterea tumorală și înlătură rezistența la agenții chimioterapici (de exemplu, Irinotecan).

Încă în 2004, în cadrul unui trial randomizat, s-a demonstrat, că asocierea Bevacizumab la chimioterapia cu Irinotecan și 5-FU a pacienților diagnosticați primar cu cancer colo-rectal avansat ameliorează semnificativ rata răspunsurilor (45% vs 35%, $p = .0029$), durata remisiunilor (10,4 vs 7,1 luni, $p = .0014$) și supraviețuirea medie (20,3 vs 15,6 luni, $p = .0003$) în comparație cu placebo. Hipertensiunea de grad 3 (10,9% vs 2,3%) și perforațiile gastrointestinale au fost mai frecvente în grupul de pacienți tratați cu Bevacizumab, dar în general terapia cu acest preparat a fost bine tolerată. Acest trial reprezintă primul studiu randomizat, care a demonstrat ameliorarea supraviețuirii ca rezultat al terapiei antiangiogenice (H.Hurwitz și al., 2004).

Ulterior, în tratamentul cancerelor colo-rectale avansate au ocupat poziții ferme combinațiile 5-FU/Leucovorin+Bevacizumab, FOLFIRI+Bevacizumab, FOLFIRI+ Cetuximab, FOLFOX+Bevacizumab, IFL (Saltz regimen)+Bevacizumab, XELOX+ Bevacizumab. Asocierea ACM la chimioterapie a rezultat în ameliorarea considerabilă atât a supraviețuirii fără avansare, cât și a supraviețuirii medii în general.

Combinația Paclitaxel+Bevacizumab a demonstrat o eficiență sporită față de monoterapia cu Paclitaxel în cancerul mamar metastatic (Miller și al., 2003) și este recomandată pentru aplicarea în practică.

Eficacitatea preparatului Bevacizumab a fost demonstrată și în tratamentul cancerelor pulmonare non-microcelulare avansate: supraviețuirea generală a pacienților tratați cu combinația Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab a fost de 12,3 luni, pe când pentru pacienții tratați numai cu Paclitaxel + Carboplatin, acest indice a alcătuit 10,3 luni (Sandler și al., 2006).

Bevacizumab + Interferon-alpha reprezintă o opțiune eficientă în calitate de tratament de linia I în cancerul renal avansat și/sau metastatic. Acest fapt a fost clar și convingător demonstrat în cadrul a 2 studii de fază III (AVOREN, CALGB 90206) prin ameliorarea semnificativă a ratei răspunsurilor și a supraviețuirii fără avansare (B. Escudier și al., 2007; B. Rini și al., 2008).

Bevacizumab în asociere cu chimioterapia standard în componența tratamentului combinat al cancerului ovarian a demonstrat rezultate superioare față de numai chimioterapie (GOG 0218).

În prezent, Bevacizumab este înregistrat în SUA și pentru tratamentul cancerelor cerebrale primare avansate (glioblastoamelor).

Combinarea Cisplatin (Carboplatin) + 5-FU în asociere cu alt ACM Cetuximab reprezintă una din cele mai eficiente opțiuni pentru pacienții cu cancer pavimentoase avansate ale regiunii capului și gâtului.

Cetuximab este eficient în tratamentul cancerelor colorectale; fiind combinat cu Irinotecan, ameliorează rezultatele tratamentului în comparație cu chimioterapia numai cu Irinotecan și, mai mult decât atât, poate înlătura rezistența procesului la pacienții tratați anterior fără succes cu acest citostatic (Cunningham și al., 2004). Asocierea preparatului Cetuximab la regimul FOLFIRI ameliorează rezultatele tratamentului în comparație cu chimioterapia singură (Van Cutsem și al., 2007).

În regim de monoterapie în tratamentul cancerelor pulmonare nonmicrocelulare avansate Cetuximab este eficient în 35% cazuri. Fiind asociat la combinarea Cisplatin + Vinorelbine, ameliorează eficacitatea acesteia cu 20%.

Panitumumab (Vectibix), aprobat de FDA în 2006, este un alt ACM țintit pe EGFR și indicat în cancerele colo-rectale cu metastazare după utilizarea chimioterapiei standard.

Terapiile țintite moleculare. Terapiile țintite moleculare (TȚM) interacționează selectiv cu mecanisme specifice moleculare intercelulare pentru a se obține un efect antitumoral. Un reprezentant clasic al agenților TȚM este Imatinib (Gleevec), care a fost identificat în cadrul studiilor de screening destinate depistării inhibitorilor de Bcr-Abl ai tyrosin kinasei, prezente virtual în toate cazurile de leucemie cronică mielocitară. Inițial sintetizat în calitate de inhibitor al receptorului factorului de creștere derivat de trombocite (PDGF), s-a dovedit a fi un inhibitor potențial al c-kit tyrosin kinasei. Imatinib leagă ATP și inhibă abilitatea tyrosin kinasei de a fosforila substratele acestuia.

În tratamentul tumorilor gastrointestinale stromale (GIST) Imatinib este preparatul de bază, administrându-se peroral, zilnic, îndelungat. Se administrează și în calitate de tratament adjuvant, asigurând o mediană a supraviețuirii fără recidivă de boală de 25 de luni (Bui și al., 2006).

Gefitinib (Iressa) este un alt reprezentant al TȚM cu molecule mici (small molecule), care inhibă transmiterea semnalelor tyrosin kinasei EGFR, formând legături necovalente cu ATP al domeniului intracelular al EGFR și blocând activitatea kinasei. Efectul anticancer al acestui preparat reiese din abilitatea de a interacționa cu semnalarea mediată de EGFR, proces asociat cu proliferarea celulară, angiogeneza și motilitatea celulară.

Gefitinib este indicat la pacienții cu cancer pulmonare non-microcelulare după eșecul chimioterapiei standard, eficiența sa maximal înregistrată fiind de peste 60%, cu supraviețuirea de un an, de 76,7%.

Erlotinib (Tarceva) este un agent cu acțiune HER1/EGFR țintită, care a demonstrat semnificativ o ameliorare a supraviețuirii în calitate de terapie de linia II a pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC). În cadrul unui studiu de fază III, efectuat în Institutul National de Cancer din Canada, Erlotinib a fost comparat cu cea mai buna terapie de suport (BSC) la pacienții cu NSCLC recidivat sau refractar la una sau două linii de chimioterapie anterioară. Erlotinib a fost superior față de BSC în ceea ce privește rata răspunsurilor (8,9% vs <1%, p< .001), supraviețuirea fără avansare a bolii (2,23 vs 1,84 luni, p< .001) și supraviețuirea medie (6,7 vs 4,7 luni, p=.001). Rash-ul și diareea au fost efectele secundare cele mai frecvente, însă doar 5% din pacienți au întrerupt tratamentul pe motiv de toxicitate a preparatului dat. Acest trial este primul studiu randomizat dedicat unui inhibitor EGFR în cancerul pulmonar, care a demonstrat o ameliorare concludentă a supraviețuirii (F. A. Shepherd și al., 2004).

Prezintă interes datele despre aplicarea preoperatorie a preparatului Erlotinib la pacienții rezectabili cu cancer pavimentoase ale regiunii capului și gâtului: 26,6% remisiuni parțiale și 60% stabilizări ale procesului (Delord și al., 2006).

Studii de fază I-II dedicate combinării Bevacizumab + Erlotinib în tratamentul cancerelor pulmonare nonmicrocelulare sugerează ideea efectului antitumoral în boala recurentă (Herbst și al., 2005).

Temsirolimus este un inhibitor specific al mTOR, o proteină de semnal care regulează creșterea celulară și angiogeneza. A fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat de fază III, care a inclus 3 grupuri de pacienți; verso Interferon-alpha sau combinarea ambilor agenți în tratamentul de linia I a pacienților cu cancer renal avansat de risc înalt (prognostic rău). Rezultatele obținute la moment au demonstrat, că acest agent a fost primul, care a produs o mărire semnificativă a supraviețuirii medii a acestor pacienți pe fundalul unui profil de siguranță acceptabil (G. Hudes și al., 2006).

Un alt preparat din TȚM este inhibitorul de 26S-proteasom, numit Bortezomib (Velcade). 26S-proteasom reprezintă un complex ubiquitin-poliproteic responsabil pentru degradarea varietății de proteine reglatoare implicate în proliferarea celulelor de cancer. În celulele mielomului multiplu Bortezomib induce apoptoza

prin intermediul unui mecanism, care în prezent nu este precis definit. În aceste celule factorul de transcripție NF- κ B este considerat a fi necesar pentru proliferare și supraviețuire. O ipoteză a mecanismului presupus de acțiune a preparatului Bortezomib este aceea, conform căreia inhibarea degradării proteasomale a I- κ B, un inhibitor al factorului de transcripție NF- κ B, preîntâmpină activarea constitutivă a NF- κ B.

Sunitinib malat (SU011248, Sutent) este un preparat peroral din molecule mici, inhibitor multitarget al tyrosin kinasei cu activitate antiproliferativă și antiangiogenică atribuită inhibării PDGFR, VEGFR, KIT și FLT3. În cadrul unui studiu de fază II, care a inclus 63 de pacienți cu cancer renal metastatic, tratamentul cu Sunitinib a adus la 33% remisiuni parțiale (CI 95%, 22%-46%), 37% stabilizări cu durată de cel puțin 3 luni și o supraviețuire medie de 1 an de 65% (CI 95%, 50%-76%). Terapia a fost foarte bine tolerată, cu toxicitate de gr. III-IV constând din limfopenie, neutropenie, ridicarea nivelului amilazei fără asocieri de pancreatită, fatigabilitate și astenie (Motzer și al., 2004). În acest studiu a fost înregistrată cea mai înaltă eficiență pentru acel timp a unei monoterapii aplicate pacienților cu cancer renal metastatic.

Sorafenib (Nexavar), de asemenea, reprezintă un preparat peroral small molecule multitarget cu activitate antiproliferativă și antiangiogenică atribuită inhibării RAF-1. Ambii agenți au demonstrat o activitate semnificativă în cancerurile renale metastatice, producând frecvent stabilizări de durată a bolii, iar în cazul Sunitinib-ului remisiuni obiective. Aceste medicamente cu acțiune țintită au înlocuit citokinele ca standard de aur în tratamentul cancerului renal avansat.

Sunitinib și-a demonstrat eficacitatea antitumorală în tratamentul GIST, înregistrându-se 37% remisiuni parțiale în urma aplicării sale după obținerea rezistenței la Imatinib (Heinrich și al., 2006).

Alți reprezentanți noi ai terapiilor moleculare țintite sunt Dasatinib (Sprycel), aprobat de FDA pentru tratamentul leucemiei mielocitare cronice și leucemiei limfocitare acute Philadelphia pozitive, și Lapatinib (Tykerb), aprobat de FDA pentru tratamentul cancerului mamar avansat sau metastatic HER2-positiv în combinație cu Capecitabine (Xeloda). Lapatinib, de asemenea, a impresionat prin eficacitatea sa înaltă în monoterapie la pacientele cu cancer mamar edeminfiltrativ (inflamatorii) cu hiperexpresia Erb1 și Erb2, de obicei refractare la tratamentele standard.

Mai sus a fost prezentată o scurtă informație despre agenții cu acțiune target aplicați în oncologia clinică contemporană. Unii dintre ei, având o istorie mai lungă și o experiență mai bogată de utilizare, sunt mai bine cunoscuți, alții, venind în practica clinică mai recent, abia își câștigă locul în arsenalul clinicienilor. Șirul preparatelor enumerate este departe de a fi complet. Sperăm, că numărul medicamentelor noi și eficiente din generația preparatelor cu acțiune țintită, direcționată se va mări continuu.

Dezvoltarea acestui tip de terapie a pus în evidență necesitatea popularizării unor cunoștințe noi și cultivării unui set nou de abilități profesionale (după J. Baselga, 2008) și anume:

1. Acești agenți, spre deosebire de medicamentele chimioterapice, acționează numai asupra tumorilor dependente de ținta spre care este direcționată terapia.

2. În cadrul studiilor clinice precoce dedicate acestor agenți, pe lângă evaluarea siguranței administrării lor, determinarea dozelor și regimurilor optimale, este important de a dovedi prezența țintei în tumora studiată și de a determina angajamentul țintei față de agentul studiat.

3. Este necesară revederea obiectivelor terapiei cu agenți cu acțiune țintită; la moment nu putem propune o definiție universală a beneficiului clinic, ca și în trecut pentru chimioterapie.

4. Unii din agenții cu acțiune țintită posedă o activitate limitată, fiind administrați singuri, dar au o capacitate remarcabilă de a mări activitatea antitumorală a agenților convenționali chimioterapici sau a altor agenți biologici.

5. Odată cu creșterea numărului de linii de terapie ca, de exemplu, în cancerurile mamare și cancerurile colorectale, există pericolul că agenții noi vor fi testați la pacienți pretratați.

6. Pacienții cu boală avansată pot să nu reprezinte populația ideală pentru evaluarea activității antitumorale a agenților noi, deoarece tumoarea la acest moment poate deveni rezistentă la orice tip de terapie.

7. Pentru stuierea compușilor noi cu acțiune target este actuală elaborarea design-urilor noi ale studiilor clinice pentru o populație de pacienți minimal pretratați.

Identificarea țintelor terapeutice noi în sistemul complicat al cancerogenezei, apoptozei, neoangiogenezei, invaziei tumorale și metastazării, crearea compușilor chimici noi cu acțiune țintită, eficienți și bine tolerați, vor contribui la individualizarea (personalizarea) tratamentului medical în oncologie și ameliorarea rezultatelor tratamentului pacienților oncologici.

Referințe bibliografice

1. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 351: 337-345, 2004.

2. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 350: 2335-2342, 2004.
3. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 350: 2129-2139, 2004.
4. McLeod M.L., Ewans W.E.: Pharmacogenomics: Unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 41: 101-121, 2001.
5. Morabito A., De Maio E., Di Maio M. et al: Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist.* 11: 753-764, 2006.
6. Motzer R.J., Rini B.I., Michaelson M.D. et al: SU011248, a novel tyrosine kinase inhibitor, shows antitumor activity in second-line therapy for patients with renal cell carcinoma: Results of a phase 2 trial. *J Clin Oncol [abstract]* 22[suppl]: 14s, 2004.
7. Olopade O.I., Schwartzmann G., Saijo N. et al: Disparities in cancer care: a worldwide perspective and road-map for change. *J Clin Oncol* 24:2135-2136, 2006.
8. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al: EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500, 2004.
9. Shepherd F.A., Pereira J., Ciuleanu T.E. et al: A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of first-line or second-line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *J Clin Oncol [abstract]* 22[suppl]: 14s, 2004.
10. Weinshilboum R.: Inheritance and drug response. *N Eng J Med* 348:529-537, 2003.

Rezumat

Terapia cu agenți cu acțiune țintită (target) este o metodă relativ nouă în oncologia clinică. Această metodă de tratament a apărut ca rezultat al succeselor obținute în domeniul oncologiei moleculare. Identificarea unor ținte noi pentru tratament și crearea unor compuși chimici, de care acestea ar putea fi influențate, deschid perspective noi pentru pacienții oncologici. Aplicarea agenților target în practica oncologică a permis de a obține succese remarcabile în tratamentul diferitor forme de cancer: mamă, colo-rectal, pulmonar, renal, limfoame ș.a. Dezvoltarea acestui tip de terapie a pus în evidență necesitatea popularizării unor cunoștințe noi și cultivării unui set nou de abilități profesionale.

Summary

Therapy with target agents is a relatively new method in clinical oncology. This type of treatment is the result of success obtained in the field of molecular oncology. Identification of new targets for the treatment and synthesis of new compounds opens new perspectives for cancer patients. Application of target agents in oncological practice lead to remarkable results in the treatment of different tumors: breast cancer, colorectal cancer, renal cell cancer, malignant lymphoma etc. The further development of this type of therapy will require the popularization of new knowledge and a new set of skills.

STĂRILE CRITICE ÎN TRATAMENTUL HEMOBLASTOZELOR

Iurie Chelea, dr. în medicină, *Valentina Gladîș*, dr. în medicină, *M. Chiu*, dr. în medicină,
Larisa Musteața, dr. în medicină, *V. Munteanu*, dr. în medicină, *G. Durbailov*, dr. în medicină,
S. Pînzari, dr. în medicină, *S. Gavriluc*, dr. în medicină, *I. Mocanu*, dr. în medicină
 IMSP Institutul Oncologic

Perfecționarea și evaluarea tratamentului chimioterapeutic în hemoblastoze sunt îndreptate în două direcții principale. O direcție presupune stabilirea unor programe de tratament specifice pentru fiecare tumoră în parte, având toxicitate minimă, cum ar fi: interferonul, în cazurile triholeucemiilor, acidului retinoic, în cazurile leucemiilor acute promielocitare. A doua direcție presupune intensificarea la maximum a tratamentului cu citostatice, care este specifică și care oferă posibilitatea tratării nemijlocite a celulelor tumorale. Deja este bine cunoscut faptul că orice abatere de la schemele de tratament folosite în prezent, cum ar fi: micșorarea dozelor, prelungirea intervalelor între tratamente, cu siguranță contribuie la obținerea unui rezultat negativ în evoluția bolii. Pe de altă parte, intensificarea tratamentului cu citostatice reprezintă o cauză a decesului în 10-15% din pacienți, în special prin complicațiile sale. Acest procent poate crește considerabil în cazurile când pacienții nu sunt asigurați cu antibiotice de ultimă generație, cu un spectru larg de acțiune, cu preparate antifungice și cu preparate antivirale. O importanță deosebită o are terapia de susținere: transfuzia de masă trombocitară, transfuzia de plasmă proaspătă, corecția sindromului anemic. Prezența boxelor aseptice, fie ele chiar și cele mai primitive, sterilizate cu raze ultraviolete, reprezintă nu numai o necesitate, dar este obligatorie. În lipsa acestor condiții, tratamentul eficient al leucemiilor acute, hematosarcomelor este dificilă, dacă nu imposibilă, iar tratamentul efectuat este doar o aparență, mortalitatea fiind de 100% din cazuri. Pe când