

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPIA ANTINEOPLAZICĂ CU ANTRACICLINE

Carmen Cristescu*

REZUMAT

Nici o altă familie de agenți antitumorali nu a fost atât de rapid acceptată în practica oncologică cotidiană, ca **antraciclinoele**. Prescrise uzual în asocieri polichimioterapice, antraciclinoele își aduc o contribuție valoroasă într-o gamă largă de afecțiuni maligne: limfoame hodgkiniene și non-hodgkiniene, cancer mamar, ovarian, pulmonar, tumori maligne ale tubului digestiv, etc. În prezent, noii compuși antraciclinoici (epirubicina; idarubicina) datorită efectului antitumoral echivalent cu al doxorubicinei și toleranței îmbunătățite, dețin un rol major în terapia unor neoplazii.

Cuvinte cheie: antraciclinoe, actualități terapeutice.

ABSTRACT

Up-to-date of anti-neoplastic therapy with anthracyclines

No other class of antitumor agents has gained ground in the oncologic daily practice as fast as the **anthracyclines**. Usually prescribed as part of polichemiotherapy schedules, anthracyclines bring a valuable approach to a wide range of malign states such as: Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas, breast, ovarian, lung cancer, malign tumors of gastrointestinal tract. Currently, new anthracycline compounds (such as epirubicine, idarubicine) play a major role in neoplasias therapy due to their antitumoral effect, equivalent to that one of doxorubicin and to their improved tolerance.

Key words: Anthracyclines, therapeutic up-to-date.

Poate nici o altă familie de agenți oncostatici nu a fost atât de repede acceptată ca mijloc terapeutic principal în cancer, ca **antraciclinoele**. De la primele studii efectuate asupra daunorubicinei și doxorubicinei, aceste medicamente au fost mult prescrise fie în monoterapie, fie asociate cu alte citostatice într-o gamă largă de afecțiuni maligne.

În prezent, antraciclinoele dețin un rol major în tratamentul unor hemopatii maligne și a unor tumori maligne solide.

1) Leucemia acută

Leucemia acută limfoidă și mieloidă răspunde bine la un număr relativ mare de citostatice antraciclinoice: daunorubicina, doxorubicina, zorubicina și idarubicina.

De altfel, **leucemia acută** constituie principala indicație a **daunorubicinei**, utilizată cel mai frecvent:

- în asociere cu:
 - a) **citarabina**, în faza de inducție a remisiunii complete a leucemiei acute mieloidă; terapiile de inducție standard pentru leucemia mieloidă acută la adulți conțin frecvent perfuzii de 7 zile cu citarabină și bolus intravenos de daunorubicină în zilele 1 și 3.
 - b) **prednison, vincristină, ciclofosamidă** și eventual **citarabină** în faza de inducție a remisiunii complete a leucemiei acute limfoide.
- ca tratament de menținere a remisiunii complete conform unor modalități foarte variate definite în diferite protocoale terapeutice.

● în tratamentul recăderilor, mai ales dacă ea nu a fost utilizată anterior.

Doxorubicina nu este practic utilizată pentru obținerea remisiunii complete în leucemiile acute. Ea poate fi însă folosită cu succes pentru tratamentul de întreținere al remisiunii complete.

Eficacitatea majoră a **zorubicinei** se manifestă la bolnavii cu leucemie acută mieloidă la toate grupele de vârstă. Zorubicina poate astfel înlocui daunorubicina în momentul fazei de inducție a remisiunii complete din leucemii și în terapia de consolidare și întreținere a remisiunilor complete.

Idarubicina, antraciclino recent introdusă în terapeutică are un efect antileucemic mai marcat comparativ cu daunorubicina. De aceea ea a devenit terapie de primă linie la pacienți (copii și adulți) cu leucemie acută mieloidă și limfoidă, mai ales la cazurile cu recădere în primul an după chimioterapia completă sau la cei refractari la tratamentul citostatic standard.

2) Boala Hodgkin și limfoamele non-hodgkiniene

La pacienții cu boală Hodgkin în stadiu avansat, combinația **MOPP** (mecloretamină, oncovin, procarbazine, prednison) a devenit terapia standard cu care sunt comparate celelalte regimuri polichimioterapice.

Doxorubicina asociată cu diverse citostatice este și ea frecvent prescrisă la bolnavii hodgkinieni în scopul obținerii remisiunii complete. Combinația **ABVD** (doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazine), cea mai cunoscută schemă polichimioterapeutică în care este inclusă și doxorubicina, s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca asocierea MOPP în ceea ce privește remisiunea completă (80% cazuri) și durata remisiunii inițiale dar mai puțin toxică din punct de vedere al fertilității și al riscului de leucemie secundară.

Mai recent, rezultate favorabile au fost obținute prin folosirea alternativă a schemelor MOPP și ABVD în stadiul IV al bolii Hodgkin.

Alte combinații conținând doxorubicină printre care **B -**

*Dr. Carmen Cristescu, șef de lucrări, disciplina de Farmacologie, UMF Timișoara

CAV (bleomicina, carmustina, doxorubicina, vinblastina) s-a dovedit a fi promițătoare la pacienții Hodgkinieni a căror boală este refractară la regimul MOPP.

În cursul **limfoamelor non-hodgkiniene**, doxorubicina este un element central al protocoalelor polichimioterapice, în asociere cel mai frecvent cu prednison, vincristină, ciclofosfamidă și bleomicină sau metotrexat. Combinațiile polichimioterapice care conțin doxorubicina au un succes terapeutic mai mare comparativ cu regimurile care nu includ antraciclina.

La pacienții cu limfoame non-hodgkiniene care prezintă forme histologice mai puțin agresive, asocierea **CHOP** (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) determină răspunsuri clinice favorabile mai frecvente și mai semnificative fără a îmbrăca însă un caracter curativ.

Epirubicina, fiind la fel de eficace ca doxorubicina dar având un indice terapeutic mai ridicat poate fi inclusă în regimul standard din cursul terapiei limfoamelor non-hodgkiniene. Combinațiile polichimioterapice care conțin epirubicina au o înaltă tolerabilitate permițând utilizarea unor doze mai mari de antraciclină în vederea obținerii unor rezultate cât mai favorabile. De aceea, **epirubicina** este considerată în prezent o **alternativă terapeutică valoroasă la bolnavii cu limfoame non-hodgkiniene**.

3) Cancer mamar

La pacientele cu cancer de sân, **doxorubicina** este considerată a fi citostaticul cel mai activ în monochimioterapie, cu titruri de răspuns de 45%. Iată de ce renumitul oncolog Richard L. Schilsky, declara în martie 1997 la Congresul de Oncologie din Amsterdam următoarele: "În ultimii 30 de ani, de la introducerea doxorubicinei, aceasta este singurul și cel mai semnificativ progres în tratamentul cancerului de sân în stadiile precoce".

Regimurile polichimioterapice care includ doxorubicina s-au dovedit a fi însă mai active permițând creșterea cu 10% a titrului de răspuns precum și prelungirea duratei de răspuns (8 - 10 luni față de 4 luni).

Majoritatea studiilor clinice comparative asupra regimurilor combinate cu și fără doxorubicină au demonstrat că este mai avantajoasă folosirea combinațiilor care conțin antraciclina. Într-un studiu prospectiv efectuat la Institutul Național al Cancerului din SUA, combinația **CAF** (ciclofosfamidă, doxorubicină, 5-fluorouracil) a dus la o rată de răspuns de 82% în comparație cu rata de răspuns de 62% determinată de regimul **CMF** (ciclofosfamidă, metotrexat, 5-fluorouracil).

În terapia de primă linie a cancerului mamar avansat, combinațiile care conțin **epirubicina** sunt cel puțin la fel de eficiente ca regimurile standard. Aceste combinații beneficiază de o toleranță superioară și o toxicitate redusă și previzibilă. Studii recente demonstrează că epirubicina este un agent antitumoral la fel de valoros ca doxorubicina, iar datorită profilului său îmbunătățit în ceea ce privește siguranța terapeutică, ea poate înlocui cu succes adriamicina la pacienții cu neoplasm mamar avansat. Există astfel posibilitatea unui tratament chimioterapic mai agresiv, cu doze cumulative mai mari de antraciclină, ceea ce determină o rată de răspuns mai durabilă și prelungirea supraviețuirii.

4) Cancere genitale

a) cancerul ovarian

Cancerul ovarian este o boală asociată cu o rată de mortalitate înaltă. Deși mulți agenți antitumorali sunt activi și determina răspunsuri clinice, rata de supraviețuire a pacientelor cu cancer ovarian este mică.

Cisplatina este agentul antineoplazic cu eficacitatea cea mai evidentă în cancerul ovarian. Studiile din ultimii ani sugerează că pot fi obținute rezultate mai bune la combinația ei cu alte citostatice. Astfel, a fost demonstrat un avantaj în termeni de supraviețuire în cazul utilizării combinației **ACC** (doxorubicină, ciclofosfamidă, cisplatină) decât la folosirea cisplatinii în monochimioterapie.

În cancerul ovarian avansat, **epirubicina** s-a dovedit a fi un citostatic care determină rate ridicate de răspuns, atunci când este inclusă într-un protocol terapeutic standard. Având o toxicitate minimală și o înaltă tolerabilitate epirubicina face posibilă prelungirea duratei terapiei mai mult decât ar fi posibil utilizând alte citostatice.

Studii multicentrice din ultimii ani comparând epirubicina cu doxorubicina, ambele în combinație cu cisplatina, au demonstrat că epirubicina este la fel de activă cu doxorubicina însă efectele cardiotoxice semnalate în cursul administrării epirubicinei au fost mai reduse comparativ cu cazurile care au primit adriamicină. Iată de ce, epirubicina poate fi folosită în cancerul ovarian ca alternativă a doxorubicinei, mai ales la pacientele în vârstă, cu stare generală alterată și cu probleme cardiace.

b) cancerul uterin

La femeile cu cancer uterin, **doxorubicina** este frecvent integrată în protocoalele de chimioterapie paleativă a formelor evaluate de boală. Ea este utilizată pentru a împiedica extensia locală a tumorii și pentru a permite astfel realizarea unei chirurgii de exereză.

5) Cancerul pulmonar

Doxorubicina este unul dintre cei mai activi agenți antineoplazici în cazul câtorva subtipuri histologice de neoplasm pulmonar.

În carcinomul cu celule mici, combinațiile citostatice cele mai active include doxorubicina, ciclofosfamidă, vincristina, metotrexat și lomustina. Supraviețuirea medie continuă să fie de aproximativ un an; 25 - 30% dintre pacienții cu boală în stadiul incipient par să aibă un interval destul de lung de supraviețuire lipsit de manifestări clinice.

În ultimii ani, studiile au dovedit că în cancerul pulmonar cu celule mici combinațiile care includ **epirubicina** au avut o foarte bună rată de răspuns. Toleranța înaltă a acestor antracicline a condus la creșterea duratei terapiei și la prelungirea duratei supraviețuirii (16 luni față de 10 - 12 luni).

6) Cancerele tubului digestiv

Doxorubicina poate fi utilizată în asociere cu 5-fluorouracil, cisplatină și metotrexat în cancerele esofagiene, gastrice și pancreatice inoperabile sau metastatice, cu un titru de răspuns de 25 - 40% și o supraviețuire cantitativ prelungită la subiecții care au răspuns la tratament.

În cancerul esofagian inoperabil, **epirubicina** în combinație cu radioterapia determină rezultate comparabile cu alte regimuri chimioterapice care includ mai ales cisplatina.

La bolnavii cu neoplasm gastric avansat, epirubicina s-a arătat a fi o valoroasă componentă a protocoalelor terapeutice standard determinând o eficiență activitate antitumorală și o bună tolerabilitate.

Chimioterapia în cancerul pancreatic rămâne o problemă în practica oncologică cotidiană. Doar câțiva agenți antineoplazici, determină răspunsuri clinice, în proporție de 20 - 30% cazuri. Epirubicina poate fi plasată printre puținele citostatice care au o activitate antitumorală moderată în neoplasmul pancreatic avansat.

Injectată intraarterial, epirubicina poate avea o rată de răspuns de aproximativ 15%, prelungind supraviețuirea bolnavilor cu hepatoame.

7) Sarcoame

Doxorubicina este cel mai eficient agent antitumoral utilizat în monoterapia bolnavilor cu sarcoame de părți moi, determinând o rată de răspuns de 25-30%. Actualmente ea este folosită în asocieri polichimioterapice neoadjuvante sau/și adjuvante, a căror eficiență terapeutică este în prezent dovedită.

Sarcomul osos a fost tratat cu succes cu combinații care includ doxorubicina, atât în cazul bolii metastatice cât și ca terapie adjuvantă. Asocierile cele mai eficace s-au dovedit a fi cele care conțin doxorubicina, ciclofosfamida și metotrexat.

8) Tumori pediatrice

Doxorubicina este un citostatic valoros în terapia afecțiunilor neoplazice la copii. Studii reprezentative au demonstrat că această antraciclină are o eficacitate importantă asupra tumorii Wilms, neuroblastoamelor și tumorilor testiculare.

Privite inițial cu optimism, **antraciclinele** supuse testării extensive într-o mare varietate de afecțiuni maligne, s-au dovedit a fi, ca toate citostaticele, medicamente cu indice

terapeutic scăzut. Mielosupresia, alopecia, necroza tisulară post-extravazare, grețurile, vărsăturile și cardiotoxicitatea sunt efectele adverse cele mai frecvent semnalate la pacienții neoplazici aflați sub tratament antraciclinic. Toxicitatea cardiacă este cea mai serioasă consecință a terapiei cu antracicline iar dovezile de până acum sugerează că s-ar putea să vedem doar vârful icebergului.

În ciuda toxicității lor înalte, **antraciclinele** rămân medicamente de elecție în terapia multor neoplazii, continuând să reprezinte o **clasă importantă de citostatice în viitorul apropiat**.

BIBLIOGRAFIE

1. **Berg S.L., Balis F.M. et all:** The use of cardioprotectant agents in combination with anthracycline chemotherapy for childhood cancer, *New York, Wiley-Liss Inc.* 1993; 115 - 120
2. **Bu'lock F.A. et all:** Cardioprotection by ICRF - 187 against high dose anthracycline toxicity in children with malignant disease, *Br. Heart J.* 1993; 70, 185 - 188
3. **Cersosimo R.J., Hong W.K.:** Epirubicin: a review of the pharmacology, clinical activity and adverse effects of the anadriamycin analogue, *J. Clin. Oncol.* 1996; 4, 425 - 439
4. **Katzung B.G.:** Basic and Clinical Pharmacology 7th ed., *Appleton and Lange* 1998
5. **Robert J.:** Pharmacologie de la doxorubicine et de ses derives, *Cancerologie Aujourd'hui*, 1992, 1, 27 - 35
6. **Shorderet M.:** Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications therapeutiques, *Ed. Frison-Roch, Paris* 1992
7. **Speyer J.L., Green M.D. et all:** ICRF - 187 permits longer treatment with doxorubicine in woman with breast cancer, *J. Clin. Oncol.* 1992; 10, 117 - 127
8. **Weiss R.:** The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Cancer Treat. Rev.* 1992, 19, 670 - 686
9. **Wiernik P.N., Banks P.L. et all.:** Cytarabine plus idarubicin or duanorubicin as induction and consolidation treatment for previously untreated adult patients with acute myloid leukemia, *Blood* 1992, 79, 313 - 319