

Κεφάλαιο 47

Αντιμεταβολίτες

Χ. Πανόπουλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αντιμεταβολίτες είναι φάρμακα με δομή όμοια με φυσικές ουσίες, που απαιτούνται για την ομαλή λειτουργία του κυττάρου. Η δομική αυτή ομοιότητα επιτρέπει σε πολλούς από τους αντιμεταβολίτες να χρησιμεύουν σαν υπόστρωμα σημαντικών κυτταρικών ενζύμων. Πολλοί αντιμεταβολίτες αναστέλλουν την κυτταρική διαίρεση, μετά από μετατροπή τους σε τοξικότερες ουσίες από μία σειρά ενζυμικών αντιδράσεων. Κάθε ένζυμο, που εμπλέκεται σε αυτή την διαδικασία αποτελεί δυνητική θέση δράσης ενός αντιμεταβολίτη, αλλά παράλληλα και δυνητική θέση ανάπτυξης κυτταρικής αντίστασης στον αντίστοιχο αντιμεταβολίτη.

Όλοι οι αντιμεταβολίτες τελικά αναστέλλουν την αντιγραφή ή την επιδιόρθωση του DNA. Η βλάβη του DNA επιτυγχάνεται ή με την απ' ευθείας αναστολή των απαραίτητων ενζύμων για την αντιγραφή ή την επιδιόρθωση ή με την ενσωμάτωση του αντιμεταβολίτη ή προϊόντος του στο DNA.

Η ικανότητα των αντιμεταβολιτών να αναστέλλουν την σύνθεση του DNA, τα καθιστούν δραστικότερα στη φάση S του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, με αποτέλεσμα η δράση τους να εξαρτάται εν πολλοίς από την διάρκεια έγχυσης.

Ογκοί με υψηλό ποσοστό κυττάρων σε φάση S, καθώς και φυσιολογικά κύτταρα με υψηλό κλάσμα πολλαπλασιασμού, όπως τα κύτταρα του πεπτικού σωλήνα και του μυελού των οστών, πα-

ρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην δράση των αντιμεταβολιτών. Η δράση τους στα φυσιολογικά κύτταρα εκφράζεται με μεγαλύτερη τοξικότητα.

Οι αντιμεταβολίτες θεωρούνται γενικά φάρμακα μη μιτογόνα και πολλοί εξ αυτών χρησιμοποιούνται με σχετική ασφάλεια κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους ταξινομούνται σε: *ανταγωνιστές του φολικού οξέος, ανταγωνιστές της πυριμιδίνης και ανταγωνιστές των πουρινών*¹.

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

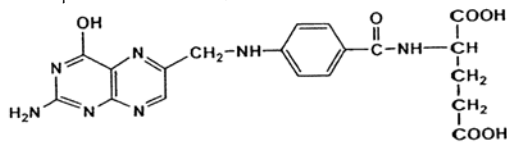
Μηχανισμός δράσης

Η αμινοπτερίνη, που είναι ανταγωνιστής του φολικού οξέος, ήταν ο πρώτος αντιμεταβολίτης, με αντικαρκινική δράση. Χρησιμοποιήθηκε στην αντιμετώπιση της οξείας λευχαιμίας την δεκαετία του 1940. Αντικαταστάθηκε από την μεθοτρεξάτη, το 4-άμινο, 10-μεθύλ ανάλογο του φολικού οξέος. Η μεθοτρεξάτη παραμένει ο πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενος ανταγωνιστής του φολικού οξέος με δεδομένη δραστικότητα σε ένα ευρύ φάσμα νεοπλασιών.

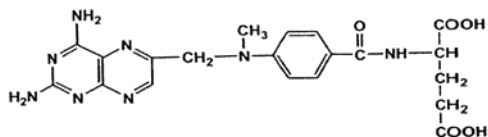
Το φολικό οξύ με την δραστική μορφή του το τετραϋδροφολικό, είναι απαραίτητο για την σύνθεση της πουρίνης και της θυμιδυλάτης. Το φολικό οξύ ανάγεται σε τετραϋδροφολικό από την *dihydrofolate reductase (DHFR)*.

Η κυτταροτοξική δράση της μεθοτρεξάτης είναι αποτέλεσμα τριών επιδράσεων: αναστολή της DHFR, αναστολή

της θυμιδυλάτης και επίδρασης στην μεταφορά των αναγομένων παραγώγων του φολικού οξέος.



Folic acid



Methotrexate

Εικόνα 1. Στερεοχημικός τύπος φολικού οξέος και μεθοτρεξάτης.

Η αναστολή της DHFR έχει σαν αποτέλεσμα ανεπάρκεια της θυμιδυλάτης και των πουρινών και επομένως μείωση της σύνθεσης και της επιδιόρθωσης του DNA, καθώς και μείωση της κυτταρικής διαίρεσης. Η συγγένεια της DHFR με την μεθοτρεξάτη είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από την συγγενεία της με το φολικό οξύ. Επομένως ακόμη και ταυτόχρονη χορήγηση φολικού οξέος δεν θα επηρεάσει την δράση της μεθοτρεξάτης. Ωστόσο η λευκοβορίνη, παράγωγο του τετραϋδροφολικού οξέος, μπορεί να εμποδίσει το αποτέλεσμα του φαρμάκου αν χορηγηθεί σύντομα μετά την χορήγηση της μεθοτρεξάτης, δεδομένου ότι δεν χρειάζεται την DHFR για την ενεργοποίησή της. Μέτριες (>100mg/m²) ή υψηλές δόσεις (>1.000mg/m²) χορηγούμενες με λευκοβορίνη σαν θεραπεία διάσωσης, χρησιμοποιούνται στην θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου. Η μεθοτρεξάτη είναι δραστικότερη στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, δεδομένου ότι η κυτταροτοξική της δράση εκδηλώνεται κυρίως κατά την φάση S του κυτταρικού κύκλου. Έχει επίσης α-

νοσοκατασταλτική δράση, πιθανόν λόγω αναστολής του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων²⁻⁴.

Φαρμακοκινητική

Η απορρόφηση από το στόμα εξαρτάται από την δόση. Από το στόμα απορροφάται το 60% με δόσεις μεγαλύτερες από 30 mg/m². Η απορρόφηση είναι σημαντικά μικρότερη με υψηλότερες δόσεις (>80 mg/m²).

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρείται μετά από 1-2 ώρες. Διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες σε συγκεντρώσεις στον ορό <0,1 μmol/ml. Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις διανέμεται στους νεφρούς, την χοληδόχο κύστη, τον σπλήνα, το ήπαρ και το δέρμα. Επίσης διανέμεται στα υγρά του τρίτου χώρου. Μικρές συγκεντρώσεις παρατηρούνται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις παρατηρούνται σε ασθενείς με προηγηθείσα ακτινοβολία εγκεφάλου και ασθενείς με λέμφωμα κεντρικού νευρικού συστήματος, όπου υπάρχει διακοπή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 50%. Μεταβολίζεται σε ποσοστό <10% στο ήπαρ και ενδοκυτταρικά. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης. Αποβάλλεται από τα ούρα στο 80-90% και κατά 10% από τα κόπρανα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 3-10 ώρες για δόσεις <30 mg/m² και 8-15 ώρες για υψηλότερες δόσεις⁵.

Ενδείξεις

Πρωτεύουσες

Καρκίνοι ουροδόχου κύστεως, μαστού, στομάχου, κεφαλής και τραχήλου, χοριοκαρκίνωμα, λεπτομηνιγγικές εντοπί-

σεις, οξεία λευχαιμία, λεμφώματα, σπογγοειδής μυκητίαση, καρκίνος αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, σάρκωμα.

Άλλες

Καρκίνος οισοφάγου, καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος όρχεος²⁻⁴.

Ειδικές προφυλάξεις

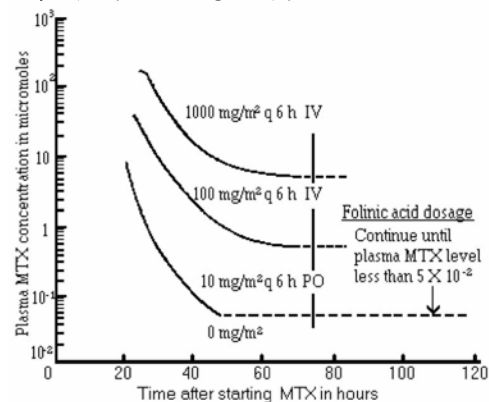
Η μεθοτρεξάτη εξέρχεται αργά από τα διαμερίσματα του τρίτου χώρου με αποτέλεσμα την παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής και απρόβλεπτη τοξικότητα. Σε ασθενείς με σημαντική συλλογή υγρού στον τρίτο χώρο, πρέπει πρώτα να αφαιρείται το υγρό και κατόπιν να παρακολουθούνται τα επίπεδα μεθοτρεξάτης. Αν δεν είναι δυνατή η αφαίρεση του υγρού, πρέπει να μειώνεται η δόση.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας λόγω της έκπτωσης της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, καθώς και των ελαττωμένων αποθεμάτων φολικού. Η δόση πρέπει να μειώνεται και να παρακολουθούνται για πρόωμη εμφάνιση τοξικότητας.

Η διάσωση με λευκοβορίνη είναι απαραίτητη σε δόσεις >500 mg/m², μπορεί όμως να γίνει και σε δόσεις 100-500 mg/m². Χορηγούνται 10-25 mg/m² λευκοβορίνης po/iv/im ανά 6ωρο για περίπου 8-10 δόσεις, αρχίζοντας την χορήγηση μετά την έναρξη της έγχυσης της μεθοτρεξάτης. Οι μετατροπές των δόσεων της λευκοβορίνης αρχίζουν την τρίτη ημέρα και βασίζονται στα πρωινά επίπεδα της μεθοτρεξάτης. Η μέτρηση των επιπέδων επαναλαμβάνεται κάθε πρωί και οι δόσεις της λευκοβορίνης καθορίζονται από το διάγραμμα 1⁶.

Η χορήγηση της λευκοβορίνης συνεχίζεται μέχρι τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης φθάσουν τα 0,05 μmol/l. Δόσεις λευ-

κοβορίνης >25 mg χορηγούνται iv.



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα παρακολούθησης των επιπέδων της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα σε σχέση με τις επαναλαμβανόμενες δόσεις διάσωσης με λευκοβορίνη.

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει αυτόματη αποβολή εγκυμοσύνης, ειδικά όταν χορηγείται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της γονιμότητας, ολιγοσπερμία και διαταραχές εμμήνου ρύσεως για ένα σχετικά μικρό διάστημα μετά την διακοπή της θεραπείας. Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγεται για μεν τους άνδρες κατά την διάρκεια και για 3 τουλάχιστον μήνες μετά την θεραπεία και για τις γυναίκες κατά την διάρκεια και για τουλάχιστον ένα κύκλο με ωορρηξία μετά την θεραπεία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανοσοποιητικό: Αναφυλακτικές αντιδράσεις σπάνια (<1%) και αγγειίτιδα (1-10%).

Αιμοποιητικό: Ουδετεροπενία με πρώτο ναδίρ σε 4-7 ημέρες και αποκατάσταση σε 7-13 ημέρες και δεύτερο ναδίρ σε 12-21 ημέρες με αποκατάσταση σε 15-20 ημέρες. Θρομβοπενία με ναδίρ σε 5-12 ημέρες με αποκατάσταση σε 15-27 ημέρες.

Κυκλοφορικό: Υπόταση, περικαρδιακή

συλλογή, περικαρδίτιδα.

Σωματικές εκδηλώσεις: Συχνά ρίγος και πυρετός, καταβολή δυνάμεων, αδιαθεσία, αλλαγές της διάθεσης.

Δερματολογικές: Ακμή, αλωπεκία (1-10%), συνήθως αναστρέψιμη μετά από μερικούς μήνες. Δερματίτιδα. Πολύμορφο ερύθημα (σύνδρομο Stevens-Johnson) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Θυλακίτιδα. Φωτοευαισθησία. Κνησμός. Εξάνθημα. Νέκρωση δέρματος.

Ενδοκρινικές: Σακχαρώδης διαβήτης.

Γαστρεντερικό: Σε υψηλές δόσεις υψηλό έως μέτριο εμετογόνο, χαμηλό έως μέτριο εμετογόνο σε δόσεις 250-1.000 mg/m², χαμηλό εμετογόνο σε χαμηλότερες δόσεις. Ανορεξία, διάρροια, γλωσσίτιδα, φαρυγγίτιδα. Διάτρηση (<10%).

Αιμορραγικές εκδηλώσεις: Εκχυμώσεις, πετέχειες, αιματέμεση, αιματοουρία, μέλαινα²⁻⁴.

Ηπαρ/πάγκρεας: Παγκρεατίτιδα. Ηπατοτοξικότητα, τόσο με υψηλές όσο και με χαμηλές δόσεις, η οποία μπορεί να είναι και απειλητική για την ζωή. Αύξηση των ηπατικών ενζύμων μπορεί να παρατηρηθεί σε κάθε κύκλο και επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από διακοπή του φαρμάκου για ένα μήνα. Κίρρωση και ίνωση παρατηρείται συνήθως με χρόνια χορήγηση χαμηλών δόσεων. Συνιστάται η αποφυγή αλκοόλης και άλλων ηπατοτοξικών ουσιών⁷.

Μεταβολικές: Αζωθαιμία, συχνότερα με υψηλές δόσεις. Υπερουριχαιμία

Μυοσκελετικό: Αρθραλγίες, μυαλγίες. Οστεοπόρωση (σε υψηλές δόσεις). Νέκρωση μαλακών μοριών.

Νευρολογικές: Νευροτοξικότητα με ενδορραχιαία χορήγηση ή με υψηλές δόσεις. Επιληπτική κρίση (1-10%). Η νευροτοξικότητα οφείλεται σε συσσώρευση αδενোসίνης λόγω αναστολής της σύνθε-

σης των πουρινών. Με την ενδορραχιαία χορήγηση έχει παρατηρηθεί άσηπτη μηνιγγίτιδα και μυελοπάθεια. Λευκοεγκεφαλοπάθεια μπορεί να συμβεί σαν καθυστερημένη ανεπιθύμητη ενέργεια, συνήθως σε ασθενείς, που έχουν υποβληθεί σε ολοκρανιακή ακτινοβολία. Σπάνια η εγκεφαλοπάθεια, η οποία μπορεί να προκαλέσει και νευρογενές πνευμονικό οίδημα⁹.

Οφθαλμολογικές: Αλλοιώσεις της όρασης. Επιπεφυκίτιδα.

Πνεύμονες: Πνευμονική τοξικότητα (2-8%, μπορεί να συμβεί με όλες τις δόσεις, συχνότερα με χρόνια χορήγηση μικρών δόσεων). Μπορεί να είναι συμπτωματική ή ασυμπτωματική. Παρουσιάζεται σαν πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία, σαν πνευμονική λοίμωξη λόγω ανοσοκαταστολής ή πνευμονικό λέμφωμα, το οποίο υποχωρεί μετά την διακοπή του φαρμάκου. Η πνευμονική τοξικότητα της μεθοτρεξάτης μπορεί να είναι οξεία, υποξεία ή χρόνια. Συνήθως εμφανίζεται κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας, μπορεί όμως να εμφανιστεί νωρίτερα ή αργότερα. Η υποξεία μορφή είναι η συχνότερη και εκδηλώνεται με δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα, πυρετό, κυάνωση, πνευμονική ίνωση και υπεζωκοτική συλλογή. Αντιμετωπίζεται με διακοπή της μεθοτρεξάτης και χορήγηση κορτικοειδών⁸.

Ουροποιητικό: Νεφρική δυσλειτουργία με υψηλές δόσεις. Η νεφρική ανεπάρκεια από την μεθοτρεξάτη πρέπει να αντιμετωπίζεται επείγοντως, δεδομένου ότι το φάρμακο αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς. Οφείλεται στην καθίζηση της στα νεφρικά σωληνάκια, η οποία προκαλεί σωληναριακή βλάβη. Προλαμβάνεται με ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων, με την οποία

αυξάνεται η διαλυτότητα της μεθοτρεξάτης. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων, χορήγηση λευκοβορίνης και χορήγηση αλκαλικών υγρών μέχρι πτώσης των επιπέδων <0,05 $\mu\text{mol/l}$ ^{10,11}.

Καρκινογένεση: Λεμφώματα.

Σεξουαλική λειτουργία/αναπαραγωγή: Εμβρυϊκές ανωμαλίες. Γυναίκομαστία. Διαταραχές της σεξουαλικής επιθυμίας, ανικανότητα. Διαταραχές εμμήνου ρύσεως.

Σύνδρομα: Οξύ νευρολογικό σύνδρομο με υψηλές δόσεις. Σύνδρομο λύσης του όγκου, ειδικά όταν χορηγείται για την θεραπεία του λεμφώματος Burkitt, το οποίο εκδηλώνεται με υπερουριχαιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Αντιμετωπίζεται με εντατική ενυδάτωση, διακοπή φαρμάκων που προκαλούν υπερουριχαιμία, παρακολούθηση ηλεκτρολυτών, ασβεστίου, φωσφόρου, νεφρικής λειτουργίας και ουρικού οξέος. Χορηγείται αλοπουρινόλη 600 mg po αρχικά και κατόπιν 300 mg po x 6 δόσεις και κατόπιν 300 mg po την ημέρα για 5-7 ημέρες.

Αγγειακές: Θρομβώσεις. Πνευμονική εμβολή.

Τρόποι χορήγησης

Μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια ή ενδομυϊκά. Με απ' ευθείας ενδοφλέβια χορήγηση <10 mg σε 1 λεπτό. Με ενδοφλέβια έγχυση διαλυμένο σε κατάλληλο διαλύτη σε 20 λεπτά της ώρας το 24ωρο. Με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε 24-42 ώρες. Ενδοραχιαία χορηγείται σε μικρό όγκο (5-10 ml).

Δοσολογία

Από το στόμα: 15-15 mg/m² σε μία δόση την ημέρα, ανά εβδομάδα.

Ενδοφλέβια: εβδομαδιαία 40 mg/m²,

ανά 1-3 εβδομάδες 30-60 mg/m², ανά 1-4 εβδομάδες 1000-1200 mg/m² σε έγχυση 4 ωρών ανά δόση την ημέρα 1 του κύκλου (συνολική δόση ανά κύκλο 1.000-1.200 mg/m²). Σε αυτές τις δοσολογίες είναι απαραίτητη η διάσωση με λευκοβορίνη. Οι δόσεις διαφοροποιούνται ανάλογα με το χορηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα.

Ενδοραχιαία: 12 mg ανά δόση μία ή δύο φορές την εβδομάδα, 12,5 mg στα πλαίσια συνδυασμένης θεραπείας εβδομαδιαία.

Τροποποίηση δόσεων επί νεφρικής ανεπάρκειας: ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης (μείωση της κατά 25% ανά πτώση της κάθαρσης κατά 20 ml/min).

Τροποποίηση δόσεων επί ηπατικής ανεπάρκειας: ανάλογα με την AST και την χολερυθρίνη. Δεν χορηγείται σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια²⁻⁴.

PEMETREXED (ALIMTA)

Μηχανισμός δράσης

Το pemetrexed αναστέλλει την dihydrofolate reductase (DHFR) και την glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), ένζυμα κλειδιά απαραίτητα για την εκ νέου βιοσύνθεση της θυμιδίνης και των νουκλεοτιδίων της πουρίνης. Επίσης όπως η 5-φθοριοουρακίλη αναστέλλει την thymidilate synthase (TS), με αποτέλεσμα την μείωση της διαθέσιμης θυμιδίνης για την σύνθεση του DNA. Όταν το φάρμακο εισέλθει στο κύτταρο, υποβάλλεται σε γλουταμοποίηση με αποτέλεσμα την αύξηση της παραμονής μέσα στο κύτταρο και του ενδοκυττάριου χρόνου ημίσειας ζωής. Το pemetrexed είναι ακτινοευαισθητοποιός ουσία. Προκαλεί διακοπή του κυτταρικού κύκλου στην φάση G₁

S^{12,13}.

Φαρμακοκινητική

Κατανέμεται στο πλάσμα και τους διάμεσους ιστούς και δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δεν μεταβολίζεται σε εκτιμήσιμη έκταση. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για δραστικούς ή αδρανείς μεταβολίτες. Απεκκρίνεται κυρίως από τα ούρα. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2,2-7,2 ώρες^{12,13}.

Ενδείξεις

Πρωτεύουσες

Μεσοθελίωμα¹⁵.

Άλλες

Καρκίνος πνεύμονα, μη μικροκυτταρικός^{16,17}.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η τοξικότητα της θεραπείας, μειώνεται σημαντικά με την χορήγηση φολικού οξέος 0,4 mg από το στόμα, καθημερινά αρχίζοντας μία εβδομάδα πριν και συνεχίζοντας έως και 3 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να λαμβάνουν βιταμίνη B₁₂ 1.000 mcg im, μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η ίδια δόση επαναλαμβάνεται κάθε 9 εβδομάδες έως και 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου.

Ανοσοποιητικό: Υπερευαισθησία (2%, σοβαρή 0%).

Αιμοποιητικό: Αναιμία (33%, σοβαρή 6%). Εμπύρετη ουδετεροπενία (σοβαρή 1%). Λευκοπενία-ουδετεροπενία (55%, σοβαρή 24%). Θρομβοπενία (27%, σοβαρή 5%).

Κυκλοφορικό: Θρόμβωση, εμβολή.

Σωματικά συμπτώματα: Κόπωση (80%). Πυρετός.

Δέρμα: Εξάνθημα, απολέπιση, έχουν περιγραφεί όταν δεν χορηγείται προθεραπεία με κορτικοειδή. Δεξαμεθαζόνη

χορηγείται την προηγούμενη, την ίδια και την επόμενη ημέρα της θεραπείας.

Γαστρεντερικό: Μέτριο έως υψηλό εμετογόνο. Ανορεξία. Δυσκοιλιότητα. Διάρροια. Δυσφαγία, οισοφαγίτιδα. Βλεννογονίτιδα. Ναυτία-έμετοι (58%).

Ήπαρ: Αύξηση των ηπατικών ενζύμων
Πνεύμονες: Δύσπνοια (66%, σοβαρή 11%). Θωρακικό άλγος.

Νεφροί: Αύξηση κρεατινίνης. Σπάνια νεφρική ανεπάρκεια^{18,19}.

Τρόποι χορήγησης

Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, διαλυμένο σε 100 ml NS σε 10 λεπτά της ώρας. Ο χρόνος χορήγησης της πλατίνας και η απαραίτητη ενυδάτωση δεν επηρεάζουν την δραστικότητα του pemetrexed^{18,19}.

Δοσολογία

Ενδοφλέβια χορήγηση: Ανά 3 εβδομάδες 500 mg/m².

Σε νεφρική ανεπάρκεια η δόση μειώνεται ως εξής: αν κάθαρση κρεατινίνης >45 ml/min, λαμβάνεται το 100% της δόσης, αν κάθαρση κρεατινίνης <45 ml/min αναβάλλεται η θεραπεία^{18,19}.

5-ΦΘΟΡΙΟΥΡΑΚΙΑΗ

Μηχανισμός δράσης

Η φθοριοουρακίλη είναι ανάλογο της πυριμιδινικής ουρακίλης και δρα επομένως σαν ανταγωνιστής της πυριμιδίνης. Υπάρχουν 3 δυνατοί μηχανισμοί δράσης: Σύμφωνα με τον πρώτο, ο μεταβολίτης της φθοριοουρακίλης, μονοφωσφορική φθοριοδεοξουριδίνη (fluorodeoxyuridine monophosphate-FdUMP) αντιδρά με την ουρακίλη και δεσμεύεται από την thymidilate synthase (TS) με αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής της θυμιδίνης και επομένως μείωση της σύνθεσης και της επιδιόρθωσης του DNA με τελικό αποτέλεσμα μείωση του

κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η λευκοβορίνη ενισχύει την δράση της φθοριοουρακίλης σταθεροποιώντας τον δεσμό της FdUMP με την TS. Σύμφωνα με τον δεύτερο μηχανισμό δράσης, ο μεταβολίτης της φθοριοουρακίλης, FdUMP, ενσωματώνεται στο DNA και υπεισέρχεται έτσι στην αντιγραφή του. Τέλος ο μεταβολίτης της, FdUMP, ενσωματώνεται στο RNA, στη θέση του uridine triphosphate (UTP), με αποτέλεσμα την παραγωγή ελαττωματικού RNA, το οποίο εμποδίζει την ομαλή λειτουργία του RNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης.

Η φθοριοουρακίλη είναι φάρμακο ειδικό του κυτταρικού κύκλου και δρα στην φάση S²¹⁻²³.

Φαρμακοκινητική

Απορροφάται από το στόμα σε ποσοστό 28-100%. Κατανέμεται περίπου κατά το 22% στο ολικό νερό του σώματος. Εισέρχεται στο εξωκυττάριο υγρό και στα υγρά του τρίτου χώρου. Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 10%. Δραστηριοποιείται μέσα στο κύτταρο-στόχο. Οι δραστικοί μεταβολίτες του είναι: FdUMP, FUTP και FdUTP. Ο αδρανής μεταβολίτης είναι η διυδροφθοριοουρακίλη.

Κατά 60-80% απεκκρίνεται σαν αναπνευστικό CO₂, 2-3% από τα χοληφόρα και <10% από τα ούρα σαν ακέραιο φάρμακο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής σε απ' ευθείας έγχυση είναι 8-14 λεπτά. Η κάθαρση του φαρμάκου εξαρτάται από τον τρόπο έγχυσης^{24,25}.

Ενδείξεις

Πρωτεύουσες

Καρκίνοι μαστού, παχέος εντέρου και ορθού, στομάχου, ουροδόχου κύστεως, κεφαλής και τραχήλου, παγκρέατος.

Βασικοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος (τοπική εφαρμογή)

Άλλες

Καρκίνοι τραχήλου της μήτρας, οισοφάγου, νεφρού, δέρματος^{24,25}.

Ειδικές προφυλάξεις

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην φθοριοουρακίλη. Σχετική αντένδειξη ιστορικό υπερευαισθησίας στην καπεσιταμπίνη.

Η ανεπάρκεια της δεϋδρογενάσης της διυδροπυριμιδίνης (dihydropyrimidine dehydrogenase-DPD), μπορεί να έχει σαν συνέπεια, απειλητική για την ζωή τοξικότητα. Οι συνήθεις τοξικές εκδηλώσεις είναι σοβαρό διαρροϊκό σύνδρομο, στοματίτιδα και μυελοκαταστολή. Επίσης παρουσιάζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα και με μεγαλύτερη βαρύτητα, ναυτία, έμετος, αιμορραγία από το ορθό, αφυδάτωση και νευροτοξικότητα. Οι ασθενείς χρειάζονται εντατική υποστηρικτική αγωγή. Ηλικιωμένοι και γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη τοξικότητα^{26,27}.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανοσοποιητικό: Σπάνιες αλλεργικές αντιδράσεις

Αιμοποιητικό: Μυελοκαταστολή. Εμφάνιση σε 7-10 ημέρες, ναδίρ σε 14 ημέρες, αποκατάσταση σε 30 ημέρες.

Κυκλοφορικό: Καρδιοτοξικότητα. Η φθοριοουρακίλη αποτελεί το δεύτερο καρδιοτοξικό χημειοθεραπευτικό μετά τις ανθρακυκλίνες. Η συχνότητα εμφάνισης καρδιοτοξικότητας αγγίζει το 8%. Η καρδιοτοξικότητα μπορεί να εκδηλωθεί σαν: ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (69%), στηθάγχη (48%), έμφραγμα μυοκαρδίου (23%), οξύ πνευμονικό οίδημα (17%), αρρυθμίες (16%), αύξηση καρδιακών ενζύμων (14%), καρ-

διακή ανακοπή και περικαρδίτιδα (2%). Ο αγγειόσπασμος των στεφανιαίων θεωρείται υπεύθυνος για την καρδιοτοξικότητα της φθοριοουρακίλης. Πολλοί από τους ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν καρδιοτοξικότητα δεν έχουν ιστορικό καρδιακής νόσου. Η προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσος πάντως αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι ο τρόπος χορήγησης, η ταυτόχρονη ακτινοβολήση και η χορήγηση ανθρακυκλίνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα υποχωρούν με την διακοπή της έγχυσης και την χορήγηση νιτροδών και/ή ανταγωνιστών του ασβεστίου. Η επαναχορήγηση του φαρμάκου, αν είναι απαραίτητη, γίνεται με στενή παρακολούθηση και προληπτική χορήγηση αντισχαιμικών σκευασμάτων²⁸.

Δέρμα: Αλωπεκία (10%). Δερματίτιδα. Ερυθροδυσαιθησία παλαμών-πελμάτων (σύνδρομο χειρός-ποδός, hand-foot syndrome). Συνήθως εμφανίζεται με την συνεχή έγχυση φθοριοουρακίλης. Υποχωρεί, στις περισσότερες περιπτώσεις μετά από 5-7 ημέρες από την διακοπή του φαρμάκου. Μπορεί να αντιμετωπισθεί με χορήγηση πυριδοξίνης.

Γαστρεντερικό: Χαμηλό εμετογόνο. Ανορεξία. Διάρροια. Οισοφαγίτιδα. Στοματίτιδα.

Ηπαρ: Χολική κίρρωση.

Νευρικό σύστημα: Οξεία παρεγκεφαλιδική αταξία, η οποία εμφανίζεται συχνότερα με υψηλές δόσεις. Αταξία, δυσμετρία, δυσαρθρία και νυσταγμός, αναπτύσσονται εβδομάδες ή μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μετά την διακοπή της θεραπείας. Το σύνδρομο οφείλεται ενδεχομένως στην ιδιότητα της φθοριοουρακίλης να διαπερνά τον

αιματοεγκεφαλικό φραγμό²⁹.

Οφθαλμοί: Δακρύρροια. Φωτοφοβία. Ερεθισμός των οφθαλμών και των επιπεφυκότων. Η επιπεφυκίτιδα μπορεί να γίνει χρόνια και να προκαλέσει ίνωση των πόρων.

Η τοξικότητα της φθοριοουρακίλης ποικίλει ανάλογα με την δόση, τον τρόπο χορήγησης και το θεραπευτικό σχήμα, καθώς και με το αν χορηγείται σε συνδυασμό με βιολογικό τροποποιητή. Οι τοξικότητες που παρατηρούνται ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης στις συνήθεις δόσεις είναι:

Σε μηνιαία απ' ευθείας έγχυση: μυελοκαταστολή δοσοεξαρτώμενη. Σε ημερήσια απ' ευθείας έγχυση για 5 ημέρες: Η διάρροια είναι καθοριστική για την δόση. Επίσης μυελοσοκαταστολή, στοματίτιδα, δερματίτιδα, δακρύρροια. Συνεχής 24ωρη έγχυση: Διάρροια και στοματίτιδα είναι καθοριστικές της δόσης. Επίσης μυελοκαταστολή, σύνδρομο χειρός-ποδός, δερματίτιδα, νευροτοξικότητα και καρδιοτοξικότητα. Εβδομαδιαία απ' ευθείας έγχυση: Η διάρροια είναι καθοριστική της δόσης. Επίσης μυελοκαταστολή και στοματίτιδα. Τοπική εφαρμογή: τοπική φλεγμονή³⁰.

Τρόποι χορήγησης

Δεν χορηγείται υποδόρια και ενδομυϊκά. Χορηγείται με απ' ευθείας ενδοφλέβια έγχυση σε 1-3 λεπτά. Χορηγείται επίσης σε 24ωρη συνεχή έγχυση, καθώς και ενδοπεριτοναϊκά σε δόση 15 mg/kg και 50 mEq διττανθρακικό νάτριο σε 1.000 ml 1,5% DW. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοαρτηριακά από την ηπατική αρτηρία. Χορηγείται τοπικά δις ημερησίως σε μορφή κρέμας.

Δοσολογία

Ενδοφλέβια: ανά εβδομάδα 1.000

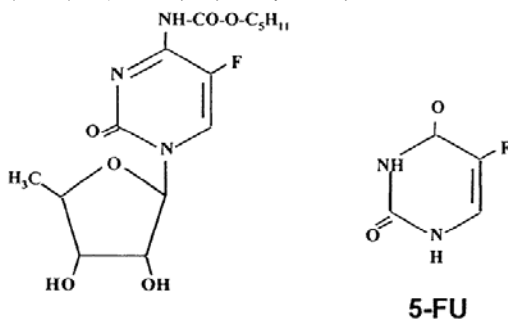
mg/m² iv σε 24ωρη έγχυση για 2 συνεχόμενες ημέρες, ανά 3 εβδομάδες 500-600 mg/m² iv την πρώτη ημέρα, ανά 3 εβδομάδες 1.000 mg/m² iv σε 24 ώρες για 3 συνεχείς ημέρες αρχίζοντας από την πρώτη ημέρα.

Οι δόσεις και ο τρόπος χορήγησης εξαρτώνται από το θεραπευτικό πρωτόκολλο και τους συνδυασμούς με άλλα φάρμακα^{28,31}.

ΚΑΠΕΣΙΤΑΜΠΙΝΗ (XELODA)

Μηχανισμός δράσης

Η καπεσιταμπίνη είναι προφάρμακο, το οποίο μετατρέπεται εκλεκτικά στο καρκινικό κύτταρο στο κυτταροτοξικό φάρμακο, την φθοριουρακίλη από την φωσφορλίωση της θυμιδίνης.



Capecitabine

Εικόνα 2. Στερεοχημικοί τύποι της 5-φθοριουρακίλης και της καπεσιταμπίνης.

Η φθοριουρακίλη μεταβολίζεται περαιτέρω σε δύο δραστικούς μεταβολίτες, την 5-φθόριο-2-μονοφωσφορική-δεοξουριδίνη (5-fluoro-2-deoxyuridine-monophosphate-FddUMP) και την 5-τριφωσφορική φθοριουριδίνη (5-fluorouridine triphosphate-FUTP), τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα καρκινικά κύτταρα. Η FdUMP αναστέλλει την σύνθεση του DNA παρεμβαίνοντας στην φυσιολογική σύνθεση της θυμιδίνης και η FUTP αναστέλλει το RNA και την πρωτεϊνική σύνθεση, ανταγωνιζόμενη την τριφωσφορική ου-

ριδίνη. Το δραστικό φάρμακο της καπεσιταμπίνης, η 5-φθοριουρακίλη, είναι ειδική της φάσης S του κυτταρικού κύκλου³².

Φαρμακοκινητική

Απορροφάται γρήγορα και σχεδόν πλήρως αναλλοίωτη από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Η τροφή μειώνει την απορρόφηση, χωρίς να έχει απόλυτα αποσαφηνισθεί η κλινική σημασία αυτής της μείωσης. Συνιστάται να λαμβάνεται με την τροφή, δεδομένου ότι στις κλινικές μελέτες, όπου μελετήθηκε η δραστικότητα και η ασφάλειά της, χορηγήθηκε 30 λεπτά μετά από τα γεύματα.

Δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό < 60%. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε 5-δεοξυ-5-φθοριουσιτιδίνη (5-deoxy-5-fluorocytidine-5DFCR) και κατόπιν σε 5-δεοξυ-5-φθοριουριδίνη (5-deoxy-5-fluorouridine-5, 5DFUR) στο ήπαρ και τους καρκινικούς ιστούς. Η 5DFUR ενεργοποιείται σε φθοριουρακίλη κυρίως στα καρκινικά κύτταρα. Η φθοριουρακίλη μεταβολίζεται στους δραστικούς μεταβολίτες της FdUMP και FUTP στα φυσιολογικά και τα καρκινικά κύτταρα. Ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά την φαρμακοκινητική της καπεσιταμπίνη και των μεταβολιτών της.

Απεκρίνεται κυρίως από τα ούρα κατά 84% τις πρώτες 24 ώρες και κατά 96% τις επόμενες 7 ημέρες σαν καπεσιταμπίνη ή σαν μεταβολίτες. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 0,75 ώρες για την καπεσιταμπίνη και 0,75 ώρες για την φθοριουρακίλη³³⁻³⁵.

Ενδείξεις

Καρκίνοι μαστού, παχέος εντέρου, παγκρέατος³⁶.

Ειδικές προφυλάξεις

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην καπεσιταμπίνη ή την φθοριουρακίλη και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Η δεϋδρογενάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD) είναι ένζυμο, που παρεμβαίνει στον μεταβολισμό της καπεσιταμπίνης. Έλλειψη του DPD παρατηρείται στο 3% των καρκινοπαθών. Οι ασθενείς με έλλειψη του DPD παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο τοξικότητας^{37,38}.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιμοποιητικό: Αναιμία (72-80%, σοβαρή 2-4%). Λεμφοπενία (94%, σοβαρή 37-59%). Ουδετεροπενία. Θρομβοπενία.

Καρδιαγγειακό: Καρδιοτοξικότητα (3%, σοβαρή 1%). Η καρδιοτοξικότητα μπορεί να είναι θανατηφόρα. Το φάσμα της καρδιοτοξικότητας είναι το ίδιο με αυτό της 5-φθοριουρακίλης και περιλαμβάνει, έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια και ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις. Τα συμπτώματα συχνά συμβαίνουν 2-3 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ο μηχανισμός της καρδιοτοξικότητας είναι άγνωστος. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν προηγούμενη καρδιοτοξικότητα με 5-φθοριουρακίλη καθώς και ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Σε περίπτωση καρδιοτοξικότητας επιβάλλεται η διακοπή της θεραπείας³⁹⁻⁴¹.

Δέρμα: Αλωπεκία (6%). Εξάνθημα. Σύνδρομο χειρός-ποδός. Ο μηχανισμός του συνδρόμου είναι άγνωστος. Μπορεί να παρατηρηθεί πρόιμα ή όψιμα μετά από αρκετούς κύκλους θεραπείας. Η συμπτωματολογία υποχωρεί συνήθως με την διακοπή της θεραπείας. Αν η σοβαρότητα του συνδρόμου είναι βαθμού >2, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να επαναλαμβάνεται με μειωμένη

δόση μετά από την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Γαστρεντερικό: Χαμηλό εμετογόνο. Ανορεξία. Δυσκοιλιότητα. Διάρροια (49-57%, σοβαρή 15%). Στοματίτιδα (25%, σοβαρή 2-7%).

Ήπαρ: Υπερχολερυθριναιμία. Έχει αναφερθεί σοβαρή υπερχολερυθριναιμία με διπλάσια συχνότητα στους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις. Συνήθως παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση των τρανσαμινασών και της αλκαλικής φωσφατάσης. Αν η τιμή της χολερυθρίνης υπερβεί τις φυσιολογικές τιμές κατά 1,5 φορές, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να επαναλαμβάνεται με μειωμένη δόση μόνο αν η χολερυθρίνη επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Μεταβολικές: Υπασβεστιαϊμία (σοβαρή 2%).

Νευρολογικές: Παραισθησίες. Αισθητικές διαταραχές.

Οφθαλμολογικές: Ερεθισμός οφθαλμών. Επιπεφυκίτιδα.

Πνεύμονες: Δύσπνοια ήπια (6%)⁴².

Δοσολογία

Ανά 3 εβδομάδες 1.250 mg/m² 2 φορές την ημέρα από το στόμα για 14 συνεχόμενες ημέρες, αρχίζοντας από την πρώτη ημέρα της θεραπείας. Χορηγείται 30 λεπτά μετά το φαγητό. Η δόση μειώνεται κατά 25% και 50% αντίστοιχα για σύνδρομο χειρός ποδός βαθμού 2 και 3. Μειώνεται η δόση κατά 25% σε ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 30-50 ml/min). Αντενδείκνυται σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min³²).

ΓΕΜΣΙΤΑΜΠΙΝΗ (GEMZAR)

Μηχανισμός δράσης

Η γεμισιταμπίνη είναι ανάλογο της πυριμιδίνης, είναι δομικά ανάλογο με την cytarabine, έχει όμως ευρύτερο φά-

σμα αντικαρκινικής δραστηριότητας, που οφείλεται στην διαφορετική κυτταρική φαρμακολογία και τον μηχανισμό δράσης. Μεταβολίζεται ενδοκυττάρια σε δύο δραστικούς μεταβολίτες, την gemcitabine diphosphate (dFdCDP) και την gemcitabine triphosphate (dFdCTP). Η κυτταροτοξική δράση της γεμισιταμπίνης εκφράζεται μέσω της ενσωμάτωσης της dFdCTP στο DNA με την βοήθεια της dFdCDP, με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης του DNA και την πρόκληση απόπτωσης. Έχει σημαντική ακτινοευαίσθητοποίηση δράση. Είναι φάρμακο ειδικό της φάσης του κυτταρικού κύκλου (δρα στις φάσεις G και G₁/S)⁴³.

Φαρμακοκινητική

Κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Ανιχνεύεται και στο ασκίτικό υγρό. Δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό <10%. Μεταβολίζεται μέσα στο κύτταρο από κινάσες στους δραστικούς μεταβολίτες dFdCDP και dFdTCP. Απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Ανιχνεύεται στα ούρα σε ποσοστό 92-98% μετά από μία εβδομάδα, μετά από μία δόση 1000 mg/m². Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι <70 λεπτά (0,7-1,6 ώρες)^{44,45}.

Ενδείξεις

Πρωτεύουσες

Καρκίνοι πνεύμονα (μη-μικροκυτταρικός), παγκρέατος, ουροδόχου κύστεως.

Άλλες

Καρκίνοι μαστού, τραχήλου μήτρας, κεφαλής και τραχήλου, μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, λεμφώματα, μεσοθηλίωμα, καρκίνος ωοθηκών⁴³.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανοσοποιητικό: Αλλεργική αντίδραση (4%, σοβαρή 0,2%)

Αιμοποιητικό: Αναιμία (68%), λευκοπε-

νία (62%), ουδετεροπενία (63%, σοβαρή 25%, ναδίρ 7-10 ημέρες, ανάκαμψη σε 7 ημέρες).

Καρδιαγγειακό: Αρρυθμία. Οίδημα. Περιφερικό οίδημα (28%, σοβαρό 3%).

Πήκτικότητα: Αιματοουρία. Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (0,3%). Χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και νεφρική ανεπάρκεια. Το σύνδρομο μπορεί να παρουσιασθεί είτε οξείως με σοβαρή αιμόλυση, θρομβοπενία και ταχέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια ή ηπιότερα, με ήπια ή όχι θρομβοπενία και βραδέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Η αιτιολογία του συνδρόμου είναι άγνωστη. Συνήθως εμφανίζεται κατά την διάρκεια ή σε μικρό διάστημα μετά την θεραπεία. Αν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, το σύνδρομο μπορεί να καταλήξει σε μη αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια και να χρειαστεί αιμοδιάλυση. Επομένως, οι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την διάρκεια της θεραπείας με gemcitabine.

Σωματικά συμπτώματα: Ασθένεια. Πυρετός (37%).

Δέρμα: Αλωπεκία (14%). Εξάνθημα (25%), συνήθως ήπιο κηλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες, κνησμώδες στον κορμό και τα άκρα. Δεν είναι δοσοεξαρτώμενο και ανταποκρίνεται στην εφαρμογή τοπικών κορτικοειδών σκευασμάτων και αντιισταμινικών.

Γαστρεντερικό: Χαμηλό έως ήπιο εμετογόνο. Δυσκοιλιότητα ή διάρροια. Στοματίτιδα.

Ήπαρ: Αύξηση ηπατικών ενζύμων περιπου στο 1/3 των ασθενών. Σπάνια η αύξηση αυτή των ενζύμων έχει κλινική σημασία.

Νευρικό σύστημα: Μειωμένο επίπεδο

συνείδησης. Περιφερική νευροπάθεια.

Αναπνευστικό: Σοβαρή πνευμονική τοξικότητα. Οξεία δύσπνοια παρατηρείται ορισμένες φορές με την θεραπεία, η οποία συνήθως υποχωρεί αυτόματα. Έχουν όμως καταγραφεί σημαντικές εκδηλώσεις πνευμονικής τοξικότητας όπως πνευμονικό οίδημα, διάμεση πνευμονίτιδα και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS). Τα συμπτώματα παρουσιάζονται σαν προοδευτική δύσπνοια, ταχύπνοια, υποξαιμία και πνευμονικά διηθήματα στη ακτινογραφία θώρακος, τα οποία ορισμένες φορές συνοδεύονται από βήχα και πυρετό. Συνήθως, η πνευμονική τοξικότητα παρατηρείται μετά από πολλούς κύκλους θεραπείας, έχουν όμως καταγραφεί και περιπτώσεις πρώιμης τοξικότητας, σε ορισμένες περιπτώσεις από τον πρώτο κύκλο.

Παράγοντα κινδύνου, για την εκδήλωση πνευμονικής τοξικότητας, αποτελεί η προηγούμενη ακτινοβολήση του μεσοθωρακίου. Δεδομένης της δομικής ομοιότητας με την κυτταραμπίνη, η γεμισταμπίνη θεωρείται ότι προκαλεί την πνευμονική τοξικότητα μέσω του συνδρόμου αυξημένης διαπερατότητας των πνευμονικών τριχοειδών. Η πνευμονική τοξικότητα αντιμετωπίζεται με διακοπή του φαρμάκου και άμεση εφαρμογή υποστηρικτικής αγωγής με κορτικοειδή, βρογχοδιασταλτικά, δουρητικά και οξυγόνο. Η πνευμονική τοξικότητα μπορεί να αναστραφεί με την κατάλληλη θεραπεία, έχουν όμως αναφερθεί περιπτώσεις με βαρύτατα συμπτώματα και με θανατηφόρο έκβαση.

Ουροποιητικό: Αύξηση ουρίας και κρεατινίνης και πρωτεϊνουρία

Γριππώδες σύνδρομο: Πυρετός με κεφαλαλγία, ρίγη, βήχα, μυαλγίες, εφί-

δρωση. Τα συμπτώματα συνήθως είναι ήπια και παροδικά⁴⁶⁻⁵².

Τρόποι χορήγησης

Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διαλυμένη σε 250 ml NS σε 30 λεπτά. Η διάρκεια έγχυσης μπορεί να είναι και 60 λεπτά⁴³.

Δοσολογία

Ενδοφλέβια ανά 2 εβδομάδες 2.500 mg/m². Ανά 3 εβδομάδες 1.250 mg/m² την πρώτη και όγδοη ημέρα του κύκλου (συνολική δόση ανά κύκλο 2.500 mg/m²). Ανά 4 εβδομάδες 1.000 mg/m² την πρώτη, όγδοη και δέκατη Πέμπτη του κύκλου. Οι δόσεις μειώνονται επί ηπατικής ανεπάρκειας⁴³.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Messmann RA, Allegra CJ. Antifolates. In: Chabner BA, Longo DL, eds. Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001:139
2. Mayne Pharma. Apo-Methotrexate tablet product monograph. Montreal Quebec; 2003
3. Methotrexate: Drug Information. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA.; UpToDate; 2006
4. McEvoy G, editor. American Hospital Formulary Systems Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists; 2006
5. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. Cancer 1978;41(1):36-51
6. Mayne Pharma Canada Inc. Leucovorin Calcium Product Monograph. Montreal Quebec; 2003
7. Perry CP, MD. Hepatotoxicity of chemotherapy. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA.; UpToDate; 2006
8. Balk RA, MD. Methotrexate-induced lung injury. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA.; UpToDate; 2006
9. Wen PY, MD, Plotkin SR, et al. Neurologic

- complications of cancer chemotherapy. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA.; UpToDate; 2006
10. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100(10):2222-32
 11. Rose BD, MD. Crystal-induced acute renal failure. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA.; UpToDate; 2006
 12. Paz-Ares L, Bezares S, Tabernero J, et al. Review of a promising new agent-pemetrexed disodium. *Cancer* 2003;97 (supplement 8):2056-63
 13. Eli Lilly, Canada. Alimta Product Monograph. Toronto, Ontario; 21 May 2004
 14. Hanauske AR, Chen V, Paoletti P, et al. Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors. *Oncologist* 2001;6(4):363-73
 15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2636-44
 16. Chevalier T. The emerging role of pemetrexed and gemcitabine in non small cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 2003;30(4, Supp 10):37-44
 17. Shepherd F. Pemetrexed in the treatment of non-small cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 2002;29(6, suppl 18):43-8
 18. Lilly E, USA. Alimta Product Monograph. Indianapolis, IN; 19 August 2004
 19. Calvert H. Pemetrexed: a promising new agent for the treatment of breast cancer. *Seminars in Oncology* 2003;30(2):2-5
 20. Thodtmann R, Depenbrock H, Dumez H, et al. Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate
 21. Dorr RT, Von-Hoff DD. Cancer chemotherapy handbook. In. second ed. ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1994. p. 27-8,123
 22. van der Wilt CL, Marinelli A, Pinedo HM, et al. The effects of Different Routes of Administration of 5-fluorouracil on Thymidylase Synthase Inhibition in the Rat. *Eur J Cancer* 1995;31A(5):754-60
 23. McEvoy G, editor. American Hospital Formulary Systems Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists; 2006
 24. Mayne Pharma Canada Inc. Fluorouracil Product Monograph. Montreal Quebec; 2003, date of revision
 25. Fluorouracil: Drug Information. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA; 2006
 26. van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J, et al. Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. *Clin Cancer Res* 2001;7(5):1149-53
 27. Chabner B, Longo D, editors. Cancer Chemotherapy and Biotherapy Principles and Practice. 3rd edition ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001
 28. Cerqueira M. Cardiotoxicity in Patients receiving Chemotherapy. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA; 2006
 29. Wen PY, Plotkin SR. Neurologic complications of cancer chemotherapy. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA; 2006
 30. Mayne Pharma Canada Inc. Fluorouracil Product Monograph. Montreal Quebec; 2003
 31. Trissel L. Handbook on injectable drugs. 13th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2005.p. 613-
 32. Hoffman-La Roche. Xeloda product monograph. Mississauga, Ontario; 5 July, 2000.
 33. Judson I, Beale P, Trigo J, et al. A human capecitabine excretion balance and pharmacokinetic study after administration of a single oral dose of 14C-labelled drug. *Invest New Drugs* 1999;17:49-56
 34. Reigner B, Verwij J, Dirix L, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998;4:941-8

35. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J, et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res* 1999;5:1696-702
36. Hoffman-La Roche. *Xeloda product monograph*. Nutley, New Jersey; 17 November, 2000
37. Shehata N, Pater A, Tang S. Prolonged severe 5-fluorouracil-associated neurotoxicity in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Invest* 1999;17:201-5
38. Lu Z, Zhang R, Carpenter J, et al. Decreased dihydropyrimidine dehydrogenase activity in a population of patients with breast cancer: implication for 5-fluorouracil -based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 1998;4:325-9
39. Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, et al. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13(3):484-5
40. Kuppens IE, Boot H, Beijnen JH, et al. Capecitabine induces severe angina-like chest pain. *Ann Intern Med* 2004;140(6):494-5
41. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13(5):797-801
42. Gosala N, Villanueva A. *New guidelines for Xeloda toxicity management*
43. Eli Lilly Canada. *Gemzar product monograph*. Toronto, Ontario; 19 August, 1999
44. Storniolo AM, Allerheiligen SR, Pearce HL. Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine. *Semin Oncol* 1997; 24(2 Suppl 7):S7-2-S7-
45. Delauter BJ, Ramanathan RK, Egorin MJ, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine and 2',2'-difluorodeoxyuridine in a patient with ascites. *Pharmacotherapy* 2000;20(10):1204-1207
46. Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine--a safety review. *Anticancer Drugs* 1998;9(3):191-201
47. Eli Lilly Canada. *Gemcitabine data on file*. Toronto, Ontario; 07 December, 2000
48. Green MR. Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 1996;23(5 Suppl 10):32-5
49. Gross M, Hiesse C, Kriaa F, et al. Severe hemolytic uremic syndrome in an advanced ovarian cancer patient treated with carboplatin and gemcitabine. *Anticancer Drugs* 1999;10(6):533-6
50. Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, et al. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer* 1997;80(2): 286-91
51. Sauer-Heilborn A, Kath R, Schneider CP, et al. Severe non-haematological toxicity after treatment with mcitabine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125(11):637-40
52. Attar EC, Ervin T, Janicek M, et al. Side effects of chemotherapy. Case 3. Acute interstitial pneumonitis related to gemcitabine. *J Clin Oncol* 2000;18(3):697-8