

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Personalizarea tratamentului oncologic la pacienții cu neoplasme  
pulmonare și pancreatice: de la alegerea terapiei citotoxice la  
utilizarea testărilor multigenice**

**CONDUCATOR DE DOCTORAT  
PROF.UNIVERSITAR DOCTOR CORNELIA NITIPİR**

**Student doctorand  
ORLOV SLAVU MARIA CRISTINA**

**2023**

## Cuprins

<b>Introducere .....</b>	<b>1</b>
<b>I. Partea generală .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Personalizarea administrării chimioterapiei citotoxice .....</b>	<b>6</b>
1.1. Definirea dozei optime .....	7
1.1.1. Dozarea bazată pe greutatea pacientului .....	7
1.1.2. Dozarea bazată pe suprafața corporală (BSA) .....	8
1.1.3. Dozarea bazată pe AUC (Area Under the Curve) .....	13
1.1.4. Utilizarea dozei fixe în oncologie .....	16
<b>2. Standardul de tratament sistemic în NSCLC metastatic .....</b>	<b>18</b>
2.1. Alegerea tratamentului sistemic la pacienții fără mutații driver .....	18
2.2. Terapia de întreținere .....	21
2.3. Date privind chimioterapia în NSCLC .....	22
2.3.1. Numărul de agenți citotoxici .....	23
2.3.2. Opțiuni de chimioterapice pentru tratament de întreținere .....	26
<b>3. Standardul de tratament sistemic în adenocarcinomul pancreatic</b>	
<b>local avansat inoperabil sau metastatic .....</b>	<b>30</b>
3.1. Standardul de tratament sistemic de primă linie .....	30
3.2. Alegerea între nab-paclitaxel+ gemcitabină și FOLFIRINOX în primă linie .....	31
3.3. Alte combinații posibile în primă linie .....	33
3.4. Monoterapie în primă linie .....	34
<b>II. Contribuții personale .....</b>	<b>37</b>
<b>1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....</b>	<b>37</b>
<b>2. Metodologia generală a cercetării .....</b>	<b>38</b>
<b>3. Studiu I Importanța intensității dozei în administrarea chimioterapiei</b>	
<b>citotoxice în NSCLC—O chestiune la fel de actuală acum ca și în trecut .....</b>	<b>41</b>
3.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	41
3.2. Material și metodă .....	41
3.3. Rezultate .....	43
3.4. Discuții .....	47
3.5. Concluzii .....	53

<b>4. Studiul II Impactul clinic al administrării de FOLFIRINOX timp de mai mult de șase luni în adenocarcinomul pancreatic avansat: un studiu de cohort</b> .....	<b>54</b>
4.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	54
4.2. Material și metodă .....	55
4.3. Rezultate .....	56
4.4. Discuții .....	60
4.5. Concluzii .....	65
<b>5. Studiul III: Utilitatea secvențierii genice de generație următoare (Next Generation Sequencing) în luarea deciziei de tratament în NSCLC</b> .....	<b>66</b>
5.1. Introducere .....	66
5.2. Perspective obținute din studii importante de medicină de precizie .....	67
5.3. Instrumente pentru a ajuta la luarea deciziilor în medicina de precizie .....	67
5.4. Problema cost-eficienței în alegerea tratamentului în NSCLC .....	72
5.5. Concluzii .....	73
5.6. Terapie personalizată bazată pe genotip, pentru cancerul pulmonar avansat non-microcelular- un review de literatură .....	73
<b>6. Studiu de caz- Pacienți cu NSCLC metastatic la care decizia terapeutică s-a bazat pe secvențiere genică de generație următoare</b> .....	<b>89</b>
<b>7. Concluzii și contribuții personale</b> .....	<b>99</b>
7.1 Concluzii generale .....	99
7.2 Contributii personale .....	101
<b>Bibliografie</b> .....	<b>104</b>
<b>Anexe</b> .....	<b>131</b>

## **I. Partea generală**

### **1. Personalizarea administrării chimioterapiei citotoxice**

Majoritatea chimioterapicelor citotoxice induc răspuns imediat și indice terapeutic îngust. Micile variații ale dozei administrate pot duce la toxicitate severă, chiar amenințătoare de viață la unii indivizi și subdozare la alții, care poate compromite rezultatele cancerului. Importanța calculării corecte a dozei în special la pacienții cu boli potențial vindecabile, cum ar fi limfomul sau cancerul testicular sau în cadrul tratamentului adjuvant (de exemplu, cancerul de sân și de colon) este covârșitoare. Aceasta este complicată și de faptul că indivizii au o capacitate foarte variabilă de a metaboliza și elimina medicamentele.

Cel mai relevant parametru farmacocinetic este aria sub curba- area under the curve (AUC) a concentrației plasmatice x timp după o singură doză. În timpul dezvoltării medicamentului, eșantionarea acestuia în mai multe momente de timp ajută la definirea relației dintre administrarea medicamentului și AUC [1].

#### **1.1 Definirea dozei optime**

Administrarea bazată pe BSA nu ia în considerare cea mai mare parte a variației interindividuale a expunerii la medicamente. Pentru agenții citotoxici, variabilitatea interindividuală a clearance-ului medicamentului pe baza zonei de sub curbă (AUC) este exprimată ca coeficient procentual de variație (care este deviația standard împărțită la medie x 100).

##### **1.1.1 Dozarea bazată pe greutatea pacientului**

Dozarea pe bază de greutate este utilizată în primul rând pentru anticorpi monoclonali, dar și pentru câțiva agenți citotoxici, inclusiv cladribină, melfalan și arsenic. În absența datelor care sugerează o toxicitate crescută pentru persoanele subponderale sau obeze care primesc doze bazate pe greutate, dozele trebuie să se bazeze pe greutatea corporală reală [2,3].

##### **1.1.2 Dozare bazată pe suprafața corporală**

În încercarea de a minimiza variația interindividuală a expunerii la medicament au fost dezvoltate diferite metode, în principal folosind parametrii corporali. Dozarea bazată pe suprafața corporală (BSA) a fost adoptată pe scară largă pentru majoritatea agenților citotoxici și pentru unii anticorpi monoclonali (rituximab, cetuximab). Cu toate acestea, nu a fost demonstrată superioritatea niciunei scheme, cu excepția dozării pe bază de AUC pentru carboplatin [4].

### **1.1.3 Dozarea bazată pe AUC (area under the curve)**

Dozarea pe bază de AUC este aplicabilă medicamentelor care sunt eliminate prin filtrare glomerulară, cum ar fi carboplatina, deoarece există o corelație puternică între clearance-ul carboplatinei și clearance-ul creatininei. Dozarea pe bază de AUC nu se aplică altor chimioterapice (cu posibila excepție a pemetrexedului), deoarece nu există caracteristici care pot fi utilizate pentru a prezice clearance-ul medicamentului, eliminarea medicamentului implicând mai multe căi [5,6].

### **1.1.4 Utilizarea dozei fixe în oncologie**

Există o tendință de utilizare a dozelor fixe în tratamentul cu anticorpi monoclonali în oncologie. Anticorpul monoclonal se distribuie de obicei în plasma sanguină și în compartimentele de lichid extracelular, care nu cresc proporțional cu greutatea corporală, deci este posibil să nu fie necesară administrarea pe bază de greutate. Mai mult, anticorpul monoclonal are în mod tipic o fereastră terapeutică mai largă și, prin urmare, ar putea fi supuși unei doze fixe. Datele farmacocinetice din studiile clinice au fost analizate și indică faptul că variația expunerii între pacienți este comparabilă pentru dozarea fixă și cea dependentă de greutate [7].

## **2. Standardul de tratament în neoplasmul pulmonar altul decât cel cu celule mici metastatic**

### **2.1 Alegerea tratamentului sistemic la pacienții fără mutații driver**

Factorii cheie care influențează alegerea terapiei inițiale pentru NSCLC avansat includ:

- Nivelul de expresie a ligandului de moarte celulară programată 1 (PD-L1).
- Prezența sau absența unei mutații driver (mutație patogenă, de exemplu, receptorul factorului de creștere epidermal [EGFR], kinaza limfomului anaplazic [ALK], oncogenul c-ROS 1 [ROS1], BRAF, etc) pentru care este disponibil un inhibitor specific. Analiza, fie a tumorii primare, fie a unei metastaze pentru EGFR și ALK, este indicată pentru toți pacienții a căror tumoră conține un element de adenocarcinom, indiferent de caracteristicile clinice ale tumorii [8].
- Gradul de extensie al bolii, inclusiv numărul și locurile metastazelor, precum și prezența sau absența simptomelor legate de acestea.

- Histologie scuamoasă versus nonscuamoasă.

Pentru pacienții cu NSCLC nescuamos sau scuamos, abordarea depinde de nivelul de expresie a PD-L1.

Pentru cei cu expresia tumorii PD-L1 de 50% sau mai mare, este recomandată monoterapia cu pembrolizumab sau atezolizumab, care a demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii globale (overall survival- OS), în comparație cu dubletul de chimioterapie la această populație [9].

Pentru pacienții cu expresia PD-L1 mai mică de 50 la sută, este recomandată combinația dublet de chimioterapie cu pembrolizumab concomitent. Deși monoterapia cu pembrolizumab este o opțiune aprobată de FDA – Food and Drug Administration (Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente) pentru pacienții cu expresie PD-L1 de 1 până la 49 la sută, combinația de chimioterapie/pembrolizumab este de preferat atunci când este fezabilă.

Pentru pacienții cu NSCLC nescuamos și expresie PD-L1 <50%, opțiunea preferată este combinația de pemetrexed, carboplatină sau cisplatină și pembrolizumab. Acest regim a demonstrat eficiența îmbunătățind mai mulți parametri de supraviețuire, inclusiv OS, în comparație cu pemetrexed și carboplatin în monoterapie [9]. Pentru pacienții cu NSCLC scuamos și expresie PD-L1 <50 la sută, regimul nostru preferat este carboplatină fie cu paclitaxel, fie cu nab-paclitaxel și pembrolizumab, pe baza beneficiului demonstrat al acestui regim față de combinație de chimioterapie și atât pentru pacienții cu NSCLC scuamos avansat [10].

## **2.2 Terapia de întreținere**

Pentru cei tratați inițial cu chimioterapie combinată, tratamentul este în general limitat la patru până la șase cicluri. În absența progresiei bolii, s-a demonstrat că terapia sistemică de întreținere prelungește supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea generală. Cea mai eficientă opțiune de întreținere este chimioterapia cu unic agent și pembrolizumab în cazul histologiilor non-scuamoase sau doar pembrolizumab în cazul histologiilor scuamoase [11].

## **2.3 Date privind chimioterapia în neoplasmul pulmonar altul decât cel cu celule mici metastatic**

Pentru cei cu un status bun de performanță la care este indicată chimioterapia, sunt preferate schemele de chimioterapie combinată care utilizează un compus de platină (cisplatină, carboplatină) plus un al doilea agent citotoxic activ, de obicei pentru patru până la șase cicluri.

Nu este recomandată prelungirea duratei tratamentului cu chimioterapia inițială pe bază de platină peste patru până la șase cicluri, având în vedere toxicitatea crescută și efectul modest asupra supraviețuirii [12].

### **2.3.1 Numărul de agenți citotoxici**

Dovezile sugerează că regimurile cu două citostatice cresc rata de răspuns și supraviețuirea generală, în comparație cu monoterapia. Adăugarea, însă, a unui al treilea agent îmbunătățește ratele de răspuns, dar impactul asupra supraviețuirii este inconsecvent, iar toxicitatea este în mod clar crescută. Astfel, se recomandă utilizarea inițială a regimurilor tip dublet, rezervând tratamentul cu un singur citostatic pacienților fragili. [13]

### **2.3.2. Opțiuni de chimioterapice pentru tratament de întreținere**

Opțiunile de terapie de întreținere pentru pacienții fără o mutație driver includ chimioterapia cu un singur agent, bevacizumab sau pembrolizumab. Pacienții tratați inițial cu chimioterapie cu sau fără bevacizumab care doresc o pauză de tratament și nu par a fi expuși riscului de recidivă rapidă pot fi urmăriți fără întreținere, folosind monitorizare clinică și radiografică atentă, în urma unei discuții informate cu pacientul. Cu toate acestea, pentru cei la care pembrolizumab a fost o componentă a tratamentului inițial, acesta este de obicei continuat până la progresie, deși întreruperea tratamentului la doi ani este o alternativă adecvată [10,11].

## **3. Standardul de tratament sistemic in adenocarcinomul pancreatic local avansat inoperabil sau metastatic**

### **3.1 Standardul de tratament sistemic de prima linie**

La pacienții cu un status bun de performanță (ECOG 0-1) care sunt capabili să tolereze o abordare intensivă, în afara unui protocol de cercetare clinică, cu adenocarcinom ductal pancreatic metastatic se recomandă regimurile FOLFIRINOX sau FOLFIRINOX modificat în favoarea gemcitabinei sau a unui dublet pe bază de gemcitabină. Gemcitabină plus nabpaclitaxel reprezintă o alternativă acceptabilă și mai puțin toxică decât FOLFIRINOX atât timp cât pacienții au un profil de comorbiditate relativ favorabil și un nivel al bilirubinei serice <1,5 ori valori normale [14].

Superioritatea pentru combinația de nabpaclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup>) urmată de gemcitabină (1000 mg/m<sup>2</sup>), administrate în zilele 1, 8 și 15 la fiecare 28 de zile, față de gemcitabină în monoterapie (1000 mg/m<sup>2</sup> săptămânal timp de șapte săptămâni, apoi în zilele 1, 8 și 15 la fiecare patru săptămâni) a fost demonstrat în studiul multinațional MPACT pe 861 de pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastatic netratat anterior. Terapia combinată a fost asociată cu o rată de răspuns obiectiv semnificativ mai mare (23 față de 7 la sută) și o supraviețuire globală mediană semnificativ mai lungă (8,5 față de 6,7 luni) [15].

### **3.2. Monoterapia în prima linie**

Pentru pacienții cu cancer pancreatic metastatic care nu sunt candidați pentru un regim de chimioterapie de primă linie mai intensiv (de exemplu, cei cu status de performanță ECOG 2-3) ghidurile actuale sugerează doar administrare de gemcitabină. Gemcitabina este un analog nucleozidic cu similaritate structurală cu citarabina. Studiile inițiale au sugerat o rată scăzută de răspuns obiectiv (6 până la 11 la sută) la pacienții naivi la chimioterapie cărora li s-a administrat gemcitabină în monoterapie (800 mg/m<sup>2</sup> intravenos [IV] săptămânal timp de trei din patru săptămâni) [16].

## **II. Contribuții personale**

### **1. Ipoteza de lucru și obiective generale**

**Studiul 1: Importanța intensității dozei în administrarea chimioterapiei citotoxice în NSCLC—O chestiune la fel de actuală acum ca și în trecut**

**Ipoteza de lucru:** Respectarea intensității adecvate a dozei, a regulilor de preparare și menținere a stabilității compusului și adresarea promptă a toxicităților legate de chimioterapia citotoxică crește supraviețuirea pacienților oncologici cu NSCLC metastatic.

**Obiective specifice:** Prezentul studiu își propune să verifice în ce măsură întârzierea tratamentului și scăderea dozelor de chimioterapie citotoxică la pacienții cu NSCLC metastatic pot influența supraviețuirea pacienților oncologici.

**Studiul 2: Impactul clinic al administrării de FOLFIRINOX timp de mai mult de șase luni în adenocarcinomul pancreatic avansat: un studiu de cohortă**



Ipoteza de lucru: Administrarea regimului FOLFIRINOX la pacienții cu carcinom pancreatic avansat pentru mai mult de 6 luni influențează pozitiv rezultatele oncologice (supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea generală).

Obiective specifice: Studiul de față își propune să verifice dacă administrarea mai îndelungată decât cea din studiul pivot a regimului FOLFIRINOX influențează pozitiv supraviețuirea în carcinomul pancreatic avansat. Acesta are în vedere și verificarea impactului pe care întârzierea tratamentului și a reducerii dozelor îl au asupra acestor rezultate.

### **Studiul 3: Utilitatea secvențierii genice de generație următoare (Next Generation Sequencing) în luarea deciziei de tratament în NSCLC**

#### **Ipoteza de lucru:**

Există clasificări utile a targetabilității alterărilor genice în funcție de care se poate alege tratamentul ținând la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celula mică.

#### **Obiective specifice:**

- să identifice câteva direcții esențiale din literatură în ceea ce privește aplicabilitatea concluziilor din trialurile care au implicat terapii țesut agnostice
- să identifice modalitățile cele mai bune de clasificare a alterărilor genice targetabile conform literaturii foarte recente
- să selecteze și să prezinte articolele cele mai relevante despre stabilirea tratamentului ținând în cancerul pulmonar fără celulă mică în era medicinei de precizie

## **2. Metodologia generală a cercetării**

### **Direcții de cercetare**

Pentru a ilustra modalități de personalizare a tratamentului oncologic s-a mers în prezenta lucrare în două direcții de cercetare. Prima direcție a avut în centru studiarea modalităților de a personaliza administrarea chimioterapiei astfel încât să se evite toxicitățile și să se maximizeze beneficiul oncologic. Au fost avuți în vedere pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici metastatic și pacienții cu neoplasm pancreatic avansat.

A doua direcție de cercetare se concentrează pe personalizarea tratamentului oncologic prin caracterizarea genomică a tumorii. În acest sens s-a făcut o recenzie generală a literaturii, prezentându-se cele mai noi tendințe în clasificarea tratamentelor în funcție de eficiența cu care ținesc alterările genomice în NSCLC.

### **3. Studiul 1: Importanța intensității dozei în administrarea chimioterapiei citotoxice în NSCLC—O chestiune la fel de actuală acum ca și în trecut**

#### **3.1 Introducere**

Deși cercetările recente au schimbat modul în care comunitatea oncologică percepe acest lucru și a fost obținută supraviețuire mai lungă atât cu imunoterapie, cât și cu terapii țintite, chimioterapia citotoxică este încă baza terapiei pentru majoritatea pacienților în primele linii sau în cele ulterioare.

#### **3.2 Material și metodă**

Lucrarea de față este un studiu retrospectiv care a inclus toți pacienții cu NSCLC metastatic care au primit chimioterapie combinată la Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, România, între 2014 și 2018. Criteriile de includere pentru acest studiu au fost: dovada histologică a NSCLC, boala în stadiul IV, statusul de performanță ECOG de maximum 2, tratament cu chimioterapie citotoxică pentru minim 4 cure (au fost excluși pacienții cu mai puține serii de tratament). Am exclus și pacienții cu rearanjare ALK sau mutații EGFR care au primit terapie țintită. Procentul de reducere a dozei, durata acestora și utilizarea de factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) au fost, de asemenea, raportate.

Pentru a estima reducerea dozei, au fost calculate intensitatea dozei standard și intensitatea relativă a dozei folosind următoarele formule:

***Intensitatea dozei = doza de chimioterapie administrată pe timp (mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală/săptămână)***

***Intensitatea relativă a dozei = intensitatea dozei de chimioterapie administrată/intensitatea dozei standard [17]***

Regimurile de chimioterapie utilizate pentru populația studiată se regăsesc în tabelul următor.

Tabel 3.1. Regimuri de chimioterapie utilizate pentru populația studiată

Regim de chimioterapie	Administrare
paclitaxel 200mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC =6	q3w
paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC=6+ bevacizumab 15mg/m <sup>2</sup>	q3w
pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC=6	q3w
gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> +carboplatin AUC=4.5	Gemcitabină zilele 1,8,15, q4w pentru întregul regim
gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> Z1,8+ cisplatin 80mg <sup>2</sup>	gemcitabină zilele 1,8 q3w pentru întregul regim
docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	q3w

### 3.3 Rezultate

Au fost incluși un număr de 129 de pacienți. Vârsta medie a fost de 62 de ani (interval 29–80, SD = 9,36), 51,93% erau paciente de sex feminin. Studiul a inclus 28,7% dintre pacienții cu carcinom scuamos (n = 37), 68,2% cu adenocarcinom (n = 88) și 3,1% cu alte subtipuri (n = 4), cum ar fi celula mare sau carcinom sarcomatoid. Rata de răspuns în populația studiată a fost de 69% (cu majoritatea 41,9%, având boala stabilă). 62,8% (n = 81) nu au avut o toxicitate mai mare decât gradul 2. 14% dintre pacienți (n = 18) au avut reducerea dozei. Reducerea maximă admisă a dozei a fost 75% (la 5,42% dintre pacienți). Reducerea medie a dozei a fost de 81,11%. O parte importantă a pacienților au primit profilaxie primară pentru neutropenia febrilă, 45,5% primind filgrastim și 5,4% pegfilgrastim încă de la început. Peg filgrastim ca profilaxie secundară a fost utilizat în 6,9% din pacienții.

Tabel 3.2. Caracteristicile pacientilor

Caracteristica	N (%)
<b>Gen</b>	
Masculin	62 (48.07%)
Feminin	67 (51.93 %)
<b>Vârsta</b>	
Medie	62
Interval	[29-80]
<b>Histologie</b>	
Carcinom scuamos	37 (28.7 %)
Adenocarcinom	88 (68.2 %)
Altele	4 (3.1 %)

<b>Proportia regimurilor de chimioterapie</b>	
Paclitaxel+carboplatin	54 (41.9%)
Paclitaxel+carboplatin+bevacizumab	16 (12.4%)
Pemetrexed+carboplatin	16 (12.4%)
Gemcitabina+carboplatin	34 (26.4%)
Altele	9 (7%)
<b>Toxicitate</b>	
Fără toxicitate	21 (16.27%)
Grad 1	26 (20.15%)
Grad 2	34 (26.35%)
Peste grad 2	48 (37.20%)
<b>Tip de toxicitate peste grad 2</b>	
Hematologică	40 (31.8%)
Non-hematologică (surditate, neuropatie periferică, durere)	8 (6.2 %)
<b>Reducerea dozei</b>	
Reducere de 75%	7 (5.42%)
Reducere între 85% si 75%	11 (8.57%)

Analiza de regresie Cox a fost utilizată pentru a identifica variabilele care au afectat supraviețuirea. Doar prezența reducerii dozei, întârzierea tratamentului și prezența toxicității mai mari decât gradul 2 au fost corelate cu o supraviețuire mai proastă. Corelația a avut semnificație statistică doar pentru întârzierea tratamentului ( $p < 0,07$ ).

Nu s-au observat diferențe semnificative statistic atunci când se compară supraviețuirea fără progresie în grupurile de reducere a dozei și fără reducerea dozei, așa cum arată Figura 1 ( $p < 0,07$ ). Același lucru a fost demonstrat când s-a comparat supraviețuirea fara progresie la pacienții care au avut sau nu întârziere de tratament,  $p < 0,09$  (Figura 1).

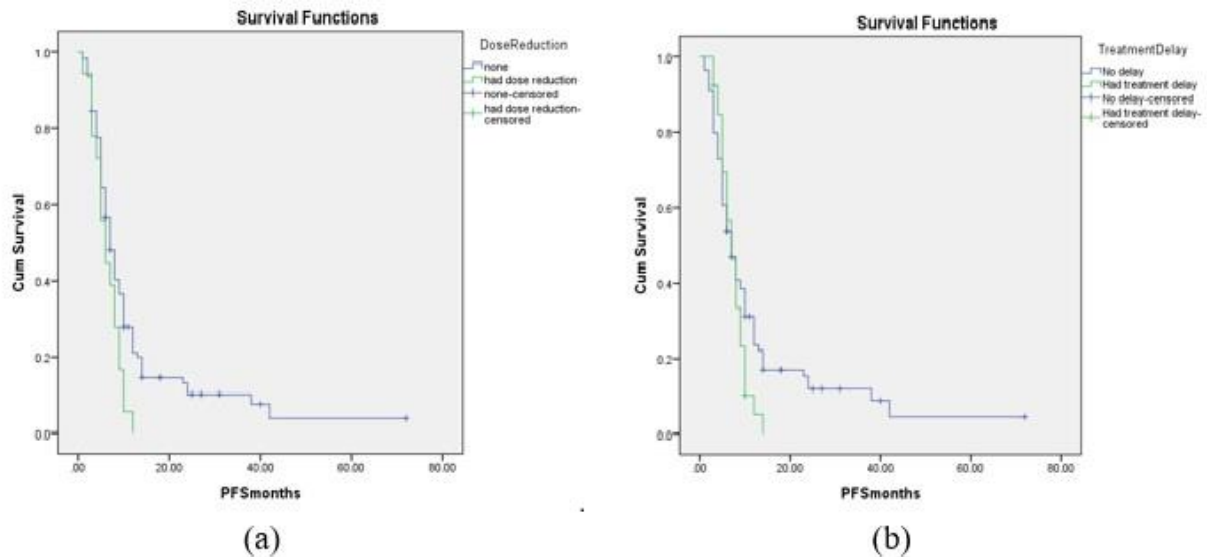


Figura 3.1 . Supraviețuire fără progresie în (a) grupul cu reducere a dozei și grupul fara reducere a dozei versus (b) grupul cu intarziere a tratamentului versus cel fara intarziere a tratamentului

Supraviețuirea generală nu diferă semnificativ în grupul cu întârziere a tratamentului față de cel fără întârziere, așa cum arată figura 3 ( $p < 0,25$ ). Cu toate acestea, supraviețuirea generală a fost mai mare în grupul fără reducere a dozei versus cel cu reducere a dozei ( $p < 0,03$ ).

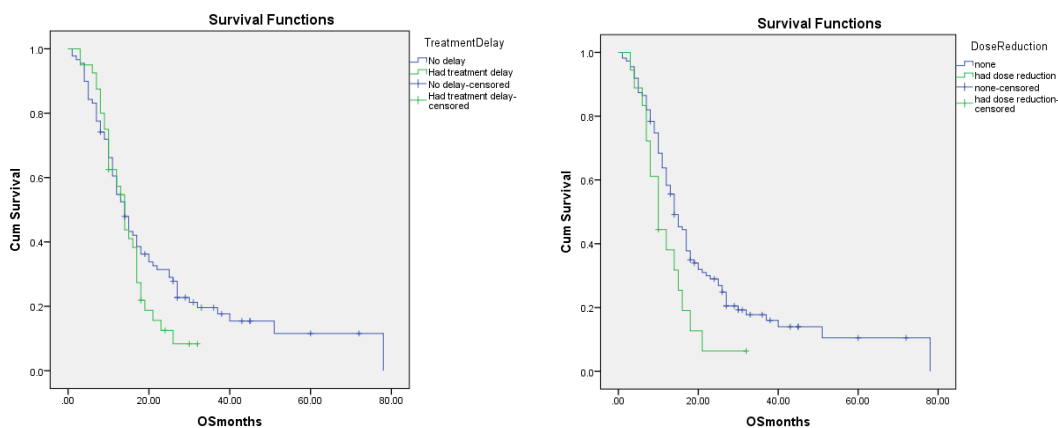


Figura 3.2. Supraviețuire generală în (a) grupul cu întârziere în administrarea tratamentului și grupul fără întârziere în administrarea tratamentului versus (b) grupul cu reducere a dozei și cel fără reducere a dozei

### 3.4 Discuții

Administrarea regimurilor are unele particularități în instituția noastră. Primul și cel mai important este metoda de calculare a dozei. Aceasta a fost calculată pentru fiecare prezentare, în loc să se mențină doza din prima administrare dacă suprafața corporală a pacientului nu a scăzut cu 10%, așa cum este practica uzuală. Când pacientul a dezvoltat anemie legată de chimioterapie, s-au adoptat măsuri de susținere (cum ar fi transfuzia de sânge și utilizarea

agenților de stimulare a eritropoiezei) dar medicii curanți s-au concentrat pe a menține doza 100%. [18,19] Motivul pentru care pacienții cu mai puțin de 4 cure au fost excluși este că, în cazul administrării scurte efectul intensității dozei asupra rezultatului pacientului este minim.

Profilaxia primară a neutropeniei febrile a fost întotdeauna preferată chiar și în prezența unui risc intermediar, după luarea în considerare a tuturor factorilor de risc, cum ar fi disfuncția hepatică, disfuncție renală, chimioterapie sau radioterapie anterioară și vârsta peste 65 de ani. Unii dintre pacienți precum cei care au primit pemetrexed + carboplatin nu au fost, totuși, considerați candidați pentru profilaxie primară [20].

În prezența neutropeniei de gradul 3-4 fără febră, prima atitudine a fost de a administra filgrastim pentru o durată mai lungă după chimioterapie, mai degrabă, decât ajustarea dozei chimioterapiei. Când medicul curant a considerat necesar, a fost ales peg-filgrastim. După administrare pacienții au fost monitorizați cu hemoleucogramă completă după șapte și paisprezece zile. Acest lucru l-a ajutat pe medicul curant să înțeleagă dinamica măduvei osoase și să ajusteze administrarea de factori de creștere granulocitari. Pacientul a fost încurajat să recolteze hemoleucogramă completă în vecinătatea casei sale, pentru un disconfort minim. Rezultatele erau de obicei transmise medicului generalist sau unei asistente din instituție [21].

Chemostabilitatea și regulile de preparare au fost, de asemenea, mereu avute în vedere. Pentru fiecare compus, regulile au fost respectate cu strictețe. Protocolul clinic antiemeză care a inclus atât medicație profilactică primară ca dexametazonă, antagoniști ai receptorilor 5-HT<sub>3</sub> (hidroxitriptamina 3) și uneori olanzapină, dar și hidratarea administrată la fiecare cură este un alt argument pentru păstrarea intensității dozei. Premedicația, cu efecte antialergice și de diminuare a toxicităților este, de asemenea importantă în asigurarea succesului terapeutic alături de multidisciplinaritatea abordării.

O dovada a eficienței acestei atitudini este supraviețuirea generală mediană raportată în studiul publicat de 14 luni (mai mare decât cea raportată în toate studiile pivot cu regimurile utilizate).

Conform datelor noastre, nu a existat nicio diferență de supraviețuire globală între cele două grupe de vârstă (sub 65/peste 65). 54/129 (41,8%) au fost pacienți peste 65 de ani, cu chimioterapie citotoxică pentru cel puțin 4 cure, iar reducerea medie a dozei a fost de 81,11%.

Aceste constatări confirmă faptul că pacienții vârstnici cu NSCLC pot beneficia la fel ca și cei mai tineri de pe urma chimioterapiei la intensitatea dozei convenționale. Impactul îngrijirii personalizate în timpul chimioterapiei poate fi o explicație validă pentru buna tolerabilitate a regimurilor, chiar și la populația în vârstă [22].

### **3.5 Concluzii**

În concluzie, considerăm că toate aspectele enumerate mai sus sunt argumente pentru o tolerabilitate mai bună și o reducere mai mică a dozei de chimioterapie la pacienții cu NSCLC metastatic și, în consecință, pentru o supraviețuire mai bună.

## **4. Studiul 2: Impactul clinic al administrării de FOLFIRINOX timp de mai mult de șase luni în adenocarcinomul pancreatic avansat: un studiu de cohortă**

### **4.1. Introducere**

FOLFIRINOX este un regim de referință extrem de eficient la adenocarcinom pancreatic avansat. Supraviețuire mai bună cu acest tip de chimioterapie, în comparație cu monoterapie cu gemcitabină, a fost demonstrată în studiul pivot PRODIGE (11,1 vs. 6,8 luni, OR pentru deces 0,57; IC 95%;  $p < .0001$ ) [23]. Numărul de cure de FOLFIRINOX în carcinom pancreatic avansat nu este standardizat. Studiul actual are în vedere experiența cu acest regim a Clinicii de Oncologie a Spitalului Universitar de Urgenta Elias, administrat în carcinom pancreatic avansat până la toxicitate inacceptabilă sau progresia bolii, cu o perioadă de urmărire de patru ani, cuantificând beneficiul asupra supraviețuirii, dar și impactul menținerii intensității dozei asupra efectelor oncologice.

### **4.2 Material si metode**

Prezentul studiu este retrospectiv, observațional, monocentric și a inclus pacienții confirmați histologic cu carcinom pancreatic local avansat sau metastatic, tratați în prima linie cu FOLFIRINOX în Clinica de Oncologie a Spitalului Universitar de Urgenta Elias. Studiul a inclus pacienți care s-au prezentat între 2017 și 2020, iar perioada de urmărire a fost între 2017-2021. Datele avute în vedere includ caracteristicile particulare ale pacienților (sex, vârstă, performanță status), numărul de cure administrate, detalii privind gradul de toxicitate (conform National Cancer Criteriile terminologice comune ale Centrului de Informare pentru evenimentele adverse [NCIC-CTCAE]) [24], timpul de la începutul administrării până la ultima doză, întârzierea tratamentului, proporția de ajustare a dozei pt fiecare agent de chimioterapie, dar și date privind răspunsul antitumoral. Supraviețuirea fără progresie și cea globală au fost măsurate. Întârzierea tratamentului și reducerea dozei au fost cei mai importanți parametri în evaluarea răspunsului oncologic, indiferent de numărul de cursuri administrate.

### 4.3 Rezultate

Un total de 42 de pacienți au fost înrolați în acest studiu, dintre care 21 au primit 6 cure de chimioterapie și 21 au primit peste 6 cure. Caracteristicile pacienților sunt enumerate în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Catacteristicile pacienților cu adenocarcinom pancreatic avansat

Caracteristica	Intregul numar de pacienti N=42	6 cure de FOLFIRINOX sau mai putin	Mai mult de 6 cure FOLFIRINOX
Gen			
Feminim	13	5	8
Masculin	29	16	13
Varsta			
Mediana	62	67	57
Dev. Std.	10.3	11.2	12.6
Interval	(37-80)	(40-80)	(37-68)
Status de performanta ECOG			
ECOG=1	20	19	1
ECOG=0	22	2	20
Localizarea tumorii (%)			
Cap	30 (71.4%)		
Corp	9 (21.4%)		
Coadă	2 (4.8%)		
Pacienți cu intarziere in administrarea tratamentului (%)	34 (81%)	18	16
Pacienți cu reducere de doza	18 (42.9%)	10	8

Numărul mediu de cure de FOLFIRINOX a fost de 9,5 (2-25, std dev 6.3), numărul total fiind de 399. Durata maximă a tratamentului a fost de un an și cinci luni, iar cea minimă a fost de o lună cu o mediană de 8,5 luni. 57,1% dintre pacienți au primit doza completă pe tot parcursul tratamentului. 17,07% dintre pacienți au avut toxicitate de gradul 3-4.

Datele legate de rezultatul oncologic al tratamentului și stratificarea asupra numărului de cure primite sunt rezumate în Tabelul 4.2.



Tabelul 4.2. Date privind eficiența oncologică la pacienții cu adenocarcinom pancreatic avansat

Date privind eficiența oncologică	Toti pacienții (N=42)	Cei cu 6 cure de FOLFIRINOX sau mai puțin	Mai mult de 6 cure de FOLFIRINOX	Valoare P
Boala stabilă	2	1	1	
Răspuns parțial	3	1	2	
Răspuns complet	0	0	0	
Boala în progresie	37	19	18	
Supraviețuire fără progresie mediană	7.5	5.17	11.2	.08
(interval)		(1-13)	(3-35)	
Supraviețuire generală mediană	13.6	8	17.3	.06
(interval)		(4-9)	(5-42)	

Pacienții care au primit mai mult de șase cure au avut supraviețuirea fără progresie și cea generală mai bune ( $p < 0,0001$ ) pentru fiecare caz, așa cum arată Figura 4.1 și Figura 4.2. Pacienții cu întârziere a tratamentului au avut o supraviețuire globală mai bună decât cei fără și la fel s-a întâmplat și cu cei cu reducerea dozei. Analiza a fost făcută fără nicio altă stratificare. Rezultatele sunt reprezentate în Figura 4.3 și Figura 4.4.

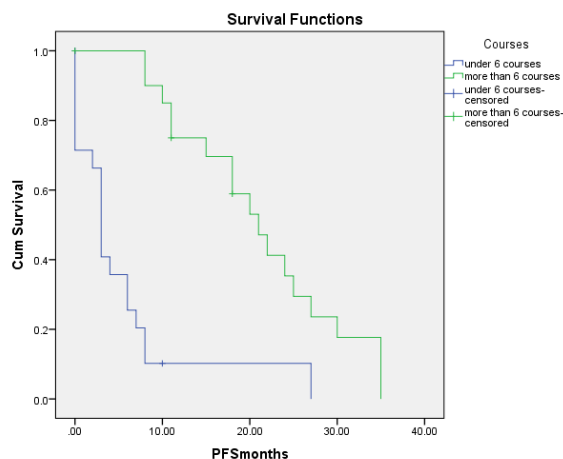


Figura 4.1. Supraviețuire fără progresie în funcție de numărul de cure de FOLFIRINOX primite ( $p < .0001$ )

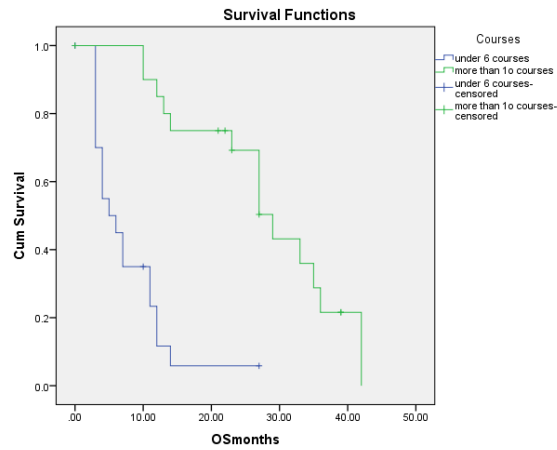


Figura 4.2 Supraviețuirea generală în funcție de numărul de cure de FOLFIRINOX primite ( $p < .001$ )

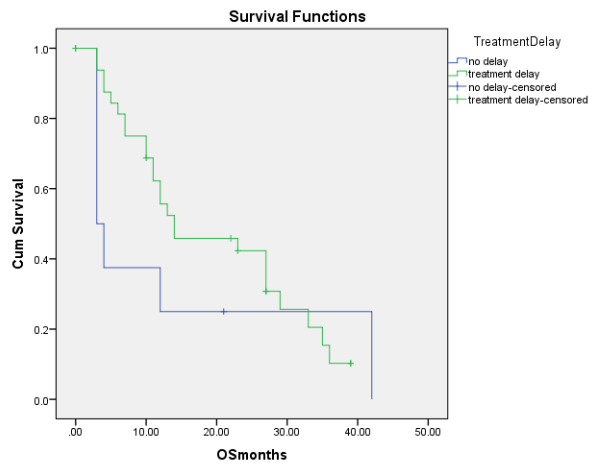


Figura 4.3. Supraviețuirea generală în funcție de prezența sau absența întârzierii tratamentului ( $p = 0.33$ )

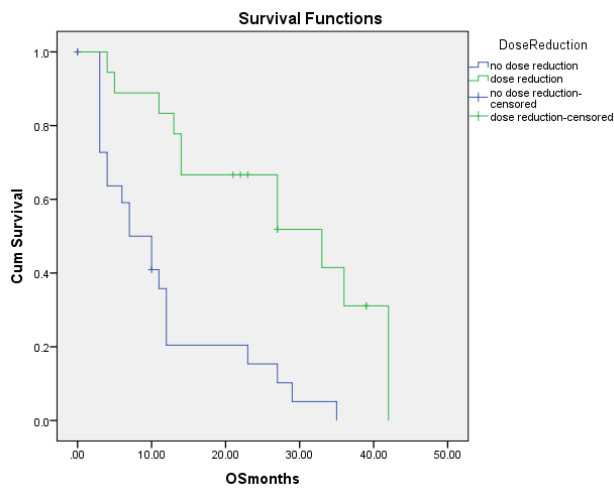


Figura 4.4. Supraviețuire generală în funcție de reducerea sau nu a dozelor ( $p < .0001$ )

#### **4.4 Discuții**

Pentru întreaga populație studiată în prezentul studiu s-au obținut valori similare celor raportate în literatură (supraviețuire fără progresie= 7,5 luni, supraviețuire generală = 13,6 luni). Când pacienții au fost comparați în funcție de numărul de cure primite (sub șase față de peste 6), au existat diferențe evidente (supraviețuire fara progresie: 5,17 luni vs. 11,2,  $p = 0,8$ , supraviețuire generală: 8 luni vs. 17,3 luni,  $p = 0,6$ ). În studiul PRODIGE, cea mai frecventă toxicitate a fost neutropenia (prezentă la 45,7% dintre pacienți, la orice grad), doar 5,4% având neutropenie de gradul patru. A existat și un deces cauzat de tratament, tot în contextul neutropeniei febrile. [25]

Toxicitatea hematologică a fost, de asemenea, cea mai frecventă în studiul nostru, cu un procent mai mare de neutropenie de gradul 3-4. Cu toate acestea, probabil că nu au fost raportate decese în acest context datorită numărului mai mic de pacienți studiați. Ratele de trombocitopenie și anemie au fost, de asemenea, mai mari în studiul nostru (19,5% vs. 9,1% și 17,07% vs. 7,9%). Neuropatia senzorială de diverse grade a apărut la 9% dintre pacienții cu PRODIGE. [25]

Rata mult mai mare a neuropatiei senzoriale din studiul nostru este, desigur, explicată de expunerea mult mai lungă la oxaliplatin. Succesul în administrarea unor regimuri toxice precum FOLFIRINOX pentru o lungă perioadă de timp constă în câteva principii de bază folosite în clinica noastră.

#### **4.5 Concluzii**

În concluzie, administrarea de FOLFIRINOX până la o toxicitate inacceptabilă sau progresia bolii este superioară administrării timp de șase luni. Cu toate acestea, se pare că absența întârzierii tratamentului și menținerea dozei completă nu sunt factori care contribuie la o supraviețuire mai bună, dimpotrivă. Acesta poate fi un argument pentru alegerea unui regim de întreținere mai blând, precum cele sugerate de literatură.

### **5. Studiul 3: Utilitatea secvențierii genice de generație următoare (Next Generation Sequencing) în luarea deciziei de tratament în NSCLC**

#### **5.1. Introducere**

Secvențierea de generație următoare (NGS) este o metodă rapidă și relativ ieftină de determinare a unui număr mare de gene cu o importanță crucială în medicina de precizie. NGS este cea mai accesibilă modalitate de a descrie modificările genomice pacienți cu cancer atât din probele de țesut tumoral, cât și din ADN circulant care da informații atât asupra

prognosticului, dar mai ales poate ghida în decizii terapeutice. Prezenta revizuire de literatură își propune să descrie cele mai importante studii centrate pe personalizarea tratamentului în oncologie și pe terapia țesut agnostică, pentru a determina modul în care pot fi selectați pacienții eligibili pentru aceste teste și pentru a stabili cum o modificare genică și medicamentul său corespondent pot fi clasificate în funcție de nivelul de dovezi ale eficacității în cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC)[26].

## **5.2. Perspective obținute din studii importante de medicină de precizie**

Considerăm studiul desfășurat în Institutul Național al Cancerului - Analiza Moleculară pentru Alegerea Terapiei (NCI-MATCH) și SHIVA (terapie țintită molecular bazată pe profilul molecular al tumorii versus terapia convențională pentru cancer avansat) studiile de reper pentru tratamentul cancerului agnostic histologic. Aceste încercări au modelat modul în care este percepută astăzi medicina de precizie [27,28] Atât în NCI-MATCH, cât și în SHIVA utilizarea terapiilor țesut agnostice nu a fost corelată și cu supraviețuire sau rata de răspuns mai bune decât alternativele convenționale decise de medicii investigatori, dar acestea au fost deschizătoare de drumuri în ceea ce privește designul studiilor de medicină de precizie în oncologie.

## **5.3. Instrumente pentru a ajuta la luarea deciziilor în medicina de precizie**

Pentru a evita aceste probleme, au fost elaborate clasificări pentru a ajuta medicii în selectarea terapiilor țintite pentru alterările genice gasite. Acestea organizează cunoștințele actuale despre eficacitatea medicamentelor în diferite alterări și histologii. Toate descriu efectul antitumoral analizând amploarea beneficiului clinic.

Cel mai utilizat sistem de clasare este Scala ESMO pentru utilitatea clinică a țintelor moleculare (ESCAT) care leagă alterarea genetică de relevanța sa oncologică. Pentru stabilirea în ce nivel se clasifică un medicament, studiile clinice sunt analizate pentru semnificația statistică [29].

## **5.4 Secvențierea de generație următoare pentru cancerul pulmonar fără celule mici: când și unde?**

Cele mai recente recomandări pentru testarea NGS făcute de ESMO sunt să se utilizeze pentru NSCLC panouri multigenice care includ toate alterările cu nivel de targetabilitate ESCAT I. Având în vedere că fuziunile genice sunt foarte importante în aceasta localizare, panourile NGS utilizate sunt de tip ADN sau ARN [29]. Un exemplu de asocieri pentru diferite histologii este prezentat în tabelul 5.1.

Tabel 5.1 . Clasificarea ESCAT în alte histologii decât NSCLC (<sup>1</sup> Fibroblast growth factor receptor<sup>2</sup> Phosphatase and tensin homolog, <sup>3</sup> Ak strain transforming)

<b>Nivel de targetabilitate</b>	<b>Alterare genică</b>	<b>Localizare a tumorii</b>	<b>Medicație utilizată</b>
IA	Mutație germline BRCA 1/ 2	Cancer mamar	Talazoparib
IB	Fuziune FGFR <sup>1</sup>	Colangiocarcinom	Pemigatinib
IC	Fuziune NTRK	Cancer mamar, Cancer colorectal Cancer gastric	Entrectinib
IIA	Deleție sau mutație PTEN <sup>2</sup>	ADK prostatică	Ipatasertib(+abiraterone)
IIB	Mutație AKT1 <sup>3</sup>	Cancer mamar	AZD5363
IIIA	Mutație hotspot PIK3CA	Hepatocellular carcinom	Alpelisib
IIIB	Mutație ERB3	Cancer mamar, cancer gastric	Neratinib

### **5.5 Problema cost-eficienței în alegerea tratamentului în NSCLC**

Studiile pe această temă au raportat cost-eficiență moderată în utilizarea NGS în NSCLC avansat. La analiza beneficiului un punct în minus este și timpul implicit mai lung până la rezultate. În plus, și cel mai important, utilizarea NGS poate duce la situația în care pacientul are, conform literaturii și ghidurilor, indicația unui tratament țintit, dar acesta nu se rambursează în țara. Aceste situații pot fi prevazute de forurile care se ocupă de sănătatea publică în fiecare țara și se pot propune soluții personalizate după discuția într-un panel de experți [30,31]

### **5.6 Concluzii**

În concluzie, testarea NGS în NSCLC pentru modificările genetice cu targetabilitate clasificabilă ESCAT IA este de o importanță capitală și ar trebui să fie considerată standard.

## **6. Studiu de caz- Pacienți cu NSCLC metastatic la care decizia terapeutică s-a bazat pe secvențiere genică de generație următoare**

Ultimul capitol detaliază utilitatea testărilor multigenice NGS la pacienții cu neoplasm pulmonar non microcelular și complexitatea profilului mutațional al acestui subtip histologic.

Tipul de testare NGS utilizat în ambele situații a fost FoundationOne, care a folosit atât plasmă (celule tumorale circulante) cât și țesut (biopsie din leziune progresivă sau recent apărută). Ambele paciente au primit tratamentul în cadrul Clinicii de Oncologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias, coordonată de doamna Profesor Doctor Nitipir Cornelia, iar deciziile terapeutice au fost luate în cadrul Comisiei Oncologice a Spitalului Elias.

Cazul 1 releva importanța testării submutațiilor EGFR la pacienții cu adenocarcinom pulmonar metastatic și arată cum acestea pot influența decizia terapeutică.

Cazul 2 prezintă parcursul unei paciente fumătoare cu mutație KRAS G12c și arată relevanța testărilor multigenice încă de la diagnostic, în funcție de acestea putând să se ia decizii pentru tratament la progresia bolii.

## **7. Concluzii și contribuții personale**

În cadrul primului studiu, cel referitor la menținerea intensității dozei în NSCLC metastatic, s-au enumerat pașii de administrare a regimurilor de chimioterapie citotoxică în Clinica de Oncologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias. Aceștia includ particularități importante și atenția la aceste detalii poate fi decisivă în menținerea intensității dozei. Ei includ modul de calcul al dozei, măsuri suportive care permit menținerea dozei 100% chiar și în prezența toxicității hematologice (anemie, neutropenie), măsuri de profilaxie pentru diverse toxicități, verificarea interacțiunilor medicamentoase recurent pe parcursul tratamentului, detalii legate de preparare și administrare, importanța premedicației în reducerea ratei de toxicitate, a măsurilor de nursing și a colaborării strânse cu alte specialități pe parcursul tratamentului. O dovadă a eficienței acestei atitudini este supraviețuirea generală mediană raportată în studiul publicat de 14 luni (mai mare decât cea raportată în toate studiile pivot cu regimurile utilizate).

În cel de-al doilea articol original, cel care include pacienți cu carcinom pancreatic avansat tratați cu FOLFIRINOX, este din nou subliniată importanța respectării detaliilor în administrare pentru a administra pe termen lung acest regim toxic. Se face referire la protocolul particular al secției pe care s-a făcut cercetarea care include măsuri simple de aplicat, dar ușor de trecut cu vederea: evitarea expunerii la frig a extremităților pentru a preveni neuropatia

indusă de oxaliplatin, menținerea unui regim de viață activ, respectarea timpului de administrare a chimioterapicelor, colaborarea cu specialități conexe (mai ales cu neurologi în cazul pacienților cu co-morbidități care îi pot predispuce la neuropatie mai severă), menținerea echilibrului hidro-electrolitic și evitarea consumului de substanțe care pot induce injurie nervoasă, respectarea recomandărilor de dietă. Enumerarea lor clară este un avantaj particular al acestei lucrări, iar respectarea lor poate permite administrarea unui regim toxic, triplet chiar și timp de 1 an și 5 luni.

Review-ul de literatură legat de utilitatea NGS în NSCLC metastatic contribuie la lista de contribuții proprii. Cea mai importantă contribuție personală în acest caz este perspectiva generală legată de marea majoritate a alterărilor genetice în NSCLC, aducând lumină asupra numărului de alterări pe care trebuie să le conțină un test utilizat în decizia de tratament a NSCLC metastatic pentru a fi relevant mai ales prin cost-eficiență.

## Bibliografie

1. Thummel KE, Lin YS. Sources of interindividual variability. *Methods Mol Biol* 2014; 1113:363.
2. Wang DD, Zhang S, Zhao H, et al. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:1012.
3. Griggs JJ, Bohlke K, Balaban EP, et al. Appropriate Systemic Therapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39:2037
4. PINKEL D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 1958; 18:853.
5. Egorin MJ, Van Echo DA, Olman EA, et al. Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cis-diamminedichloroplatinum(II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum. *Cancer Res* 1985; 45:6502.
6. Latz JE, Chaudhary A, Ghosh A, Johnson RD. Population pharmacokinetic analysis of ten phase II clinical trials of pemetrexed in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57:401.
7. Hendrikx JJMA, Haanen JBAG, Voest EE, et al. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *Oncologist* 2017; 22:1212
8. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=nsclc%20metastatic&source=search\\_result&selectedTitle=1~140&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=nsclc%20metastatic&source=search_result&selectedTitle=1~140&usage_type=default&display_rank=1)
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823.
10. Paz-Ares L, Luft A, Tafreshi A, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #105.
11. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:247.
12. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15:1254
13. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:470.
14. [https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-chemotherapy-for-metastatic-exocrine-pancreatic-cancer?search=pancreatic%20cancer%20advanced%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-chemotherapy-for-metastatic-exocrine-pancreatic-cancer?search=pancreatic%20cancer%20advanced%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Accesat pe 17.01.2022
15. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.



16. Carmichael J, Fink U, Russell RC, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73:101.
17. Denduluri N, Lyman GH, Wang Y, Morrow PK, Barron R, Patt D, Bhowmik D, Li X, Bhor M, Fox P, Dhanda R, Saravanan S, Jiao X, Garcia J, Crawford J. Chemotherapy Dose Intensity and Overall Survival Among Patients With Advanced Breast or Ovarian Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5):380-386. doi: 10.1016/j.clbc.2018.02.003. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29622384.
18. Bokemeyer, C.F.; Aapro, M.S.; Courdi, A.; Foubert, J.; Link, H.; Österborg, A.; Repetto, L.; Soubeyran, P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur. J. Cancer* 2007, 43, 258–270.
19. Aapro, M.S.; Link, H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008, 13 (Suppl. 3), 33–36.
20. Lymann, G.H.; Kunderer, N.M.; Crawford, J.; Wol, D.A.; Culakova, E.; Poniewierski, M.S.; Dale, D.C. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011, 117, 1917–1927
21. Aagaard, T.; Roen, A.; Reekie, J.; Daugaard, G.; Brown, P.D.; Specht, L.; Sengeløv, H.; Mocroft, A.; Lundgren, J.; Helleberg, M. Development and validation of a risk score for febrile neutropenia after chemotherapy in patients with cancer: The FENCS score. *JNCI Cancer Spectr.* 2018, 2.
22. Luciani, A.; Bertuzzi, C.; Ascione, G.; Di Gennaro, E.; Bozzoni, S.; Zonato, S.; Ferrari, D.; Foa, P. Dose intensity correlate with survival in elderly patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009, 66, 94–96.
23. Vienot A, Chevalier H, Bolognini C, Gherga E, Klajer E, Meurisse A, Jary M, Kim S, d'Engremont C, Nguyen T, Calcagno F, Almotlak H, Fein F, Nasri M, Abdeljaoued S, Turpin A, Borg C, Vernerey D. FOLFOXIRI vs FOLFIRINOX as first-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: A population-based cohort study. *World J Gastrointest Oncol.* 2020 Mar 15;12(3):332-346. doi: 10.4251/wjgo.v12.i3.332. PMID: 32206183; PMCID: PMC7081111.
24. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) Accessed on 17.10.2021.
25. Conroy T, Paillot B, François E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005; 23:1228.
26. Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, et al.: Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfILER trial. *Ann Oncol.* 2019, 30:757-65. 10.1093/annonc/mdz080
27. Flaherty K.T., Robert J. Gray, Molecular Landscape and Actionable Alterations in a Genomically Guided Cancer Clinical Trial: National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH), *JCO*, 38, np. 33, 3883-3894 (2020)
28. Le Tourneau, C. et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 16, 1324–1334 (2015).

29. [https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lungcancer?search=lung%20cancer%20advanced%20driver%20mutation&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lungcancer?search=lung%20cancer%20advanced%20driver%20mutation&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3) Accesat pe 30.11.2021
30. Shy Y, Au JS et al. A prospective, multicenter epidemiology study of EGFR mutation in Asian patients with advanced non-small cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol.* 2014;9(2):154-162
31. Steuten L, Goulart B, Meropol NJ, et al. Cost effectiveness of multigene panel sequencing for patients with advanced non small-cell lung cancer. *JCO Clin Cancer Inform.* 2019;3:1e10.

## Lista de lucrări publicate

1. Nitipir C, Vrabie R, Parosanu AI, Tulin R, Cretu B, Cursaru A, Slavu I, Miron A, Calu V, **Orlov Slavu MC** Clinical Impact of the Administration of FOLFIRINOX Beyond Six Months in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Cohort Study. *Cureus*. 2021 Nov 8;13(11):e19361. doi: 10.7759/cureus.19361. PMID: 34925974; PMCID: PMC8654089. 20211208-16979-rxcd3r.pdf (cureus.com)
2. Nitipir, Cornelia, **Orlov Cristina**, Olaru Mihaela & Parosanu, Andreea & Popa, Ana & Cristian, Iaciu & Popescu, Bogdan & Barbu, Maria & Pirlog, Cristina & Calu, Valentin & Popescu, Andreea & Bumbăcea, Dragoș & Paleru, Cristian & Slavu, Iulian & Alecu, Lucian. (2020). The Importance of Dose Intensity When Administering Cytotoxic Chemotherapy in NSCLC—A Matter as Actual Now as in the Past. *Processes*. 8. 936. 10.3390/pr8080936. Processes | Free Full-Text | The Importance of Dose Intensity When Administering Cytotoxic Chemotherapy in NSCLC—A Matter as Actual Now as in the Past (mdpi.com)
3. **Orlov-Slavu MC**, Popa AM, Tulin A, Pantea Stoian A, Poiana C, Paleru C, Calu V, Nitipir C. The Utility of Next-Generation Sequencing in the Treatment Decision-Making for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cureus*. 2021 Aug 5;13(8):e16919. doi: 10.7759/cureus.16919. PMID: 34513491; PMCID: PMC8412888. cureus-0013-00000016919.pdf (nih.gov)