

Chemioterapia Antineoplastica

Il cancro è destinato a diventare entro l'anno 2000 la prima causa di mortalità nei paesi industrializzati.

Lo scopo ultimo della ricerca antitumorale è lo sviluppo di una chemioterapia che sia davvero selettiva, in grado cioè di colpire specificamente le cellule tumorali rispetto a quelle sane.

Acquisizioni scientifiche dell'ultimo decennio hanno aperto la strada a modi sostanzialmente nuovi di affrontare questa malattia.

Lo sviluppo di agenti citostatici che siano in grado di bloccare selettivamente processi biochimici del ciclo cellulare caratteristici soltanto delle cellule tumorali rappresenterà probabilmente la vera sfida per il futuro; tuttavia i farmaci citotossici rimarranno anche per l'immediato avvenire un punto di forza della chemioterapia antitumorale.

Terminologia

Nonostante la loro varietà, i tumori hanno caratteristiche comuni. Sia “cancro” che “tumore” sono termini generici, mentre quello medico è *neoplasia*, che significa “crescita relativamente autonoma di tessuto”. *Antineoplastici* sono i farmaci che la combattono.

Tumore in generale si riferisce ad una abnorme massa o crescita tissutale non necessariamente mortale.

La differenza tra neoplasie benigne e maligne è che le prime sono più curabili perché possono essere rimosse chirurgicamente e non si riformano facilmente, mentre le seconde normalmente invadono i tessuti e gli organi vicini e possono svilupparsi in altre parti del corpo, formando nuove masse tumorali, dette metastasi.

Nomenclatura delle Neoplasie

Non esiste una nomenclatura ufficiale al riguardo: alcuni tumori portano il nome di colui che li ha descritti per primo (tumore delle ossa o di Ewing, morbo di Hodgkin...), altri traggono il nome dal tessuto colpito (tumori papillari, cistici, follicolari...).

Sarcomi: neoplasie ai tessuti derivanti embriologicamente dal mesoderma (tessuto muscolare, osseo, cartilagineo).

Carcinomi: neoplasie che colpiscono i tessuti e gli organi derivati dall'ectoderma (pelle, tessuto nervoso) e dall'endoderma (sistema intestinale ed organi correlati).

Esistono anche neoplasie miste: *carcinosarcoma*, *teratoma*.

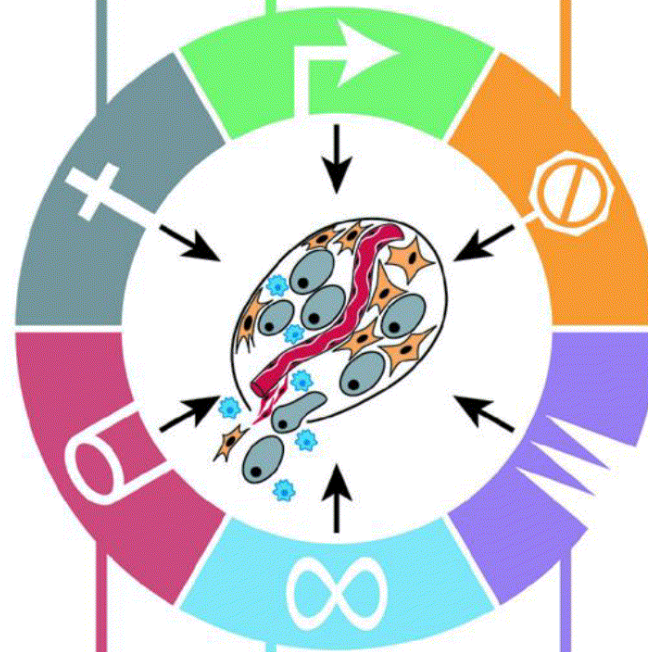
Blastomi: il suffisso -blastoma viene usato per indicare tumori che all'inizio hanno un aspetto embrionale (mioblastoma, neuroblastoma).

Tumori del sangue: *leucemia*, caratterizzata da abnorme aumento dei leucociti; *policitemia*, discrasia progressiva caratterizzata da aumento degli eritrociti e del volume complessivo di sangue.

Self-sufficiency in growth signals

Evading apoptosis

Insensitivity to anti-growth signals

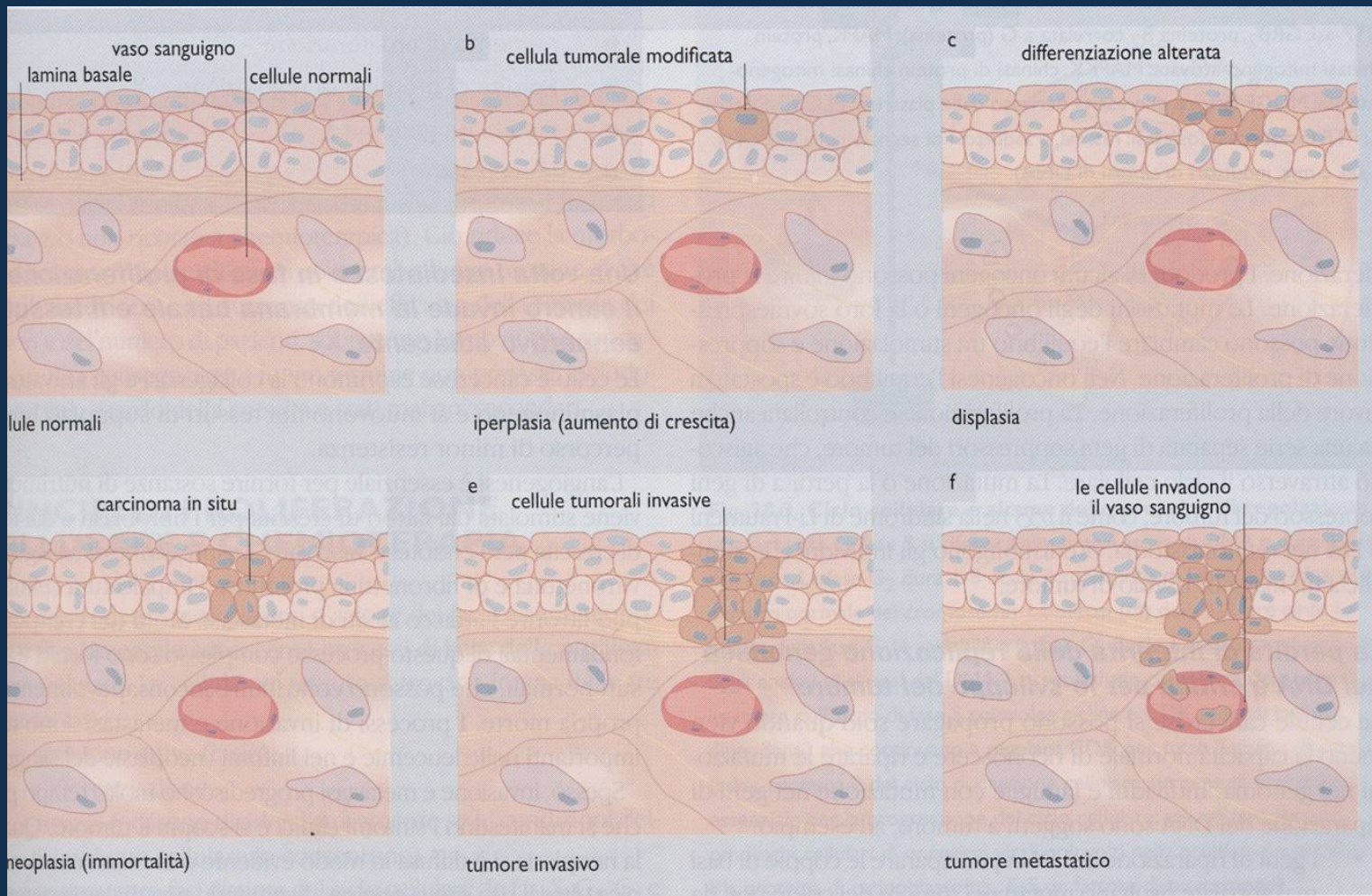


Sustained angiogenesis

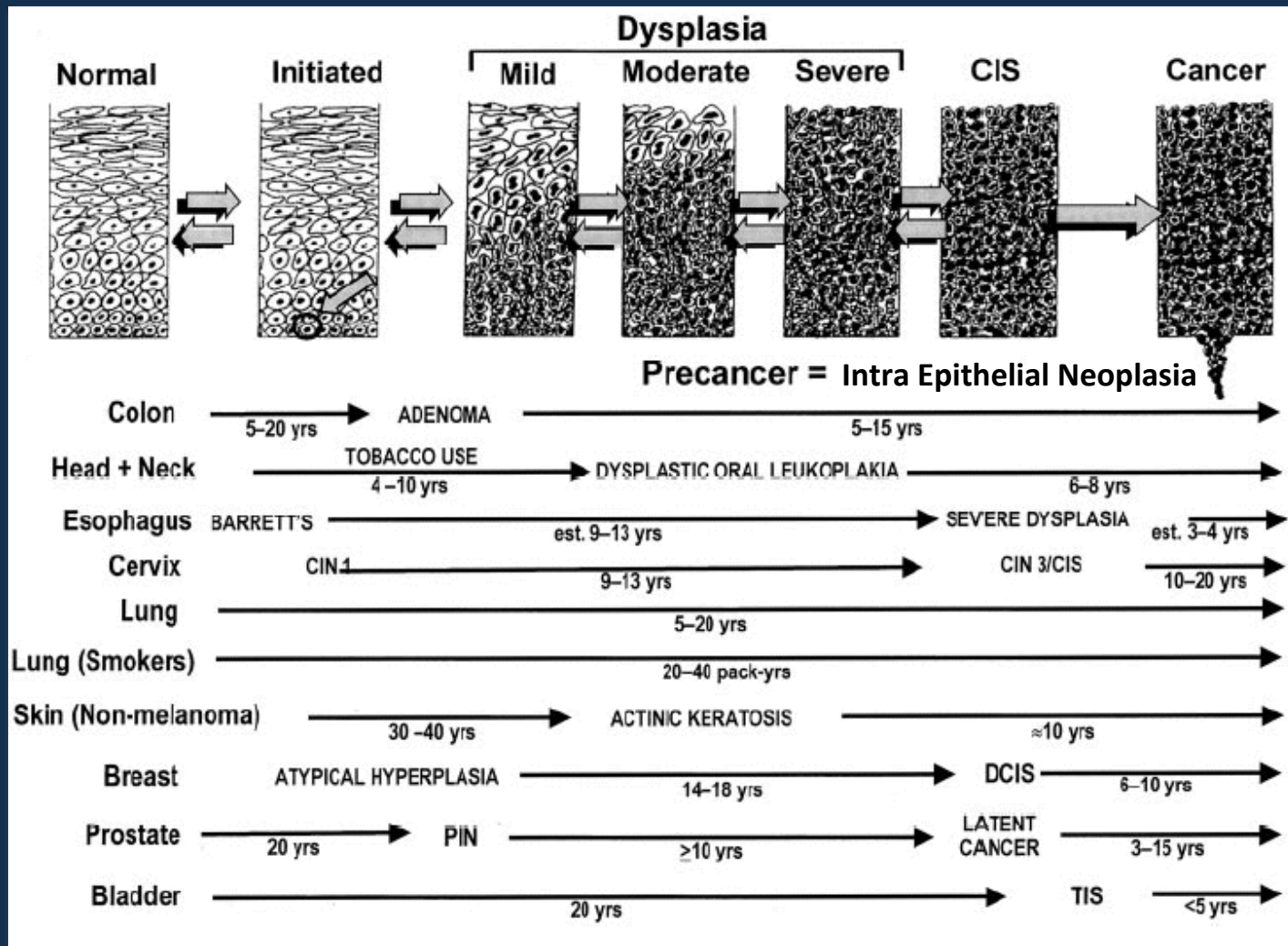
Tissue invasion & metastasis

Limitless replicative potential

PROGRESSIONE IPOTETICA DI CELLULE DA NORMALI A MALIGNI



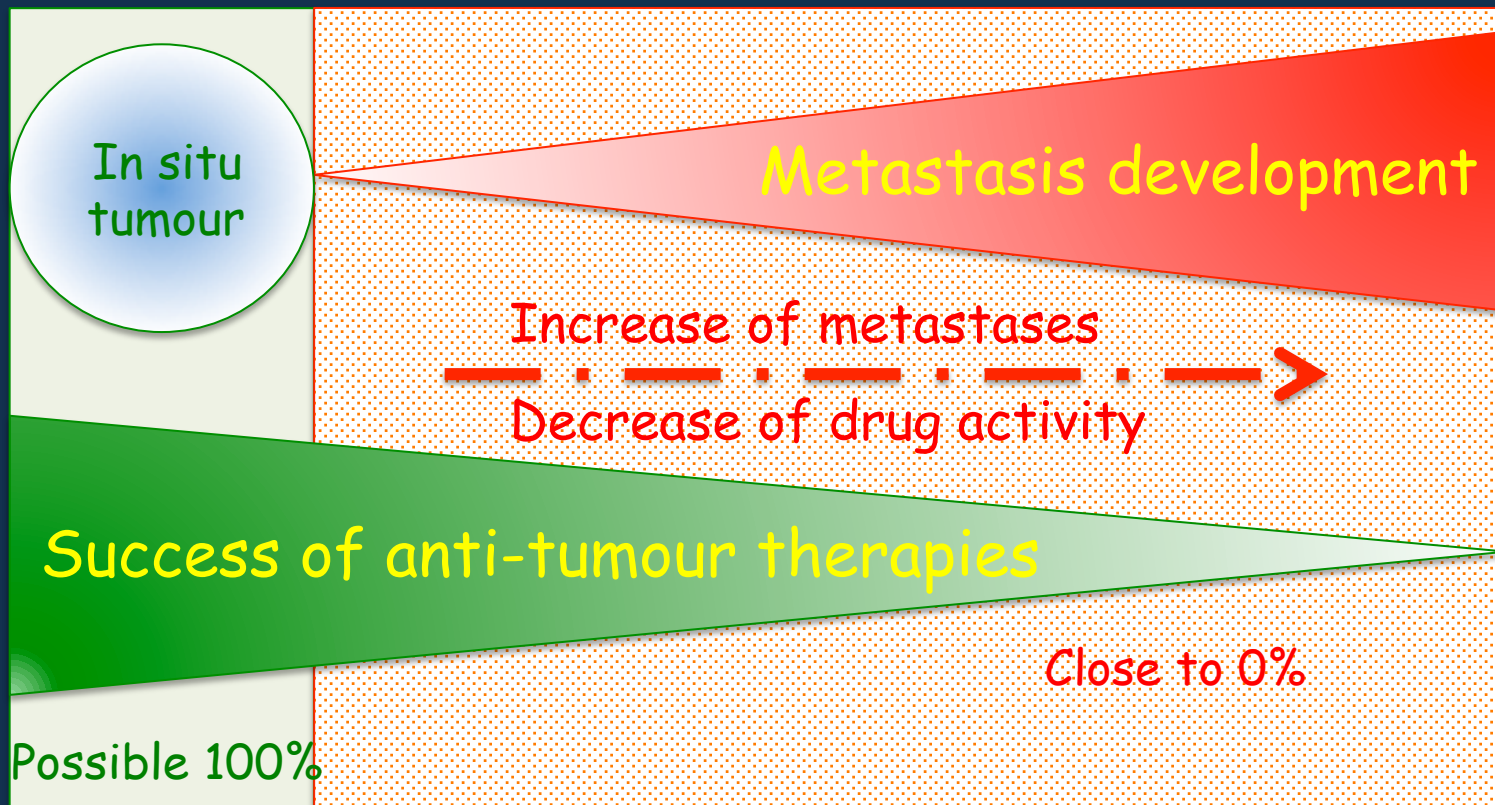
Human carcinogenesis is a multiyear process



Clin Cancer Res 2002; 8:314

Tumour Growth Control

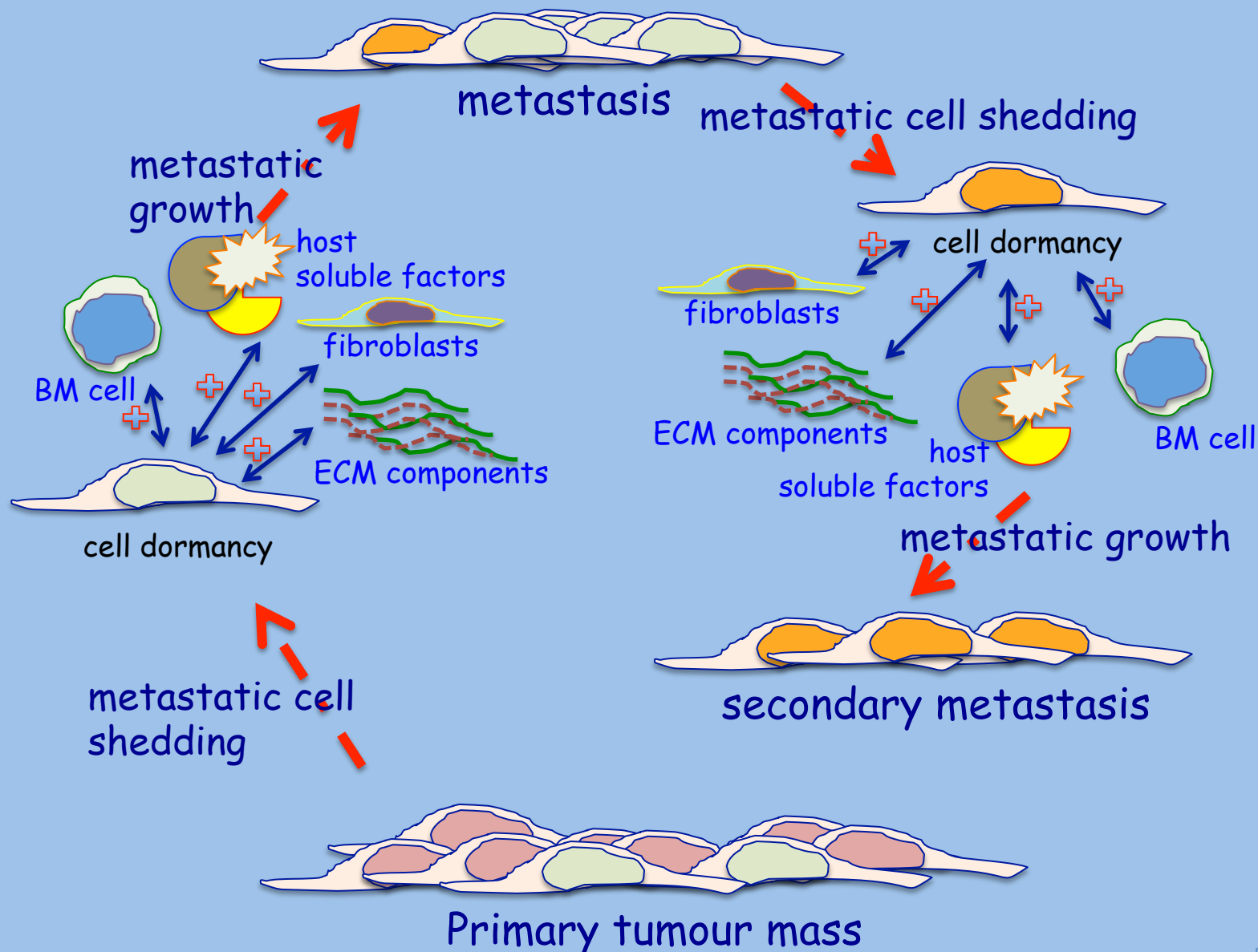
Disease progression



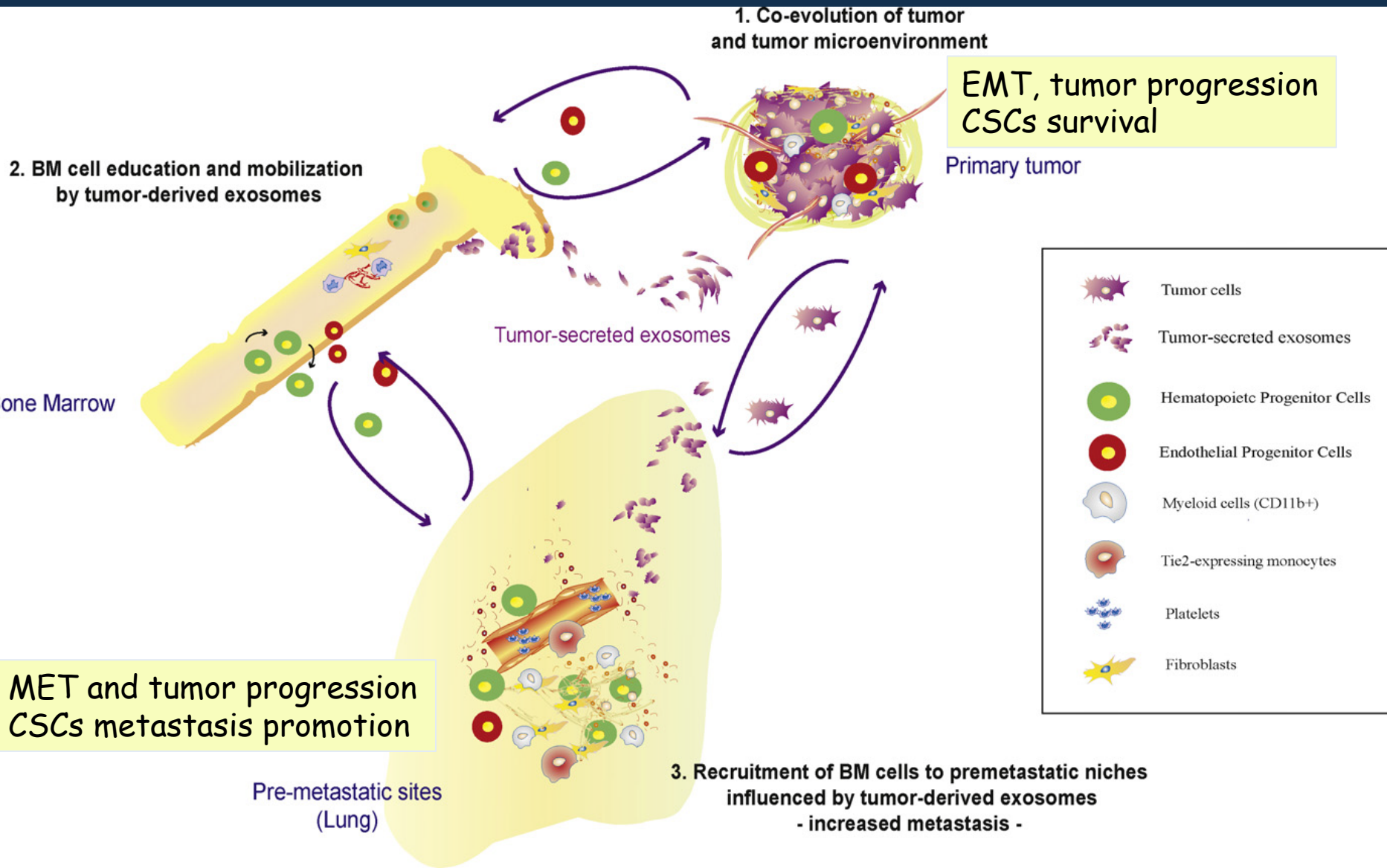
Surgery
Radiotherapy
Chemotherapy
Immunotherapy

Palliative interventions

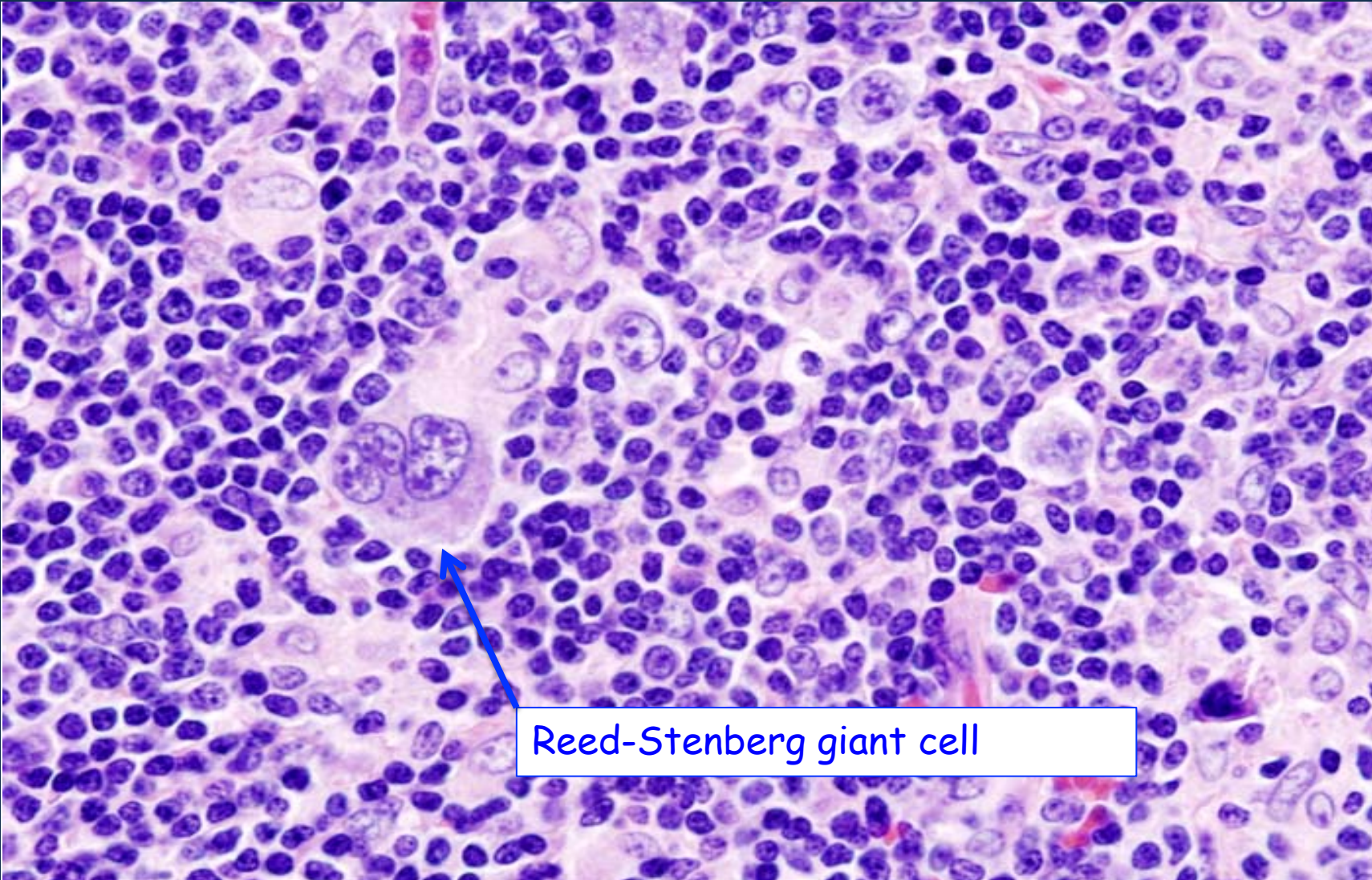
Tumour metastasis formation



Tumour-secreted exosomes and pre-metastatic niche



Hodgkin Lymphoma



Farmaci Antineoplastici

Generalità

- Con il termine “chemioterapia”, si intende in una terapia medica capace di distruggere una popolazione cellulare.
- Le probabilità di successo di una chemioterapia, saranno tanto maggiori quanto maggiori sono le differenze biologiche esistenti tra le cellule bersaglio e le cellule dell’organismo ospite. La chemioterapia antinfettiva ha quindi una efficacia terapeutica molto elevata.
- Se queste differenze sono minime, come nel caso delle neoplasie, è chiaro che un farmaco antitumorale non potrà eliminare tutte le cellule cancerose senza dare effetti tossici anche gravi.

Farmaci Antineoplastici

Generalità

- La chemioterapia antitumorale è infatti fortemente limitata dalla sua tossicità.
- Una delle caratteristiche più importanti dei tumori, è la loro eterogeneità biologica, presente non solo tra le varie neoplasie, ma anche all'interno di una stessa popolazione neoplastica.
- Questo fa sì che la terapia antitumorale possa essere ostacolata anche dai diversi meccanismi di chemioresistenza espressi nei vari cloni cellulari.

Farmaci Antineoplastici

Generalità

- Per tale motivo la migliore strategia è quella di associare più farmaci insieme (**polichemioterapia**), anche perché l'effetto della associazione è solitamente superiore alla somma degli effetti dei singoli farmaci utilizzati in monoterapia (**sinergia**).
- Questo consente di ottenere risultati migliori con un dosaggio più basso di farmaco e conseguentemente con una minore tossicità d'organo.

PRINCIPI DI CHEMIOTERAPIA IN ASSOCIAZIONE

- ✓ I farmaci devono possedere attività antitumorale intrinseca, meccanismi d'azione differenti ed effetti tossici non sovrapponibili
- ✓ È necessario ottimizzare il dosaggio e il regime di somministrazione
- ✓ L'intervallo di dosaggio deve essere il più breve possibile

BENEFICI DELLA TERAPIA IN ASSOCIAZIONE RISPETTO AI SINGOLI INTERVENTI

- ✓ ↑ dell'effetto citotossico massimale e ↓ della tossicità
- ✓ possibilità di uccidere cellule con caratteristiche diverse in popolazioni tumorali eterogenee
- ✓ ↓ della probabilità di sviluppo di cloni resistenti

I farmaci citotossici possono agire secondo due principali meccanismi: Interazione diretta con il DNA (es. agenti alchilanti), interazione con la via biosintetica dei precursori del DNA e dell'RNA(es. antimetaboliti)

Nel primo caso, l'azione del farmaco è indipendente dal tempo di esposizione delle cellule ad esso mentre dipende dal livello di concentrazione della sostanza. In questo caso quindi è preferibile somministrare il farmaco con un'infusione endovenosa rapida.

Nel secondo caso, l'effetto terapeutico dipende proprio dal tempo di esposizione perché più questo aumenta, maggiore sarà il numero di cellule ad attraversare la fase del ciclo cellulare in cui la via metabolica bloccata dal farmaco è essenziale per la sopravvivenza della cellula. E' chiaro che in questo caso invece il farmaco sarà somministrato in infusione continua.

Farmaci Antineoplastici

Cenni storici

- **1854:** Sintesi chimica della mostarda sulfurea e successiva osservazione, durante la Prima Guerra mondiale, **del grave effetto vescicante del prodotto sulla cute e sulle mucose a livello delle congiuntive e delle vie respiratorie.**
- **1919:** Osservazione che nei casi di intossicazione, si manifestavano leucopenia con quadri di aplasia midollare, dissoluzione del tessuto linfatico ed ulcerazione del tratto gastro-intestinale.
- **1942:** Primi esperimenti sui topi affetti da linfo sarcomi. Nella fase iniziale tutte le ricerche furono condotte in segreto, in osservanza alle restrizioni imposte dall'uso di composti classificati come agenti per la guerra chimica.
- **1963:** Primi studi clinici ed inizio dell'era moderna della chemioterapia antitumorale.

CINETICA DELLA CRESCITA TUMORALE

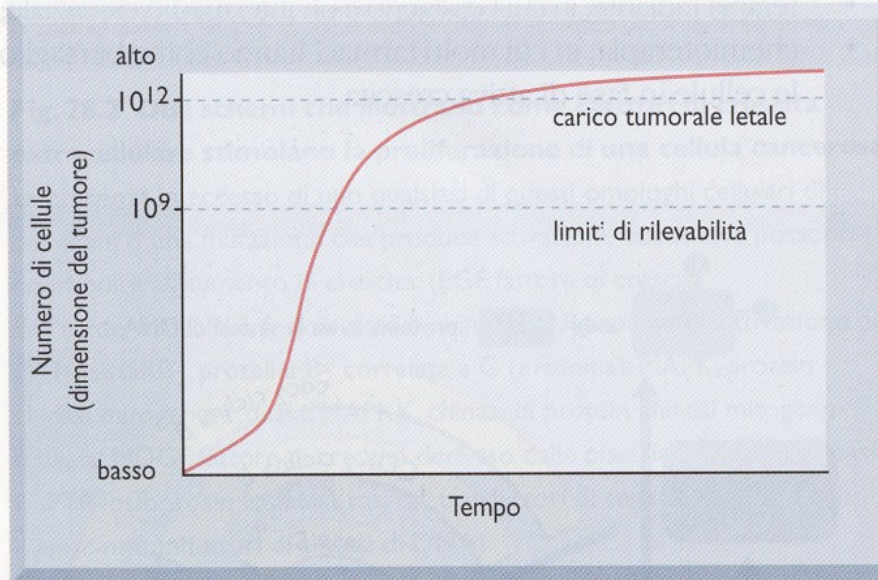


Fig. 28.4 La cinetica di Gompertz, crescita non logaritmica, descrive meglio la crescita delle cellule cancerose. Si ha velocità di crescita bassa in tumori molto piccoli e molto grandi, mentre quelli di grandezza intermedia crescono esponenzialmente.

I principali fattori che determinano la velocità di crescita di un tumore sono:

- la vicinanza ai vasi sanguigni
- la disponibilità di ossigeno

PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule (LOG CELL KILL)

FRACTIONAL (LOG) CELL KILL HYPOTHESIS:

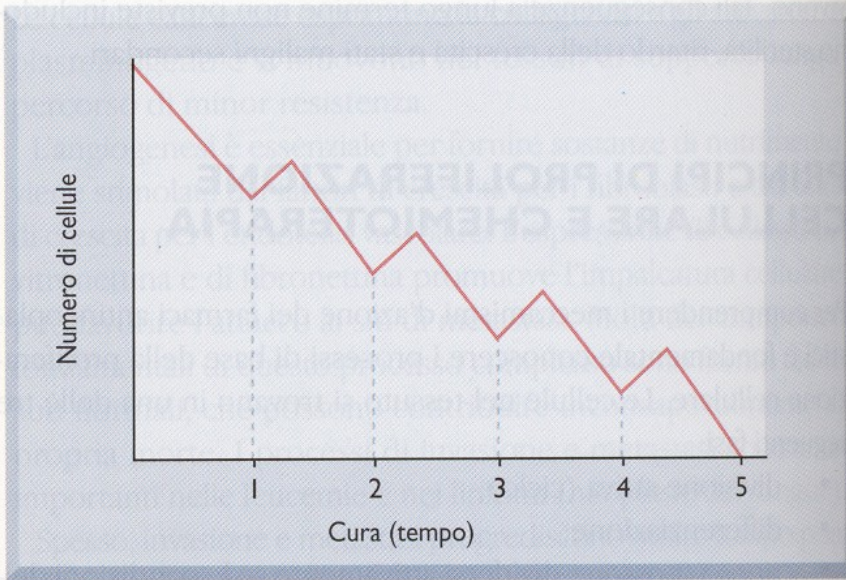
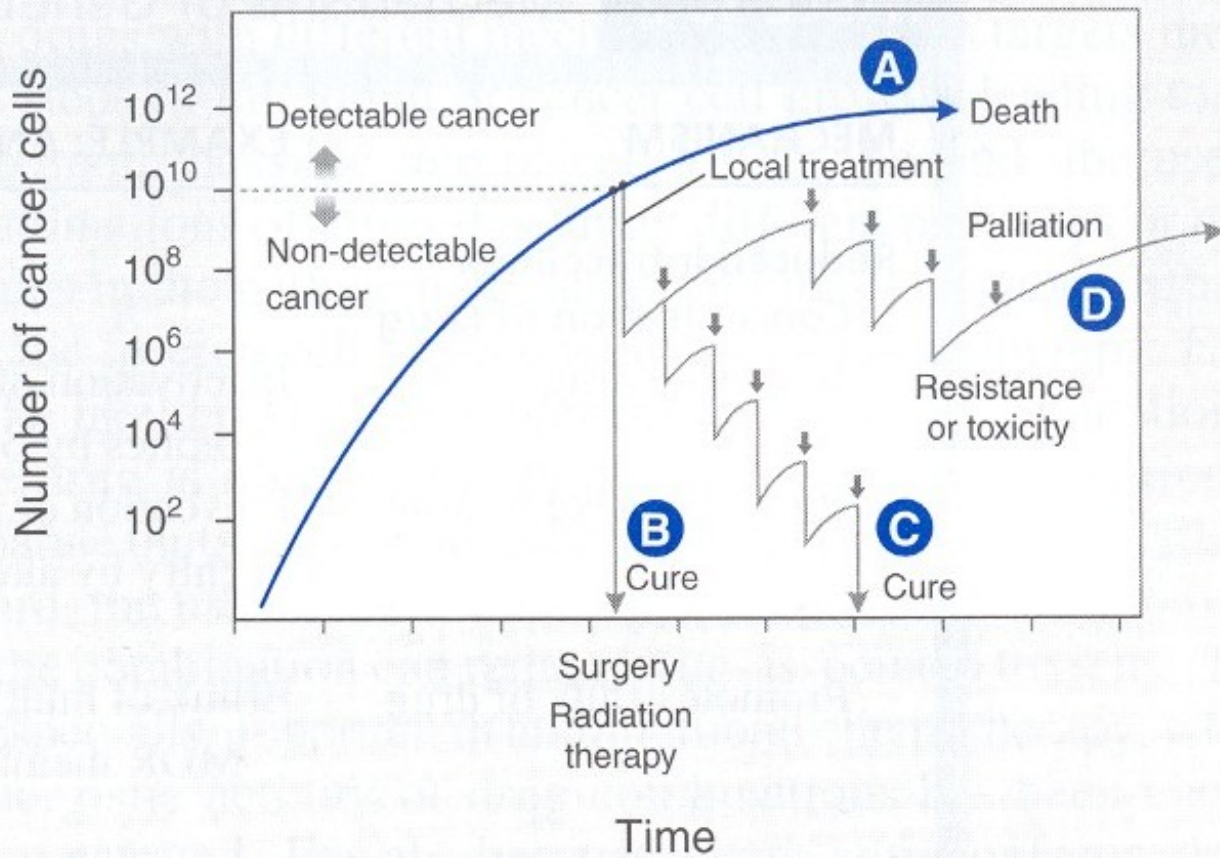


Fig.28.6 Ipotesi di uccisione logaritmica. Un farmaco o un'associazione di farmaci possono uccidere una frazione costante di cellule cancerose. Alcune cellule sopravvivono per puro caso a ciascuna cura e sono sensibili alle cure successive.

Una data concentrazione di farmaco, applicata per un periodo di tempo definito, uccide una frazione costante della popolazione cellulare, indipendentemente dal numero assoluto di cellule

I risultati del trattamento sono una funzione diretta

- (a) della dose di farmaco somministrata
- (b) del numero e della frequenza di ripetizione dei trattamenti
- (c) delle dimensioni del tumore all'inizio del trattamento



PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule
- ✓ La citotossicità è proporzionale all'esposizione totale al farmaco

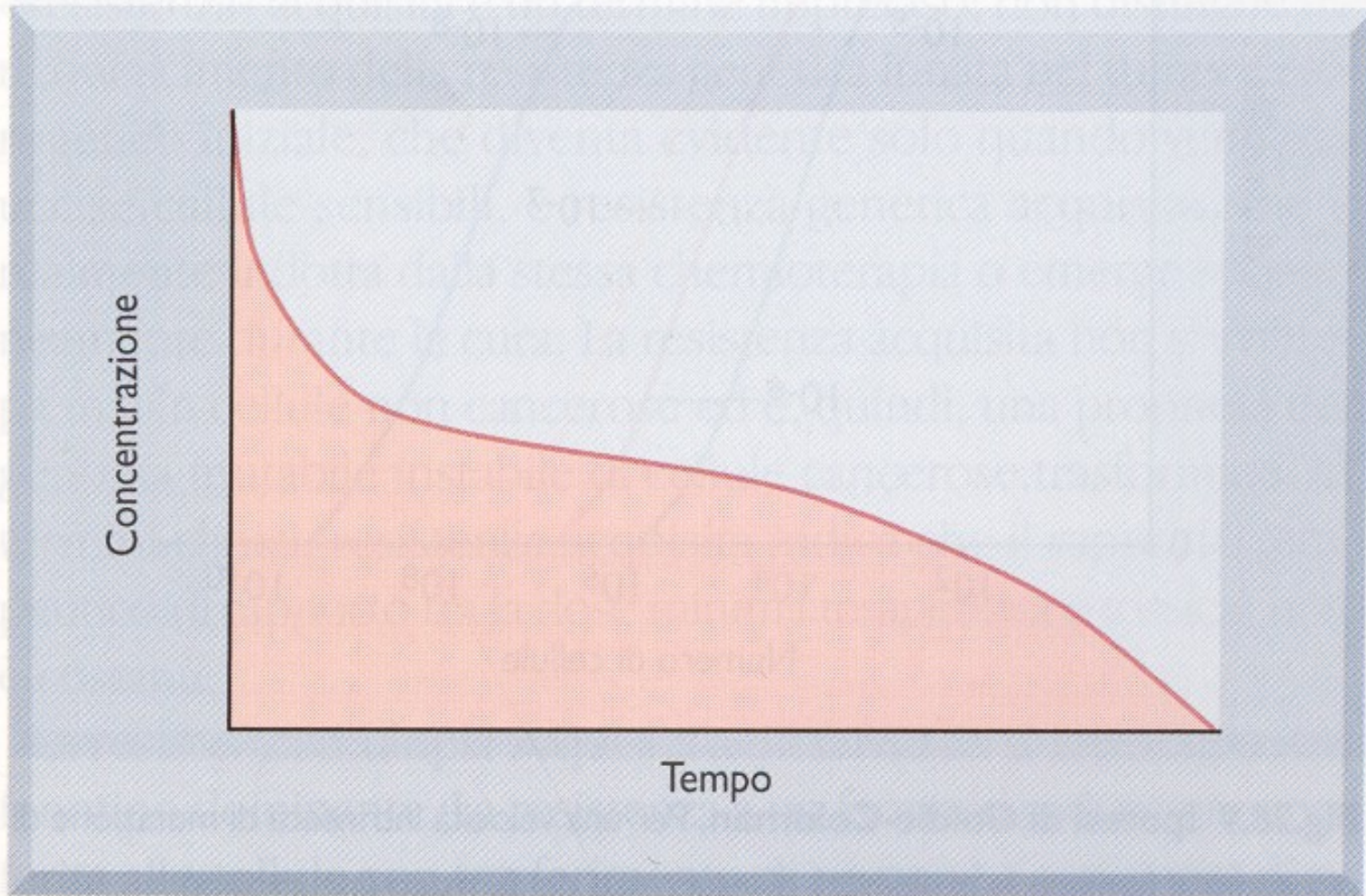
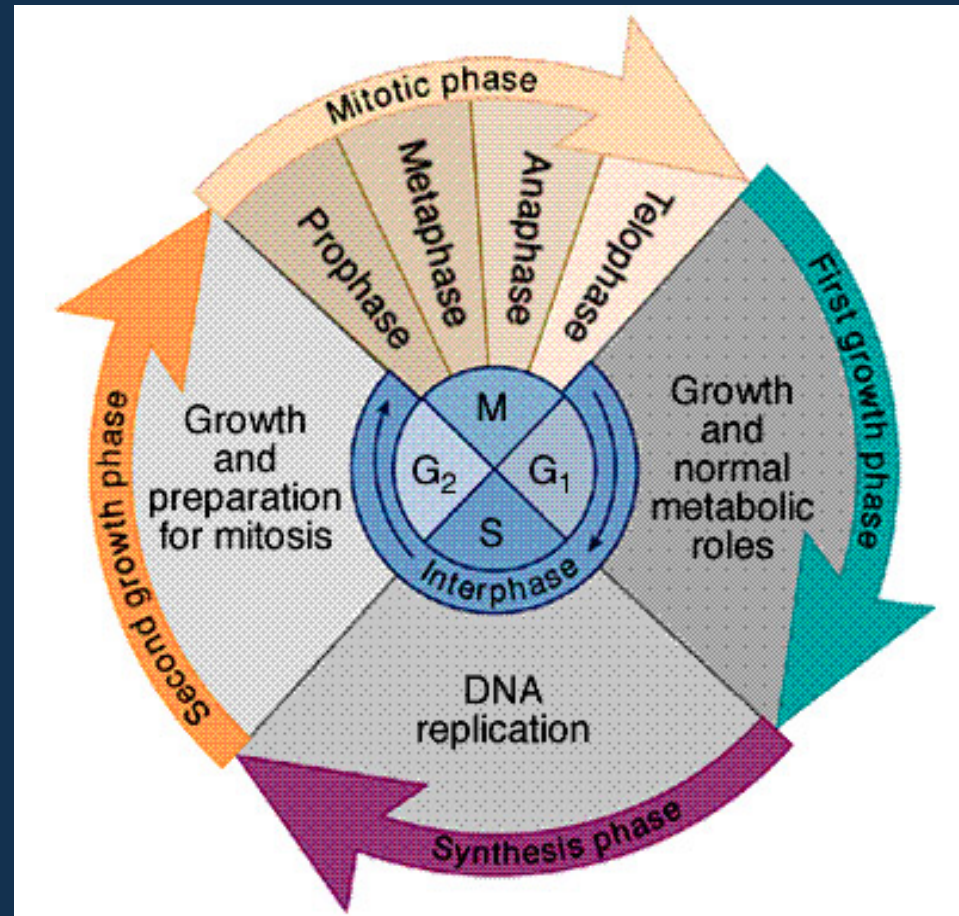
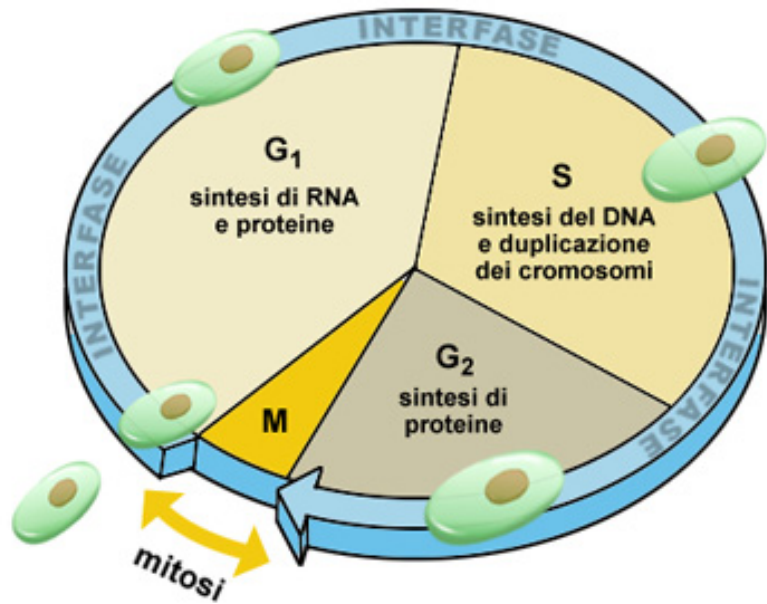


Fig.28.8 La citotossicità è legata all'esposizione totale al farmaco o area sotto la curva (ombreggiata).

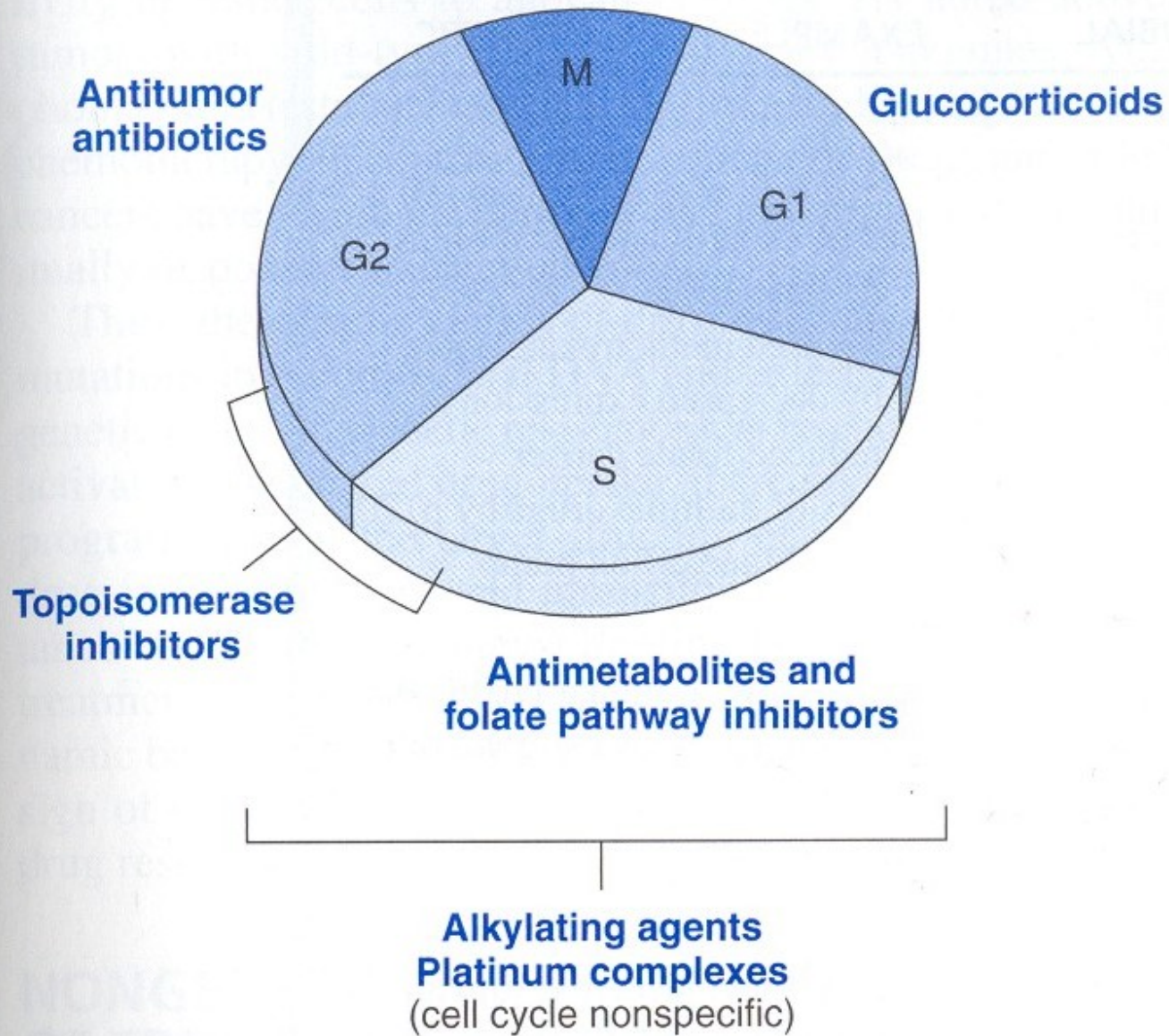
PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule
- ✓ La citotossicità è proporzionale all' esposizione totale al farmaco
- ✓ Le cellule possono manifestare diversa vulnerabilità ai farmaci citotossici a seconda della fase del ciclo cellulare

IL CICLO CELLULARE



**Inhibitors of
microtubule function**



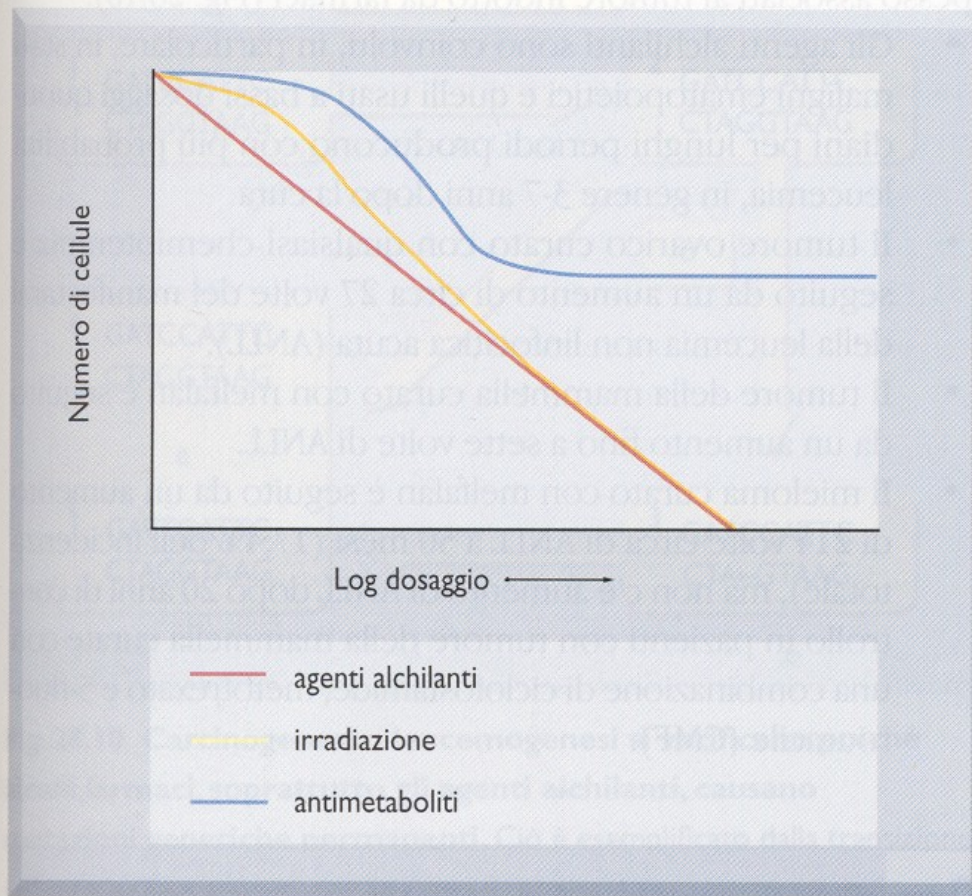


Fig.28.7 Letalità del farmaco ciclo-specifico. Per agenti non ciclo dipendenti, come irradiazione o agenti alchilanti, l'aumento di dosaggio produce uccisione cellulare crescente. Per agenti ciclo-specifici, come gli antimetaboliti, che uccidono solo cellule in attiva crescita, dosaggi crescenti hanno un effetto plateau, poiché la crescita cellulare diminuisce con la chemioterapia. Prolungando la durata dell'esposizione si aumenta la distruzione cellulare.

PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule
- ✓ La citotossicità è proporzionale all' esposizione totale al farmaco
- ✓ Le cellule possono manifestare diversa vulnerabilità ai farmaci citotossici a seconda della fase del ciclo cellulare
- ✓ I farmaci citotossici rallentano la progressione delle cellule nel ciclo cellulare

PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule
- ✓ La citotossicità è proporzionale all' esposizione totale al farmaco
- ✓ Le cellule possono manifestare diversa vulnerabilità ai farmaci citotossici a seconda della fase del ciclo cellulare
- ✓ I farmaci citotossici rallentano la progressione delle cellule nel ciclo cellulare
- ✓ La citotossicità dei farmaci non è selettiva verso le cellule tumorali

MTD

MAXIMUM TOLERATED DOSE

Gli effetti tossici **COMUNI** alla maggior parte dei chemioterapici antitumorali riguardano i tessuti in attiva proliferazione, e perciò:

MIDOLLO OSSEO EMOPOIETICO



IMMUNOSOPPRESSIONE



INFEZIONI



TROMBOCITOPENIA



EMORRAGIE



ANEMIA

STRATEGIE PER AUMENTARE LA MTD

Trapianto autologo di cellule staminali

Trasfusione (di sangue completo o di piastrine)

Utilizzo di fattori di crescita quali:

G-CSF
(FILGRASTIM)

GM-CSF
(MOLGRAMOSTIM)

Eritropoietina
(EPOIETINA)

MUCOSA DEL TRATTO GASTRO-INTESTINALE



DIARREA



DETERIORAMENTO
DELLE
CONDIZIONI GENERALI



ULCERAZIONI



EMORRAGIE

CUTE
E
BULBI PILIFERI



ALOPECIA

CELLULE GERMINALI



AZOOSPERMIA



AMENORREA



(STERILITÀ)



EFFETTI TOSSICI DEI FARMACI ANTINEOPLASTICI

1. Immediati (entro 24-48 ore)

Necrosi da stravasamento, flebite
Nausea e vomito
Eruzione cutanea, anafilassi
Iperuricemia

2. Precoci (entro qualche giorno o settimana)

Leuco- e piastrinopenia
Mucosite (stomatite, diarrea)
Caduta dei capelli → alopecia
Stipsi, ileo paralitico (vinblastina, vincristina)
infiltrati polmonari (methotrexate, bleomicine)
ototossicità (cisplatino)
nefrotossicità (cisplatino, methotrexate)

3. Ritardati (dopo molte settimane o qualche mese)

Anemia
Neurotossicità periferica (vincristina)
Azoospermia, amenorrea (alchilanti)
Fibrosi polmonare (bleomicine, busulfan)
Necrosi miocardica (antracicline)

4. Tardivi (dopo molti mesi o anni)

Sterilità (alchilanti)
Fibrosi epatica (methotrexate)
Encefalopatia (methotrexate)
Leucemia acuta, tumori solidi (alchilanti)

STRATEGIE PER AUMENTARE LA MTD

ANTIEMETICI

Antagonisti del recettore 5HT3 (ONDANSETRON)

Antagonisti dei recettori dopaminergici D2
(METOCLOPRAMIDE)

Antagonisti del recettore peptidergico NK1
(APREPITANT)

Agonisti del recettore cannabinoide CB1 (nabilone,
dronabinolo)

OLANZAPINA

GABAPENTINA

Farmaci Antineoplastici

- **Agenti alchilanti**
- Antimetaboliti
- Prodotti naturali
- Ormoni
- Agenti vari

Meccanismo d'azione degli agenti alchilanti

- Le più importanti attività farmacologiche degli alchilanti sono quelle che alterano i meccanismi fondamentali della proliferazione cellulare, in particolare la sintesi del DNA e la divisione cellulare.
- La loro tossicità maggiore è a livello dei tessuti rapidamente proliferanti in cui un gran numero di cellule è in fase di divisione.
- Non sono ciclo-specifici e possono agire sulle cellule in qualunque fase del ciclo. Tuttavia la tossicità si manifesta solitamente quando la cellula entra nella **fase S** e di conseguenza, la prosecuzione del ciclo cellulare si arresta.

Meccanismo d'azione degli agenti alchilanti

- Il bersaglio primario degli agenti alchilanti è il DNA, su cui inducono:
 - 1) la formazione di un legame covalente con l'atomo di azoto in posizione 7 della guanina:
 - 2) la formazione di legami crociati tra i filamenti con conseguente frammentazione dei filamenti stessi, determinando alterazioni permanenti della struttura e della sequenza del DNA.
- La conseguenza del danneggiamento del DNA, è il processo di “morte programmata della cellula” o **apoptosi**.

Agenti Alchilanti

- Mostarde azotate
- Etilenimine
- Alchilsolfonati
- Nitrosuree
- Triazeni

Agenti Alchilanti

Mostarde azotate:

- Mecloretamina
- Ciclofosfamide
- Ifosfamide
- Melphalan
- Clorambucil

Prednimustina, Estramustina. Sono tutte molecole chimicamente correlate alla mostarda sulfurica, un gas bellico vescicante. La formula di struttura comune è R-N-bis-(2-cloroetile).

Mecloretamina: è un derivato di un gas vescicante usato a scopi bellici (il gas iprite). Il suo impiego clinico è limitato alla terapia del linfoma di Hodgkin dove è usato in associazione nella classica chemioterapia indicata dall'acronimo MOPP. E' mielotossica (neutropenia e trombocitopenia), causa nausea, vomito, alopecia, eruzioni cutanee maculopapulari.

Ciclofosfamide: E' molto usata in terapia (ha un ampio spettro d'azione antitumorale e un buon indice terapeutico). Ha effetti citotossici soprattutto sui linfociti tanto che viene impiegata anche come immunodepressore. E' un profarmaco la cui attivazione richiede numerosi passaggi con formazione di vari metabolici intermedi tossici. In particolare è trasformata dal sistema microsomiale epatico (P-450) in aldofosfamide, viene in parte ossidata mentre la quota restante è trasformata in mostarda fosforamidica (alchilante bifunzionale, forma attiva del farmaco) e in acroleina (escreta intatta nelle urine e responsabile della tipica cistite emorragica indotta dalla ciclofosfamide).

Ciclofosfamide

- Viene attivata a livello epatico dove si originano dei metaboliti non attivi che, arrivati alle cellule tumorali, assumono attività antitumorale e danno origine ad un metabolita tossico a livello della vescica (**ACROLEINA**), che determina cistiti emorragiche. Questa complicanza può essere prevenuta con la somministrazione parenterale del MESNA che reagisce prontamente con l'acroleina nella vescica.
- Lo spettro di attività è molto ampio : linfomi, mieloma multiplo, tumore della mammella , quasi sempre in associazione ad altri farmaci.

Ifosfamide

- Utilizzata, in associazione ad altri farmaci, nel carcinoma delle cellule germinali testicolari e nei sarcomi degli adulti e pediatrici.
- Ad alti dosaggi può dare tossicità neurologica grave, inclusi coma e morte.

Melfalan: è il prodotto dell'unione della mecloretamina e della L-fenilalanina.

Ha un ampio spettro d'azione ma è usato soprattutto nel mieloma, nel carcinoma mammario e dell'ovaia. La mielotossicità è la tossicità dose-limitante. E' insolubile in acqua ed è in commercio solo nella formulazione per os anche se è disponibile anche la formulazione endovenosa.

Clorambucil : Utilizzato nella leucemia linfatica cronica e come immunosoppressore.

Prednimustina e Estramustina: sono il risultato della coniugazione di un agente alchilante con rispettivamente con il prednisolone e con l'estradiolo. Di conseguenza sono farmaci liposolubili, passano liberamente le membrane e sono dotate di una maggiore selettività per quelle cellule tumorali che possiedono i recettori specifici per tali ormoni. La principale indicazione è il carcinoma prostatico.

Agenti alchilanti

- **ETILENIMINE:**

TIOTEPA: viene rapidamente metabolizzato a livello epatico .
Come gli altri agenti alchilanti, dà mielosoppressione e in misura minore, mucosite.

- **ALCHILSOLFONATI:**

BUSULFANO : presenta solo un'attività mielosoppressiva; viene utilizzato nelle S. Mieloproliferative e, a dosi elevate, può dare effetti acuti a livello del SNC, tra cui le convulsioni tonico-cloniche . Viene interamente escreto con le urine.

Entrambi sono utilizzati anche nei protocolli di condizionamento del Trapianto di Midollo Osseo.

Agenti alchilanti

- **NITROSOUREE:**

Carmustina (BCNU): presenta una caratteristica lipofilia, che permette l'ingresso del farmaco attraverso la barriera ematoencefalica. Pertanto viene utilizzata nei linfomi cerebrali oltre che nei Linfomi e nel Mieloma. A dosi elevate, può causare necrosi epatica. Viene eliminato con le urine.

Streptozocina: utilizzata nei tumori pancreatici insulari. Viene eliminata solo per il 10-20% con le urine.

Procarbazina. Il principale meccanismo d'azione è la formazione di radicali liberi dell'ossigeno. Inoltre blocca il ciclo degli acidi tricarbossilici e la fosforilazione ossidativa, inibisce le MAO.

Il principale impiego clinico è la terapia MOPP del linfoma di Hodgkin. Numerosi effetti tossici : neurologici, ematologici, gastroenterologici, alopecia, azospermia. E' inoltre un potente cancerogeno (induce leucemie acute a breve e a lungo termine).

Agenti alchilanti

- **TRIAZENI:**

Dacarbazina: agisce dopo attivazione a livello epatico; viene escreta con le urine per il 50%. Viene utilizzata nel Melanoma maligno, nel Linfoma di Hodgkin, e nei Sarcomi. Durante la somministrazione, si può avere una sindrome tipo influenzale con febbre, brividi, malessere e mialgie.

INVESTIGATION ON THE OXIDATIVE *N*-DEMETHYLATION OF ARYL TRIAZENES *IN VITRO*

TULLIO GIRALDI,* CARLO NISI† and GIANNI SAVA*

*Istituto di Farmacologia and †Istituto di Chimica Farmaceutica, Università di Trieste, Trieste I-34100, Italy

Mechanism of the Antimetastatic Action of Dimethyltriazenes^{1,2}

G. Sava, T. Giraldi,* L. Lassiani, and C. Nisi^{3,4}

[Cancer Treat Rep 63:93-98, 1979]

[CANCER RESEARCH 41, 2524-2528, June 1981]
0008-5472/81/0041-0000\$02.00

Selectivity of the Antimetastatic and Cytotoxic Effects of 1-p-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)benzoic Acid Potassium Salt, (\pm)-1,2-Di(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propane, and Cyclophosphamide in Mice Bearing Lewis Lung Carcinoma¹

Tullio Giraldi,² Gianni Sava, Riccardo Cuman, Carlo Nisi, and Lucia Lassiani

Istituto di Farmacologia [T. G., G. S., R. C.] and Istituto di Chimica Farmaceutica, Università di Trieste, I-34100 Trieste, Italy

Prophylactic Antimetastatic Treatment With Aryldimethyltriazenes as Adjuvants to Surgical Tumor Removal in Mice Bearing Lewis Lung Carcinoma^{1,2}

G. Sava, T. Giraldi,* C. Nisi, and G. Bertoli^{3,4}

[Cancer Treat Rep 66:115-120, 1982]

Farmaci Antineoplastici

- Agenti alchilanti
- **Antimetaboliti**
- Prodotti naturali
- Agenti vari
- Ormoni

Antimetaboliti

- Hanno strutture simili a numerosi metaboliti dell'organismo.
- Vengono processati in modo analogo ai composti naturali normalmente presenti, sostituendosi a questi, e determinando danni tali da impedire alle cellule di eseguire le loro normali funzioni e di sopravvivere.
- La maggior parte degli antimetaboliti utilizzati nella terapia dei tumori, interferisce nei processi di produzione degli acidi nucleici.

Antimetaboliti

- Antagonisti dell'acido folico
- Analoghi delle pirimidine
- Analoghi delle purine

Antagonisti dell'acido folico

METOTREXATE:

- Impedisce la sintesi dei nucleotidi, componenti essenziali del DNA e dell'RNA, attraverso il blocco di un enzima (DHFR) che fisiologicamente consente all'acido folico di fungere da cofattore nella sintesi dei nucleotidi
- Agisce sulle cellule a divisione rapida del midollo osseo e dell'epitelio gastrointestinale. Viene eliminato non modificato nelle urine soprattutto entro le prime 8-12 ore.
- Passa in modo significativo la barriera ematoencefalica. Viene utilizzato nel coriocarcinoma, nell'osteosarcoma, nei linfomi, nel tumore della mammella, ovaie, vescica.

L'uso dell'acido folico già in forma ridotta, permette di ridurre la tossicità sulle cellule a minore velocità di sintesi e di poter utilizzare il farmaco a dosi più elevate e quindi terapeutiche.

Analoghi delle pirimidine

- Possono inibire la sintesi delle basi pirimidiniche e mimare questi metaboliti naturali, impedendo la sintesi e la funzionalità del DNA e dell'RNA.
- Tra questi farmaci i più importanti sono il **5-fluorouracile** e la **citarabina (ARA-C)**. L'ARA-C viene eliminato nelle urine come metabolita inattivo.

6-mercaptopurina e 6-tioguanina: sono gli analoghi rispettivamente dell'ipoxantina e della guanina. Una volta convertite nella forma trifosfata vengono incorporate nel DNA e nell'RNA con rottura dei filamenti.

Impiego clinico: la 6-mercaptopurina è impiegata nelle leucemie acute (linfoblastiche e mieloblastiche) e nella leucemia mieloide cronica. La 6-tioguanina è usata nella leucemia mieloblastica in associazione all' ARA-C con o senza daunorubicina.

Tossicità: mielotossicità, tossicità gastrointestinale e cutanea.

Analoghi delle purine

- Possono inibire la sintesi delle basi puriniche e mimare questi composti naturali, impedendo la sintesi e la funzionalità del DNA e dell'RNA.
- Tra questi farmaci, la **Fludarabina**, la **Cladribina** e la **Pentostatina**, tutti utilizzati nei linfomi a basso grado di malignità.

5-fluoro-uracile: E' un analogo dell'uracile con un atomo di fluoro in posizione C5 al posto dell'idrogeno e in questa forma non può essere convertito in timidilato (la sostituzione del fluoro impedisce l'attacco del gruppo metilico) ma interagisce comunque con la timidilato-sintasi bloccandone l'attività. Via di somministrazione: endovenosa (raggiunge elevate concentrazioni anche a livello del liquido cerebrospinale).

Impiego clinico: E' inserito in numerosi e ben definiti schemi di chemioterapia : nel carcinoma mammario come terapia adiuvante (nello schema CMF) come terapia palliativa nelle neoplasie del distretto cervico-facciale, del colon-retto e dell'esofago. Efficace la terapia loco-regionale per via intrarteriosa nell'arteria epatica. Il rationale di questa scelta di somministrazione sta nella possibilità di aumentare la concentrazione del farmaco al suo sito d'azione senza tuttavia aumentare la sua tossicità sistemica (circa il 50% del farmaco viene eliminato dal fegato ad ogni passaggio).In realtà nel rapporto rischio-beneficio è bene considerare anche le complicanze date dall'invasività della metodica (il catetere di infusione può scivolare in arteria gastroduodenale causando necrosi dell'epitelio intestinale fino alla perforazione. Tossicità: a livello midollare, gastroenterico, dermatologico, neurologico.

Citosina arabinoside o Ara-C: E' un analogo della desossicitidina dalla quale differisce solo per la presenza dell'arabinosio al posto del ribosio. Meccanismo d'azione: inibizione della DNA-polimerasi . E' un farmaco fase specifico che agisce principalmente in fase S del ciclo cellulare. Impiego clinico: soprattutto nelle neoplasie acute da solo o in associazione ad altri chemioterapici, nei linfomi non Hodgkin e nel carcinoma ovarico (dosi molto elevate possono essere somministrate endoperitoneo in 2 L di dialisato). Tossicità: mielotossicità, neurotossicità, nausea, vomito, anoressia.

Gemcitabina. E' un nuovo analogo pirimidinico con struttura simile all'Ara-C (è un analogo della desossicitidina) ma con 2 atomi di fluoro in posizione 2' sul residuo di desossiribosio , differenza minima che però comporta uno spettro di attività antitumorale più ampio. Meccanismo d'azione: all'interno delle cellule dove si accumula molto più facilmente rispetto all'Ara-C, viene fosforilata e quindi attivata da una chinasi. La gemcitabina difosfato inibisce la ribonucleotide redattasi con conseguente deplezione del pool di deossiribonucleotidi e inibizione della sintesi del DNA mentre la forma trifosfata è utilizzata dalla DNA polimerasi per la sintesi del DNA che pertanto si blocca. Riassumendo si tratta di un farmaco con molteplici attività che si autopotenziano. E' un farmaco fase specifico (agisce principalmente tra la fase G1 e la fase S).

Impiego clinico: la gemcitabina ha mostrato efficacia d'azione nei carcinomi del polmone, della mammella, della vescica, dell'ovaio, del pancreas, del distretto cervico-facciale. In particolare il farmaco è stato usato con buoni risultati nel carcinoma polmonare sia come agente singolo che in associazione al cisplatino. Effetti collaterali: la gemcitabina è un farmaco generalmente ben tollerato con vari effetti collaterali a carico dei vari apparati ma tutti di modesta entità e in genere reversibili o controllabili con terapia appropriata.

Farmaci Antineoplastici

- Agenti alchilanti
- Antimetaboliti
- **Prodotti naturali**
- Agenti vari
- Ormoni

Prodotti naturali

- **Antimitotici:** Vincristina, Vinblastina e Vinorelbina.
- **Epipodofillotossine:** Etoposide e Teniposide.
- **Antibiotici:** Daunorubicina, Doxorubicina, Idarubicina, Bleomicina.

Antimitotici: Vincristina, Vinblastina e Vinorelbina.

- Estratti dalla **Pervinca**, sono farmaci ad azione ciclo- specifica, cioè bloccano le cellule durante la fase della mitosi (fase M) attraverso danni irreversibili sui microtubuli del fuso mitotico (veleni del fuso).
- Utilizzate nei linfomi, nelle leucemie, nei carcinomi dei testicoli ed in altri tumori solidi.
- Possono dare tossicità neurologiche gravi e grave costipazione, fino all'occlusione intestinale.
- Vengono eliminate a livello fecale attraverso la bile.

Epipodofillotossine: Etoposide e Teniposide

- Estratti dalla pianta della **mandragola**, sono conosciute fin dai tempi degli indiani d'America per le loro proprietà antielmintiche, ed emetizzanti. Provocano la rottura della doppia elica del DNA.
- Utilizzate nei linfomi, leucemie, nel carcinoma polmonare e nei tumori del testicolo.
- Vengono eliminati quasi per intero con le urine.

Antibiotici: Daunorubicina, Doxorubicina, Idarubicina, Bleomicina.

- Estratti da brodi di colture di ceppi di batteri o di miceti.
- La loro azione citotossica si svolge attraverso la formazione di legami covalenti stabili con i filamenti degli acidi nucleici, che interferiscono con la sintesi del DNA.
- Ogni antibiotico agisce con un meccanismo d'azione differente.

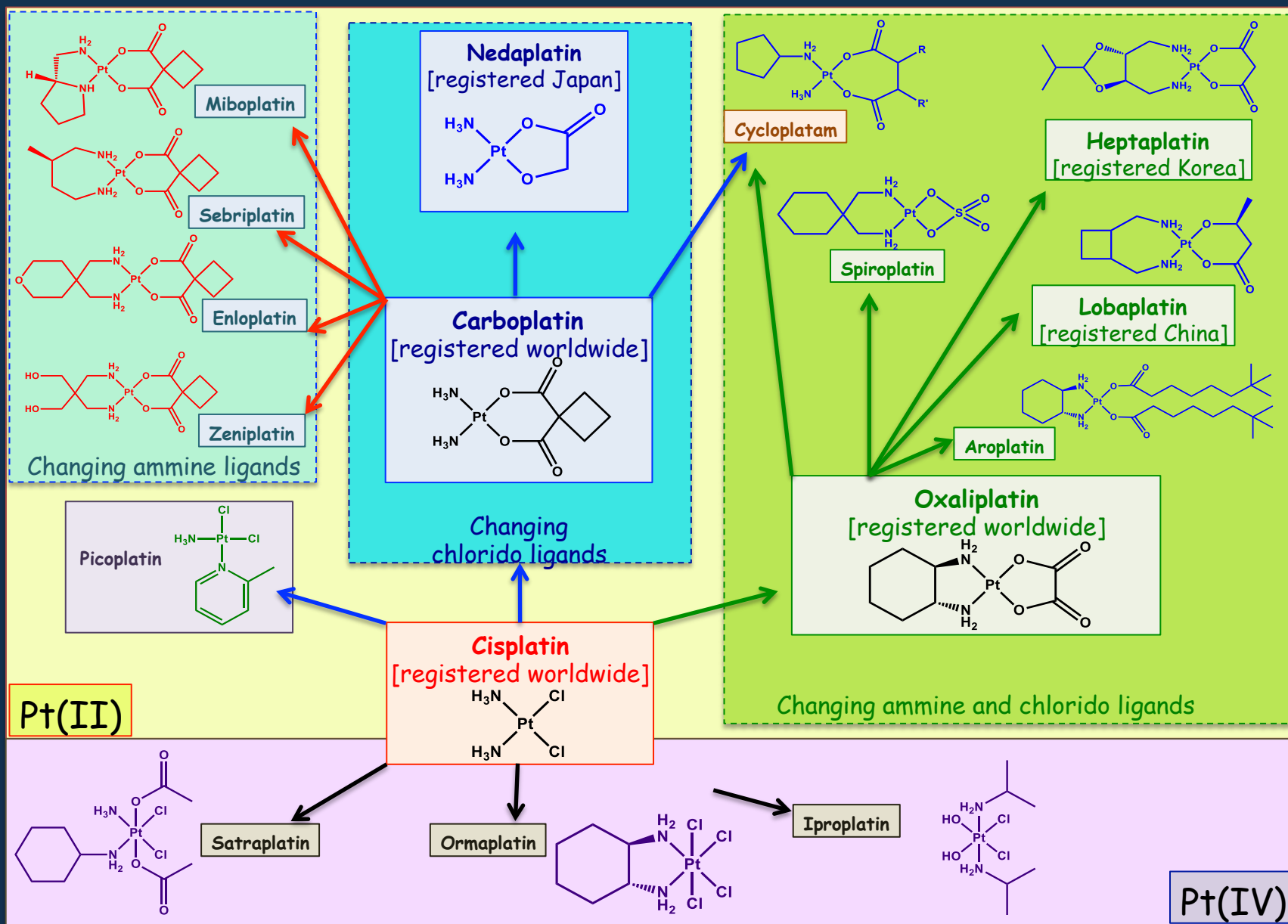
Farmaci Antineoplastici

- Agenti alchilanti
- Antimetaboliti
- Prodotti naturali
- **Agenti vari**
- Ormoni

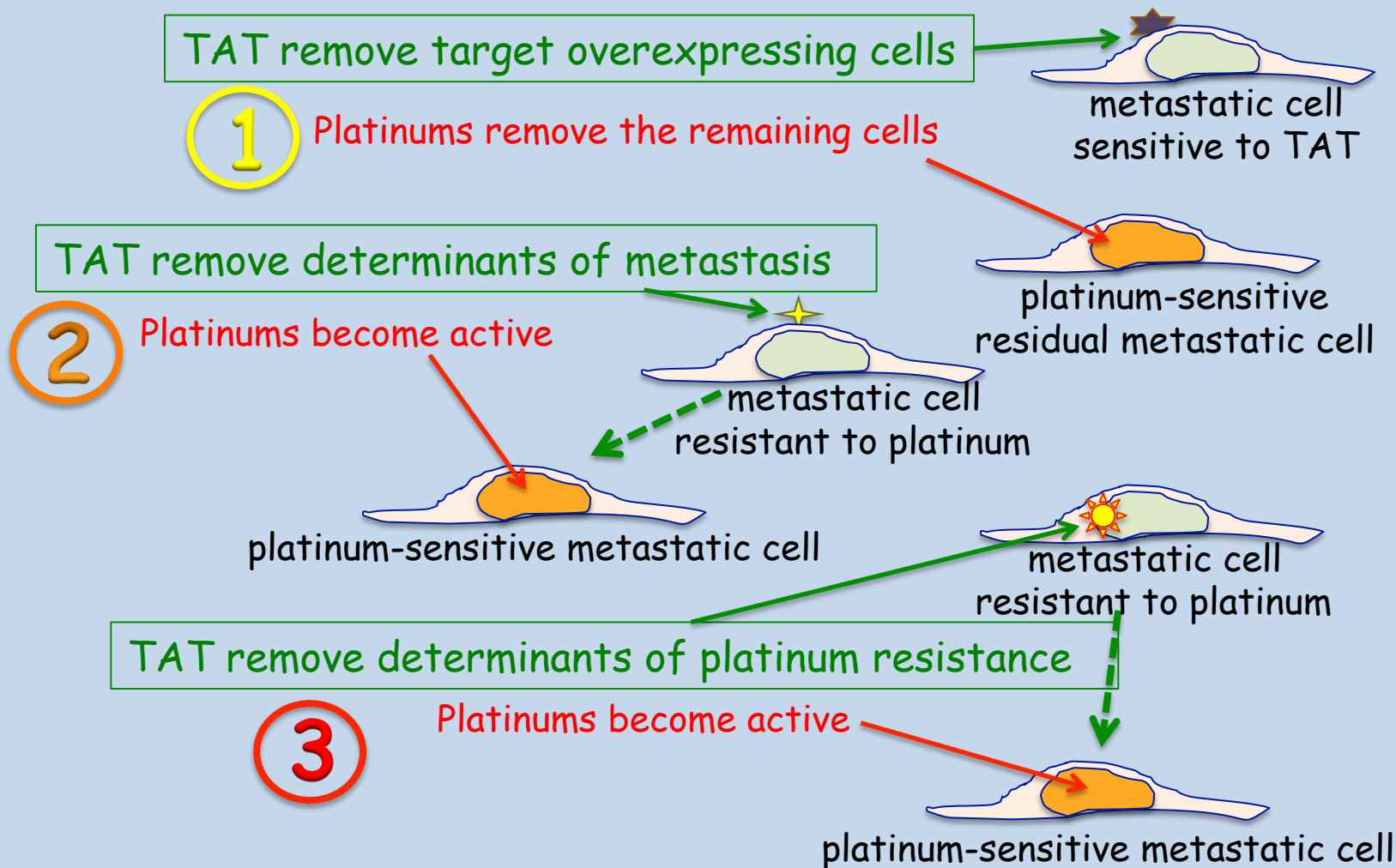
Agenti vari: Cisplatino, Carboplatino Oxaliplatino

- Penetrano all'interno delle cellule per diffusione, reagiscono con il DNA formando legami crociati intracatena e intercatena.
- I complessi DNA-cisplatino, inibiscono la replicazione e la trascrizione del DNA determinando rotture ed errori di codifica.
- La quasi totalità del farmaco viene eliminata a livello urinario.

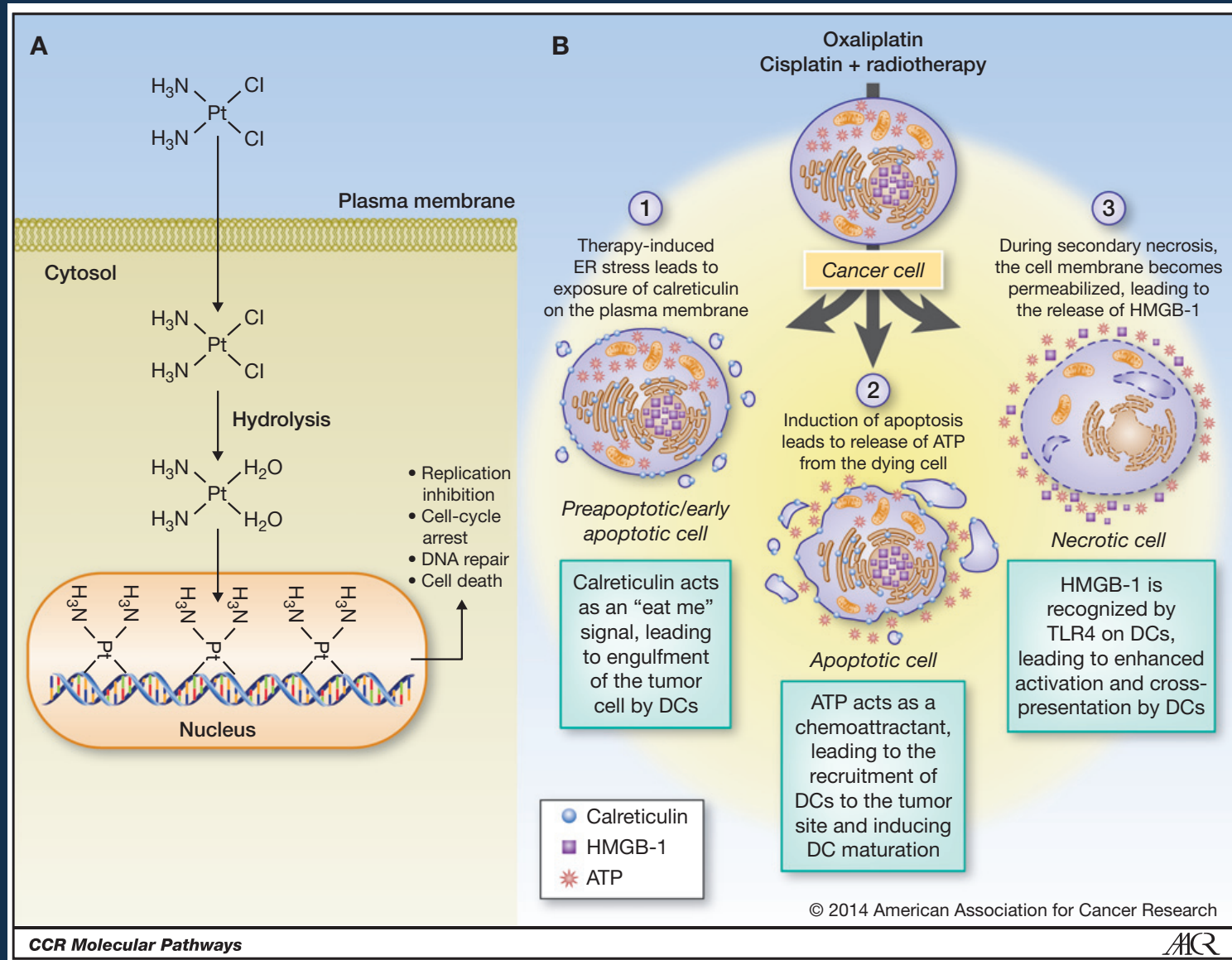
Clinically approved/studied Platinums



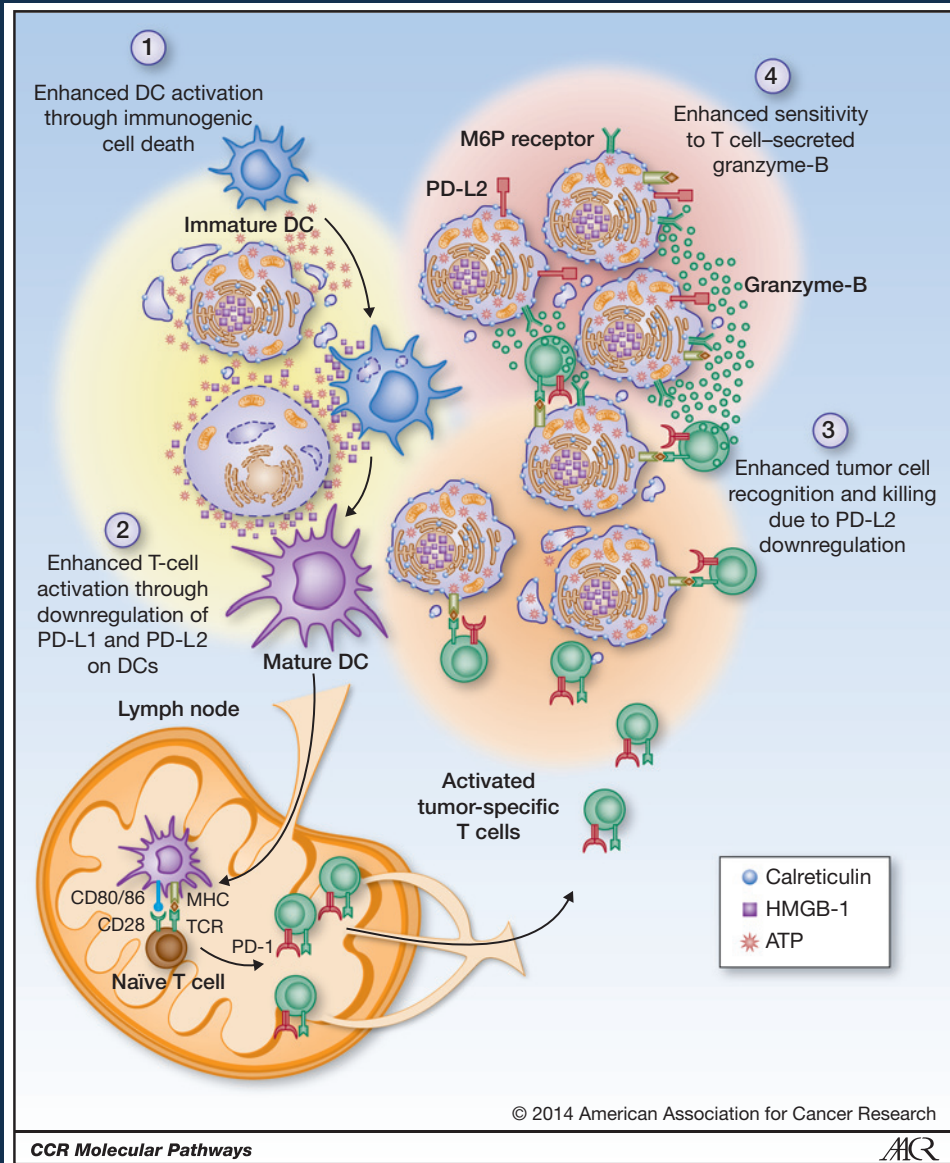
Integrated into TAT and with biologicals.....



Platinum drugs and tumour microenvironment



Platinum drugs and tumour microenvironment



(1) ATP release from cells dying from platinum exposure attracts DCs, which take up parts of dying cells that have cell surface expression of calreticulin. The extracellular ATP, together with HMGB-1, leads to DC maturation and upregulation of costimulatory molecules and presentation of tumor-specific peptides on MHC class I. (2) The maturation of DCs in the presence of platinum drugs results in downregulation of PD-L1 and PD-L2 on the DCs, increasing their T-cell activation potential. The mature DCs migrate to the lymph node, where they prime naïve, tumor-specific T cells into effector cytotoxic T cells, which migrate to the tumor microenvironment. (3) Platinum drugs inactivate STAT6 in the tumor cells, leading to decreased PD-L2 expression, resulting in enhanced recognition and killing by the tumor-specific T cells. (4) Platinum induces upregulation of M6P receptor on tumor cells, which leads to enhanced tumor cell lysis by granzyme-B secreted by the activated T cells. The increased M6P receptor expression also induces lysis of cancer cells that are not in direct contact with tumor-specific T cells.

Stanleyson V. Hato, Andrea Khong, I. Jolanda M. de Vries and W. Joost Lesterhuis

Clin Cancer Res; 20(11) June 1, 2014

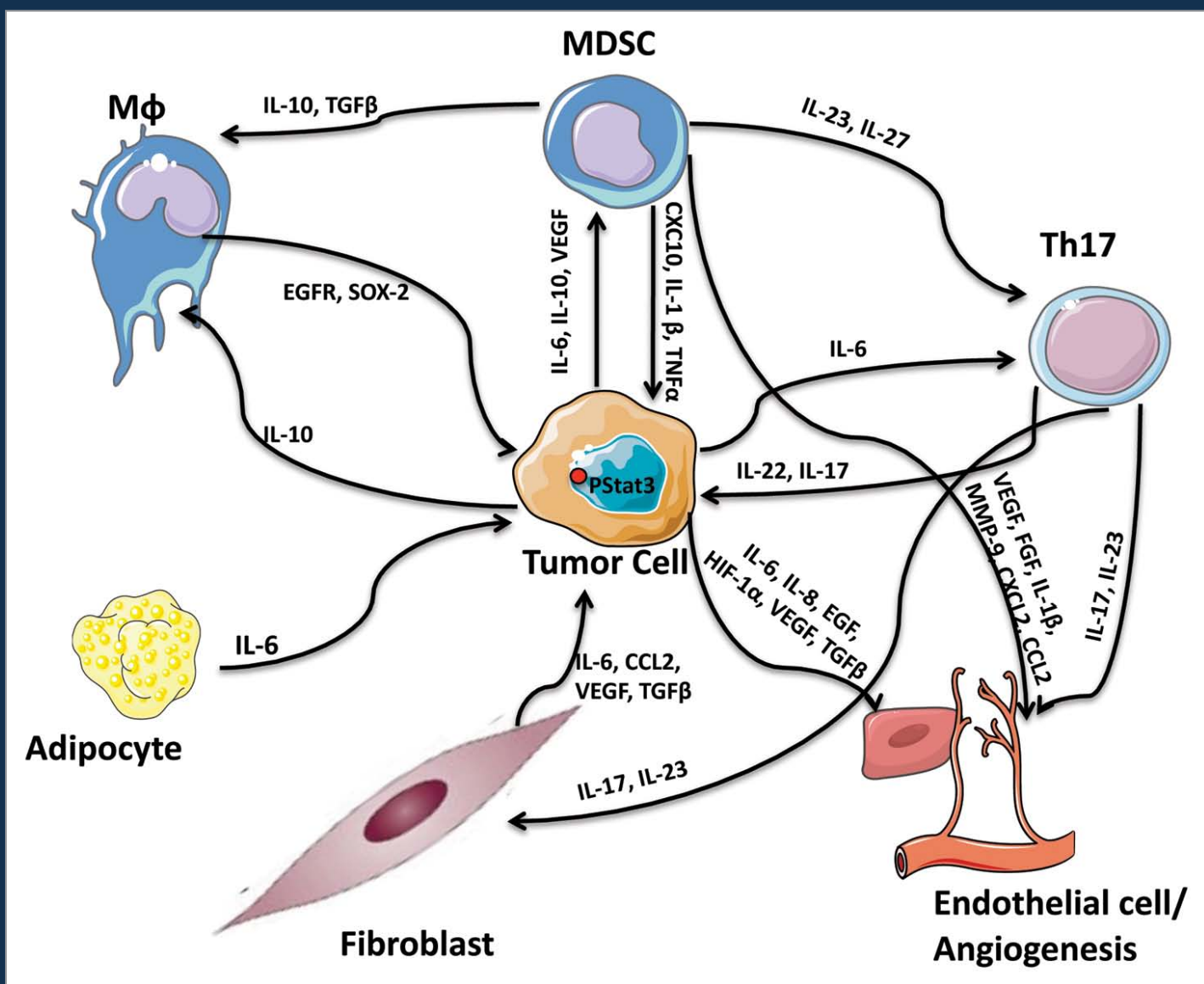
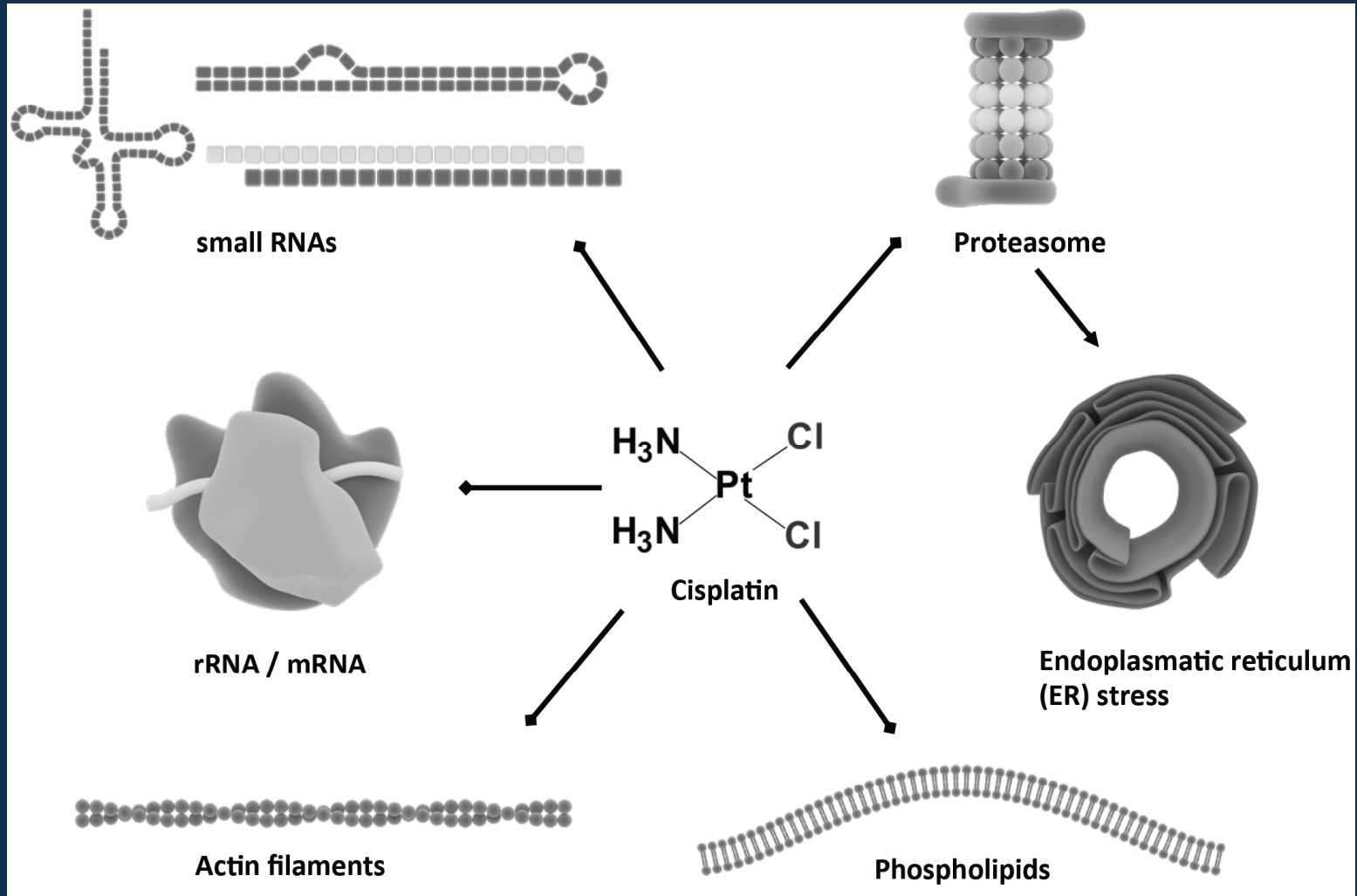
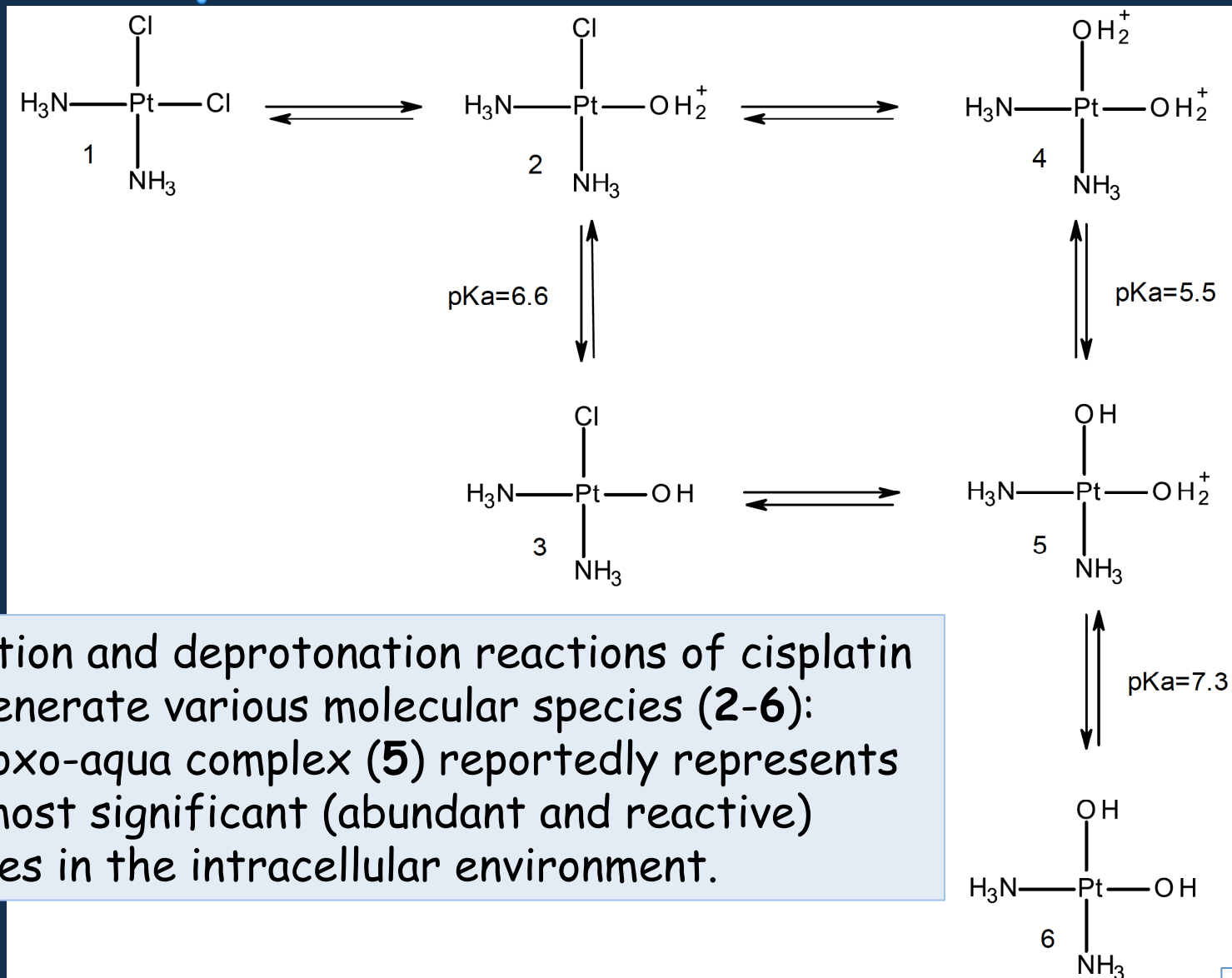


Figure 3. The STAT3-dependent cytokine network as a regulator of cellular interactions with the tumor stroma.

Cisplatin interactome: non-DNA targets likely involved in activity and toxicity



Cisplatin: molecular species involved in activity and toxicity



Aquation and deprotonation reactions of cisplatin (1) generate various molecular species (2-6): hydroxo-aqua complex (5) reportedly represents the most significant (abundant and reactive) species in the intracellular environment.

Farmaci Antineoplastici

- Agenti alchilanti
- Antimetaboliti
- Prodotti naturali
- Agenti vari
- **Ormoni**

Ormoni e loro analoghi

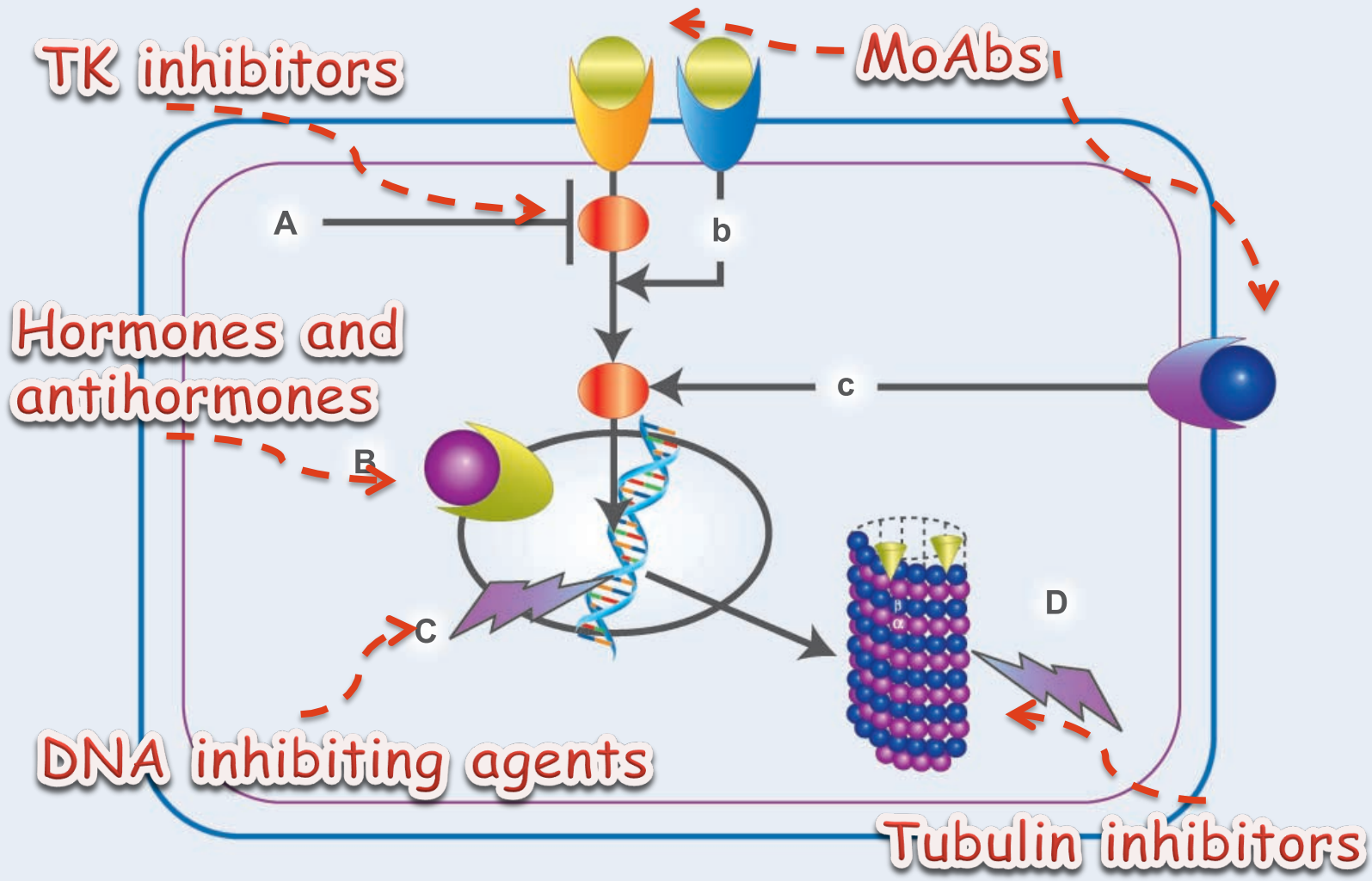
- I carcinomi che insorgono in organi come la mammella, l'ovaio e la prostata, mantengono la sensibilità agli ormoni specifici per quello che riguarda il loro accrescimento, la loro funzionalità e la loro integrità morfologica.
- Alterando la situazione ormonale, è possibile variare il decorso della malattia.
- I più utilizzati: TAMOXIFENE nel Ca della mammella e la FLUTAMIDE nel Ca della prostata.

CONCLUSIONI

- La fattibilità ed il successo di una chemioterapia, dipendono da fattori legati, da una parte al paziente (Performance Status) e dall'altra al tumore.
- In particolare, è determinante la capacità delle cellule tumorali di sviluppare una resistenza ai farmaci ; ciò fa sì che all'interno di una popolazione neoplastica si sviluppino cloni in grado di resistere all'azione dei farmaci e di progredire inesorabilmente.
- Per questo motivo, la strategia terapeutica più valida consiste nell'iniziare una polichemioterapia il più precocemente possibile, rispettando, il più possibile, tempi e schemi di somministrazione per non disperdere l'efficacia terapeutica.



Unselective cytotoxics - Targeted drugs





Pivotal events in cancer treatment



1970: 400 new cases per 100,000; 200 deaths, 50%

1968: g-knife radiosurgery; 1980: multileaf collimator; 1988: intensity modulated radiotherapy; 1976: cure of testicular cancer; 1989: Tamoxifen prevention trials and proof of principle of chemoprevention

1990: 511 new cases per 100,000; 215 deaths, 42%

1991: breast cancer mortality begins to fall; 1995: antiestrogen drugs prevent DCIS; 1998: Tamoxifen reduces breast cancer incidence; 1996: Imatinib for CML; 1997: first MoAb approved

2000: 473 new cases per 100,000; 178 deaths, 38%

2002: Finasteride reduces prostate cancer incidence; 2003: aspirin prevents colon cancer

2010: 444 new cases per 100,000; 151 deaths, 34%

2014: Aspirin is approved by FDA for the prevention of CRC