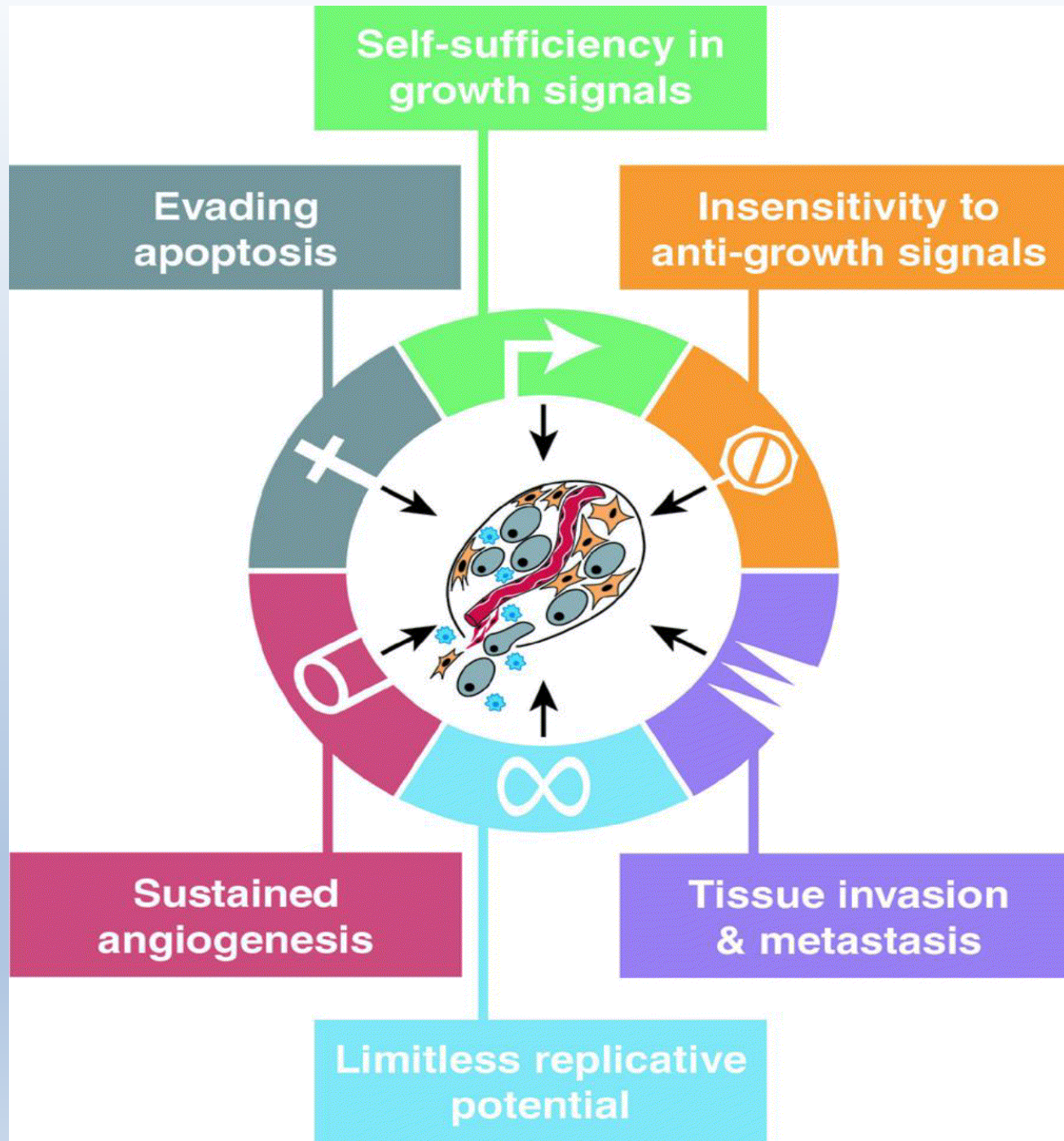
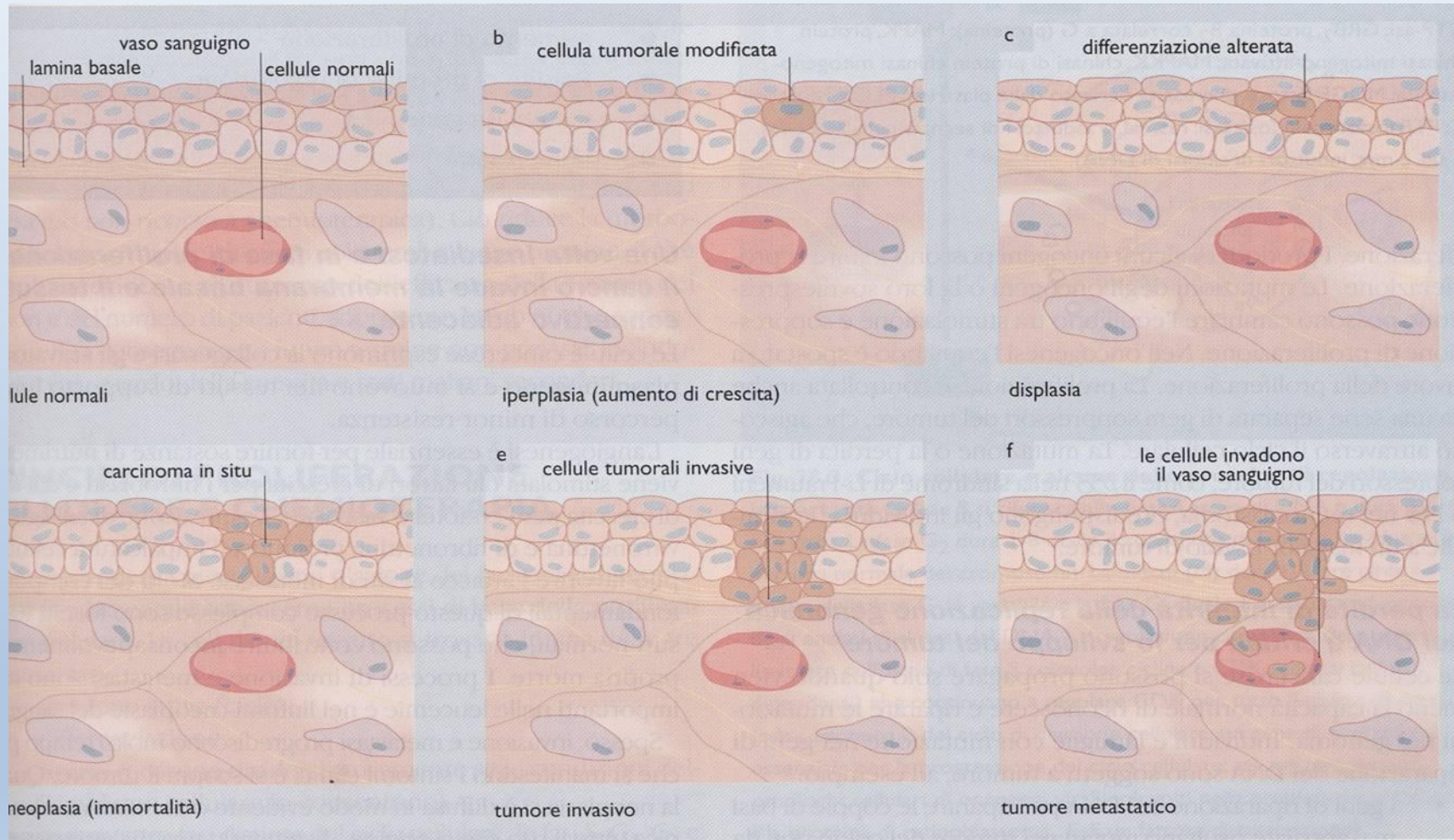
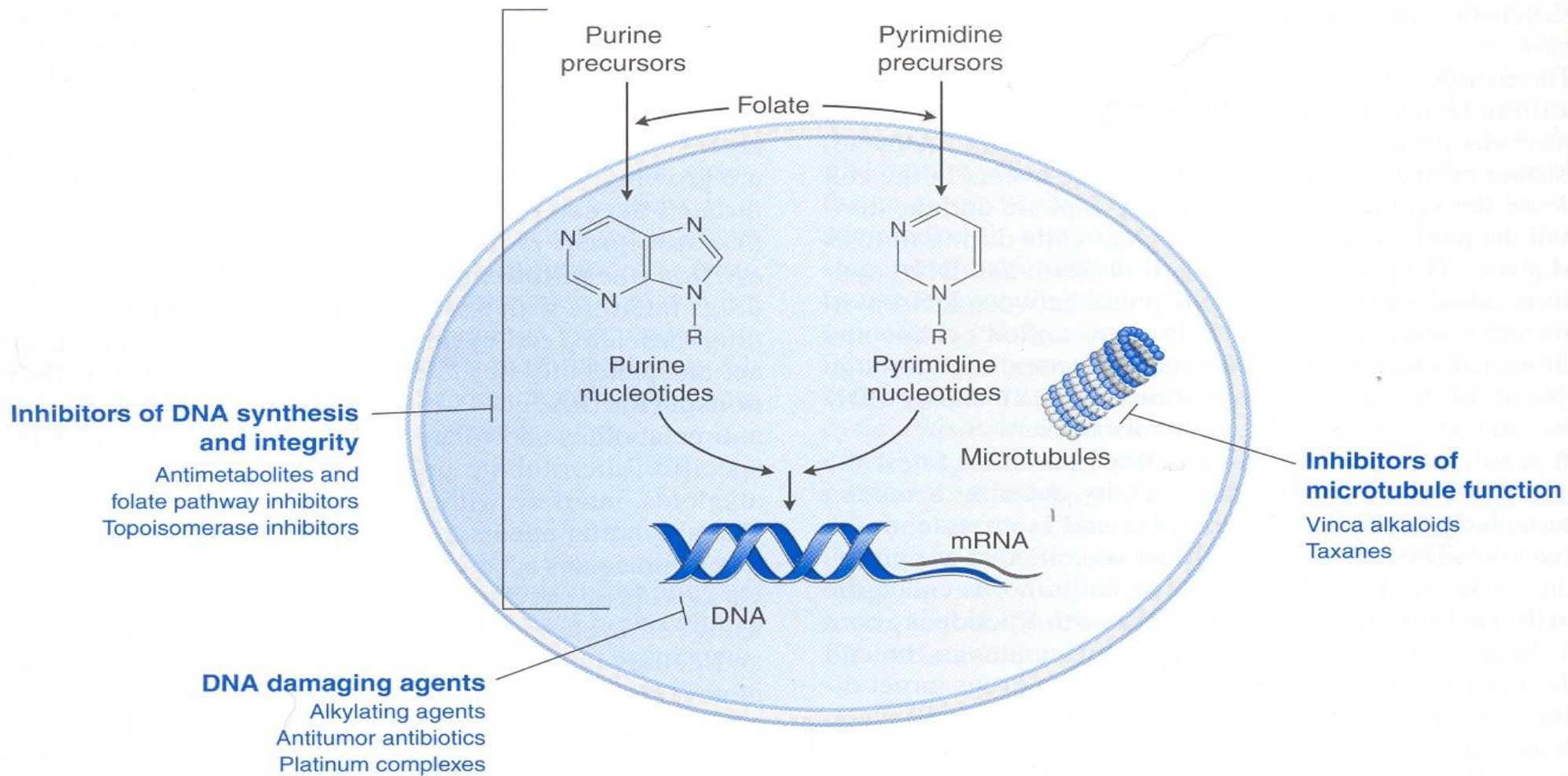


CHEMIOTERAPIA ANTITUMORALE



PROGRESSIONE IPOTETICA DI CELLULE DA NORMALI A MALIGNI





CINETICA DELLA CRESCITA TUMORALE

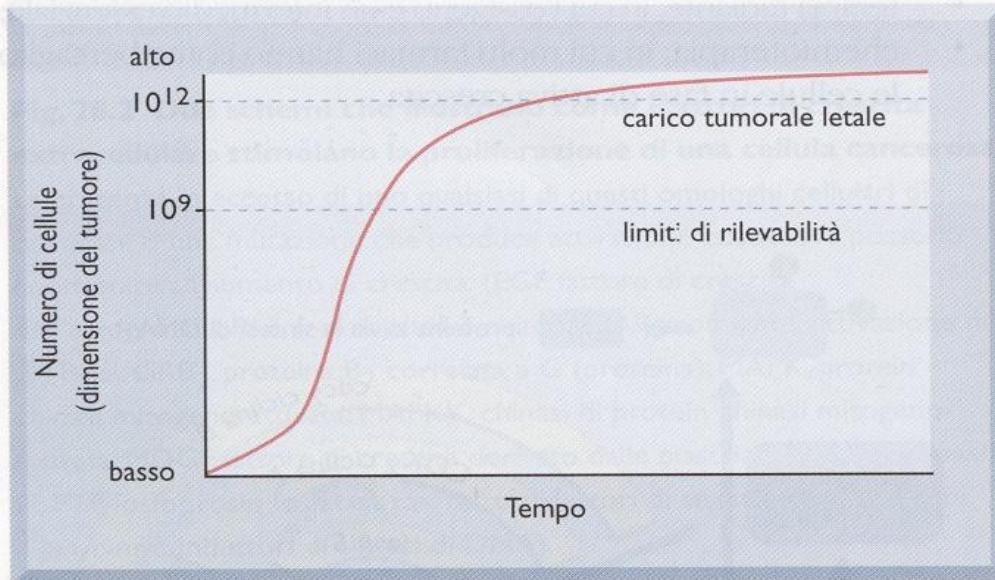


Fig. 28.4 La cinetica di Gompertz, crescita non logaritmica, descrive meglio la crescita delle cellule cancerose. Si ha velocità di crescita bassa in tumori molto piccoli e molto grandi, mentre quelli di grandezza intermedia crescono esponenzialmente.

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:

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

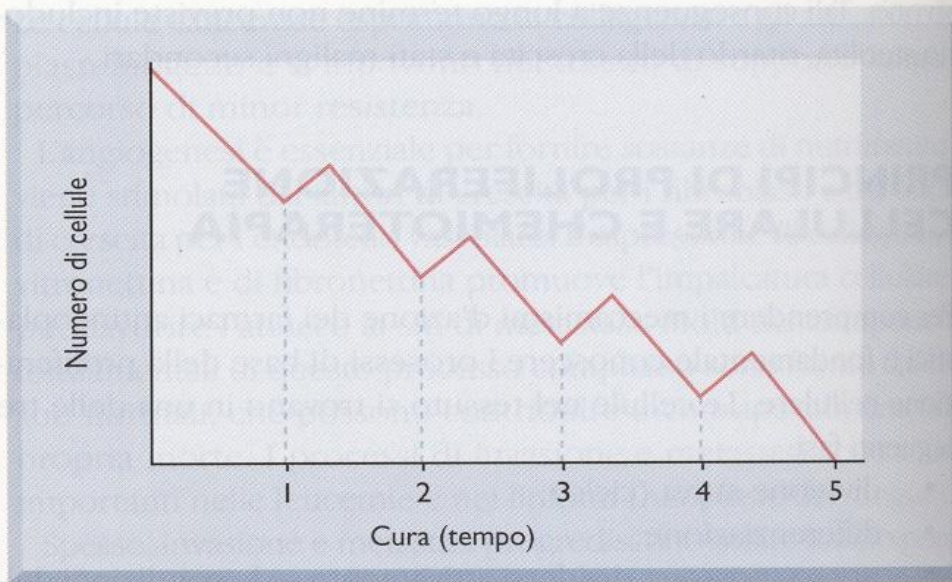
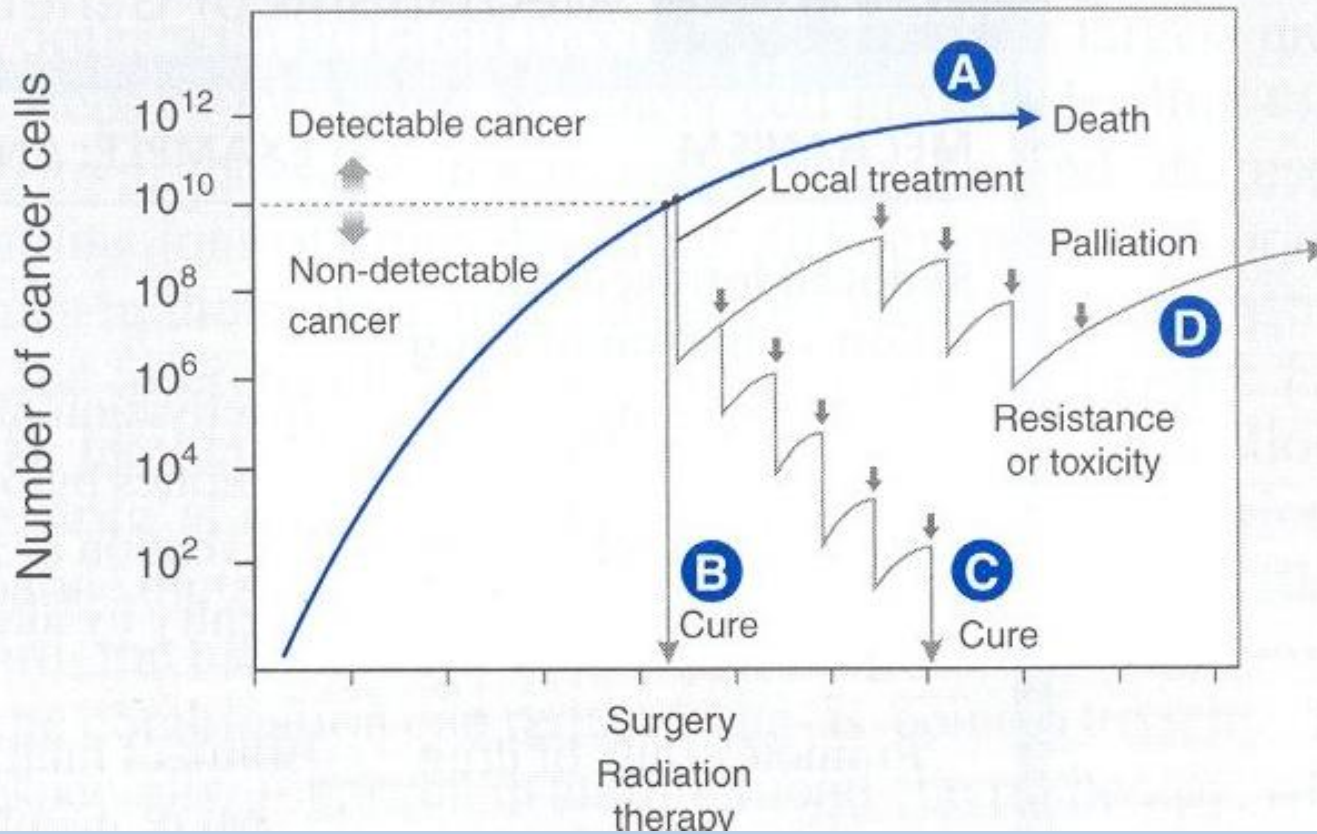


Fig.28.6 Ipotesi di uccisione logaritmica. Un farmaco o un'associazione di farmaci possono uccidere una frazione costante di cellule cancerose. Alcune cellule sopravvivono per puro caso a ciascuna cura e sono sensibili alle cure successive.

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



Descrizione della crescita e della regressione di un tumore mediante il modello del *log cell kill*. Il modello del log cell kill postula che gli effetti della chemioterapia antineoplastica seguono una cinetica del primo ordine. In altri termini, una data dose di farmaco uccide una frazione costante di cellule tumorali, e il numero di cellule uccise dipende dal numero totale delle cellule rimanenti. Le quattro curve (A-D) rappresentano quattro possibili esiti di una terapia antineoplastica. La curva A rappresenta la curva di crescita di un tumore non trattato. Il tumore cresce progressivamente nel tempo, portando alla morte del paziente. La curva B rappresenta l'effetto di un trattamento curativo localizzato (rimozione chirurgica e/o radioterapia) prima della disseminazione metastatica del tumore. La curva C rappresenta il trattamento locale del tumore primario, seguito immediatamente dalla somministrazione ciclica di chemioterapia sistemica (indicata dalle frecce dirette verso il basso) per eliminare le cellule tumorali metastatiche rimanenti. È da notare che ogni ciclo di chemioterapia riduce il numero di cellule tumorali di una frazione costante (in questo caso di circa due ordini di grandezza, o *log*, corrispondenti circa al 99%) e che durante l'intervallo tra i cicli di chemioterapia, necessari per il recupero della funzionalità dei tessuti normali, il tumore va incontro a una parziale ri-crescita. La curva D rappresenta un trattamento locale seguito da chemioterapia sistemica che fallisce nel momento in cui il tumore diviene resistente ai farmaci, o quando la tossicità dei farmaci utilizzati diviene intollerabile per il paziente.

Si noti che perché un tumore sia rilevabile è necessaria la presenza di circa 10^{10} cellule tumorali; per questo motivo, sono necessari molteplici cicli di chemioterapia per eradicare completamente il tumore, anche quando ormai non rimane nessuna formazione rilevabile.

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

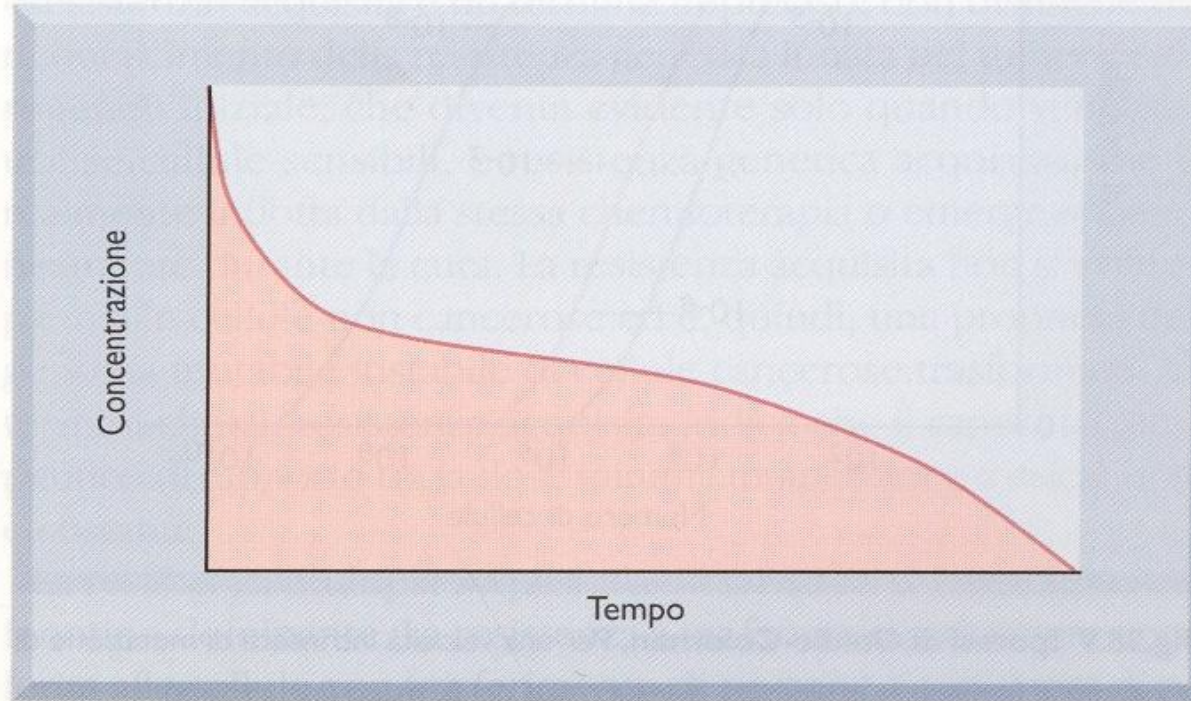


Fig.28.8 La citotossicità è legata all'esposizione totale al farmaco o area sotto la curva (ombreggiata).

- ✓ 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**

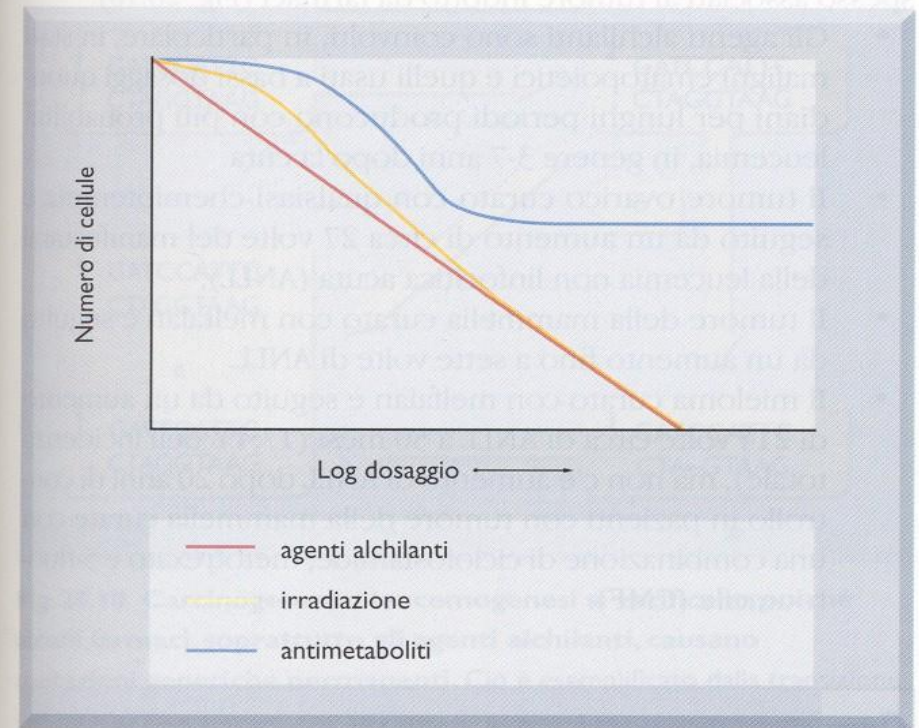
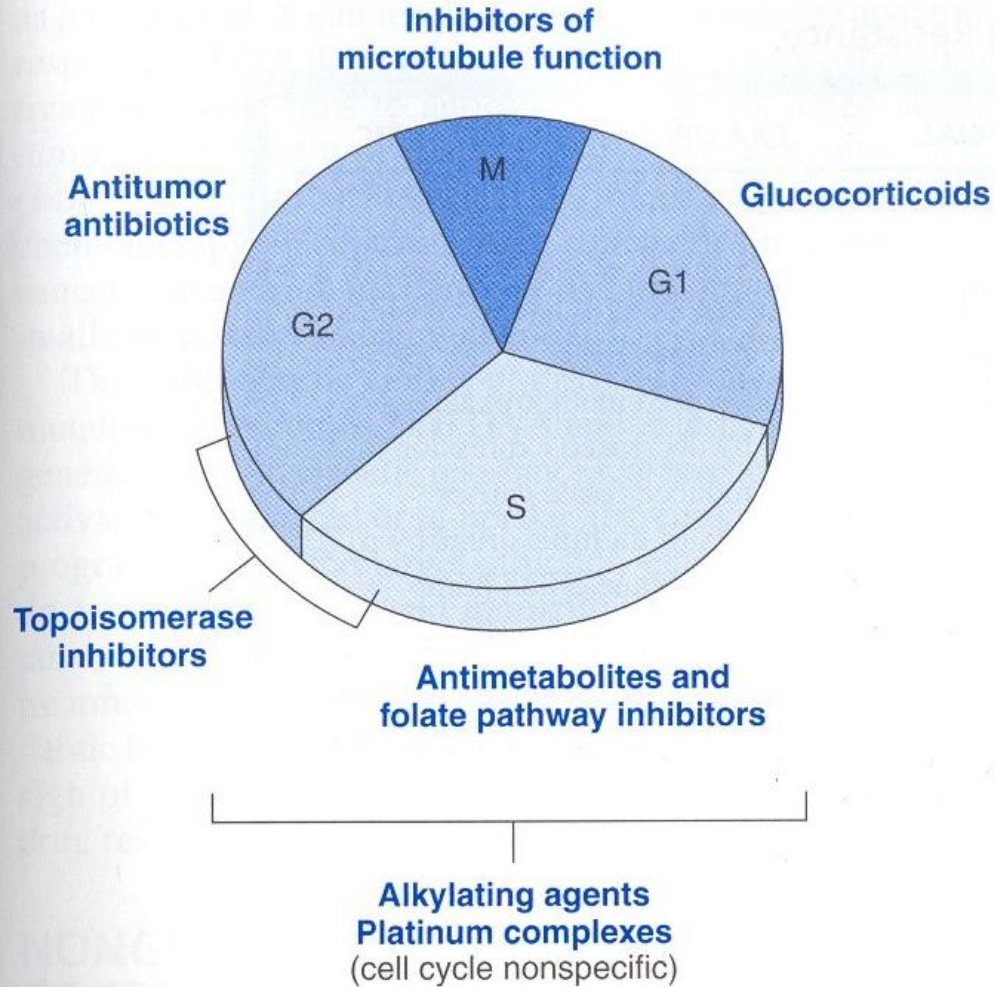


Fig.28.7 Letalità del farmaco ciclo-specifico. Per agenti non ciclo dipendenti, come irradiazione o agenti alchilanti, l'aumento di dosaggio produce uccisione cellulare crescente. Per agenti ciclo-specifici, come gli antimetaboliti, che uccidono solo cellule in attiva crescita, dosaggi crescenti hanno 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
- ✓ La citotossicità dei farmaci non è selettiva verso le cellule tumorali

MTD

MAXIMUM TOLERATED DOSE

Tossicità

- **Prima considerazione: la quasi totalità dei chemioterapici antiproliferativi è tossica su cellule in ciclo → ma ciò non significa mancanza di attività per le cellule differenziate o in fase G0**
- **Seconda considerazione quindi: quasi tutti i farmaci inducono alterazioni anche profonde di cellule differenziate che si possono tradurre in disturbi limitanti (caso delle antracicline sulle cellule muscolari cardiache).**

Alcune tossicità come quella ematologica e gastroenterologica sono comuni alla maggior parte dei chemioterapici antiproliferativi mentre altre sono specifiche di alcune classi.

La maggior parte delle tossicità sono reversibili mentre altre possono determinare alterazioni permanenti all'organismo

Tossicità

Classificazione in base al tempo di insorgenza

- **Tossicità acute:** → **necrosi tessutale da stravasamento, flebiti;**
 - **Nausea e vomito;**
 - **Reazioni anafilattiche ed allergiche;**
 - **Iperuricemia, insufficienza renale acuta.**
- **Tossicità precoci:** → **leucopenia, piastrinopenia;**
 - **Mucosite (stomatite, diarrea);**
 - **Caduta capelli, alopecia;**
 - **CID;**
 - **Pancreatite;**
 - **Stipsi, ileo paralitico;**
 - **Infiltrati polmonari precoci.**
- **Tossicità tardive:** → **anemia;**
 - **Tossicità d'organo (cardiaca, renale, ecc.);**
 - **Leucemie indotte e secondi tumori**

Tossicità d'organo 1

- **Tossicità cardiaca:** → **antracicine; ciclofosfamide, ifosfamide, fluorouracile, taxani, alcaloidi della vinca, cisplatino.**
- **Tossicità polmonare:** → **ciclofosfamide, bleomicina, etoposide, camptotecine.**
- **Tossicità renale:** → **composti del platino, nitrosuree, methotrexate.**
- **Tossicità epatica:** → **busulfan, ciclofosfamide, dacarbazina, mitomicina C, gemcitabina, etoposide.**

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

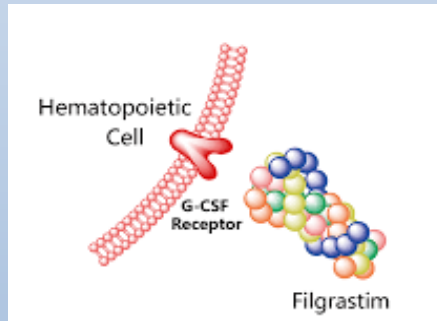
STRATEGIE PER AUMENTARE LA MTD

Trapianto autologo di cellule staminali

Trasfusione (di sangue completo o di piastrine)

Utilizzo di fattori di crescita quali:

**G-CSF
(FILGRASTIM)**



**GM-CSF
(MOLGRAMOSTIM)**

Il molgramostim è utilizzato per aumentare la produzione di globuli bianchi nei pazienti con funzionalità del midollo osseo compromessa a causa di terapie antitumorali.

**Eritropoietina
(EPOIETINA)**

è un farmaco che stimola il sistema immunitario poiché grazie alla tecnologia del DNA ricombinante, contiene il G-CSF (dall'inglese Granulocyte – Colony Stimulating Factor), inducendo entro 24 ore un aumento marcato della conta dei neutrofili nel sangue periferico e un incremento meno marcato dei monociti.

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

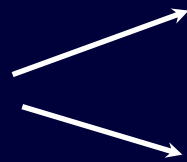
GABAPENTINA

TERAPIA ANTINEOPLASTICA

CHEMIOTERAPIA

→ citotossicità

IMMUNOTERAPIA



passiva (immunizzazione)

attiva (stimolazione della risposta immunitaria)

ORMONOTERAPIA

→ deplezione del ligando/
blocco dei recettori

INIBITORI DELLA
TRASDUZIONE
DEL SEGNALE

→ inibizione fattori
di crescita specifici
dei tumori

TERAPIA ANTINEOPLASTICA



Principali chemioterapici antineoplastici utili in terapia oncologica

Alchilanti

Mecloretamina
Ciclofosfamide
Ifosfamide
Melfalan
Clorambucil
Prednimustina
Busulfano
Tiotepa
Altretamina
Pipobromano
Dacarbazina
Temozolomide

Nitrosouree

Carmustina
Lomustina
Fotemustina
Streptozotocina

Composti di coordinazione del platino

Cisplatino
Carboplatino
Oxaliplatino

Antimetaboliti

Metotrexato
Raltitrexed
Citarabina
Gemcitabina
Fluorouracile
Floxuridina
Capecitabina
Tegafur UFT
Mercaptopurina
Tioguanina
Fludarabina
Cladribina
Pentostatina
Idrossiurea

Principali chemioterapici antiproliferativi utili in terapia oncologica

Antibiotici	Alcaloidi vegetali	Miscellanea
Dactinomicina	Vincristina	Asparaginasi
Bleomicina	Vinblastina	Procarbazona
Mitomomicina	Vindesina	Estramustina
Daunorubicina	Vinorelbina	Mitotano
Doxorubicina	Etoposide	
Epirubicina	Teniposide	
Idarubicina	Paclitaxel	
Mitoxantrone	Docetaxel	
	Topotecan	
	Irinotecan	

Principali ormoni e antiormoni utili in terapia oncologica

CORTICOSTEROIDI	PROGESTINICI
Prednisone	Medroxiprogesterone
ANDROGENI	Megestrol acetato
Testosterone propionato	INIBITORI DELLE AROMATASI
Fluoximesterone	Aminoglutetimide
ESTROGENI	Anastrozolo
Dietilstilbestrolo	Letrozolo
Etinilestradiolo	Exemestan
ANTIANDROGENI	GnRH ANALOGHI
Flutamide	Buserelina
Nilutamide*	Goserelina
Bicalutamide	Leuprorelina
Ciproterone	Triptorelina
ANTIESTROGENI	ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA
Tamoxifene	Octreotide
Toremifene	Lanreotide

Principali immunomodulatori ed altri farmaci non citotossici utili in terapia oncologica

CITOCHINE	FATTORI DI CRESCITA EMOPOIETICI
Interferone alfa	Filgrastim
- Naturale (linfoblastoide)	Lenograstim
- Ricombinante (2a, 2b)	Molgramostim
Interferone beta	Eritropoietina
Interferone gamma	AGENTI DIFFERENZIANTI
Interleuchina 2	Tretinoina
ALTRI IMMUNOMODULATORI	Isotretinoina
Vaccino BCG	ANTIDOTI
	Acido folinico
	Desrazoxano
	2-mercaptoetansolfonato
	Amifostina

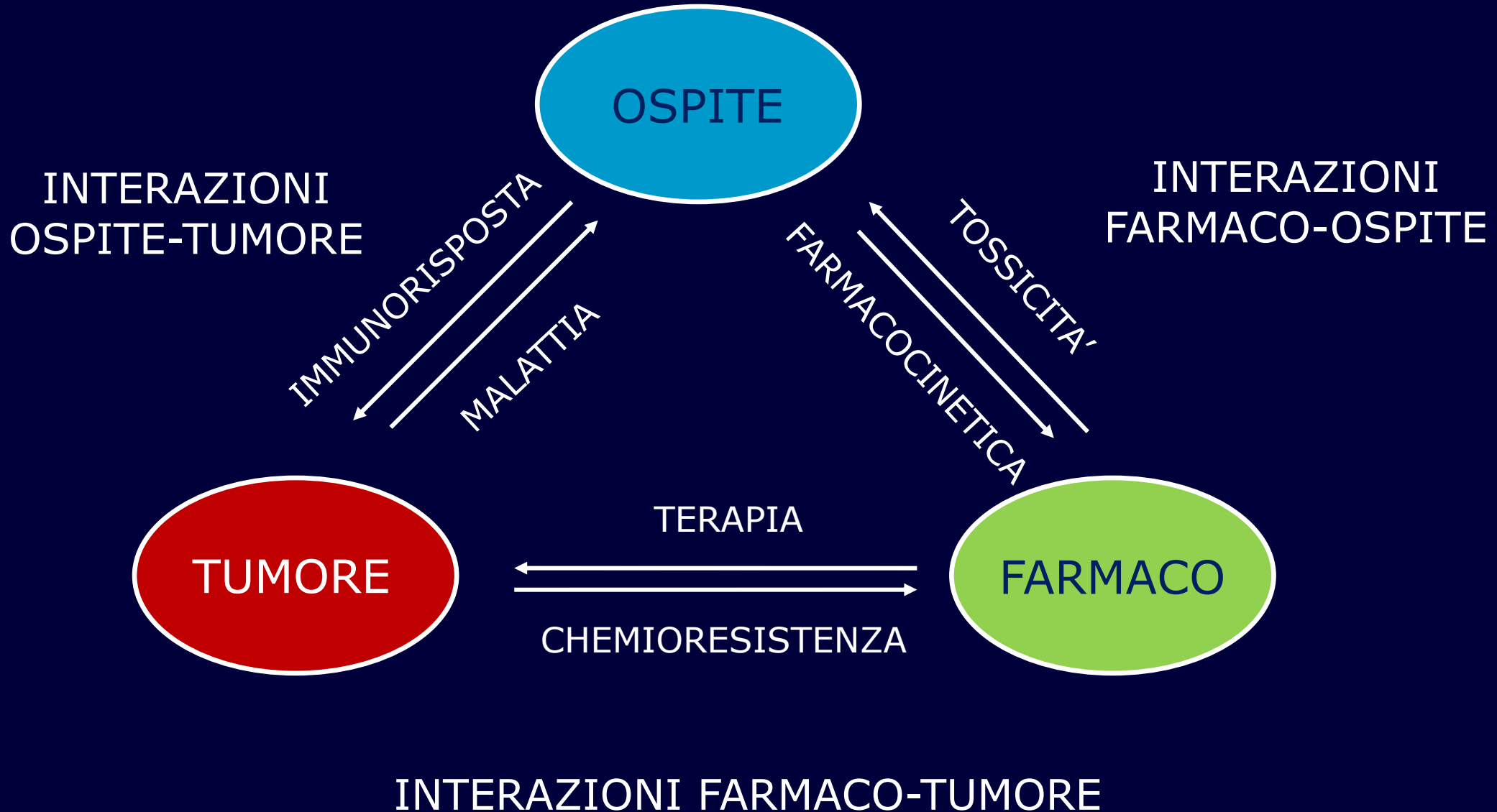
CHEMIOTERAPIA ANTINEOPLASTICA

- **TERAPIA CONVENZIONALE**
- **TERAPIA NON CONVENZIONALE
(FARMACI BIOLOGICI)**

I farmaci antineoplastici **CONVENZIONALI** causano
MORTE CELLULARE attraverso:

- **DANNO CITOTOSSICO DIRETTO**
- **INTERFERENZA CON I PROCESSI REPLICATIVI**

TRIANGOLO CHEMIOTERAPICO



CLASSIFICAZIONE DEI TESSUTI NORMALI IN BASE A MODALITÀ DI CRESCITA E STATO PROLIFERATIVO CELLULARE

- **TESSUTI PROLIFERANTI** (popolazioni cellulari rinnovantesi)
 - Midollo osseo emopoietico
 - Mucosa gastrointestinale
 - Epiteli germinali (ovaio, testicolo)
 - Follicoli piliferi
 - **TESSUTI STABILI** (popolazioni cellulari espandibili)
 - Polmone
 - Fegato
 - Rene
 - Ghiandole endocrine
 - Endotelio vascolare
 - **TESSUTI NON PROLIFERANTI** (popolazioni cellulari statiche)
 - Muscolo
 - Osso
 - Cartilagine
 - Neuroni
-

TOSSICITÀ ARIGENERATIVA DEI CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI

MIDOLLO OSSEO EMATOPOIETICO

- Leucopenia, immunodepressione, infezione
- Piastrinopenia
- Anemia

MUCOSA GASTRO- INTESTINALE

- Stomatite
- Enterite arigenerativa
- Colite mucosa-membranosa
- Diarrea

CUTE ED ANNESSI CUTANEI

- Alopecia

GONADI

- Amenorrea, azoospermia

PRINCIPALI TIPI DI TOSSICITÀ ARIGENERATIVA DEI CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI

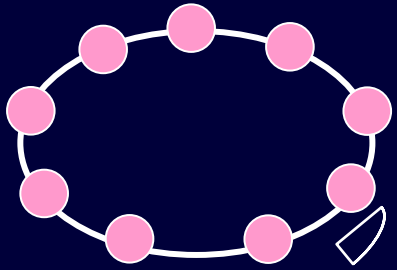
Ematologica*	Gastrointestinale**	Cutanea***
Alchilanti	Metotrexato	Alchilanti
Composti di coordinazione del platino	Doxorubicina	Metotrexato
Metotrexato	Epirubicina	Doxorubicina
Gemcitabina	Camptotecina	Epirubicina
Antibiotici****		Vincristina
Etoposide		Vinblastina
Taxani		Vindesina
		Vinorelbina

*mielosoppressione; **mucosite, ***alopecia, ****bleomicina esclusa

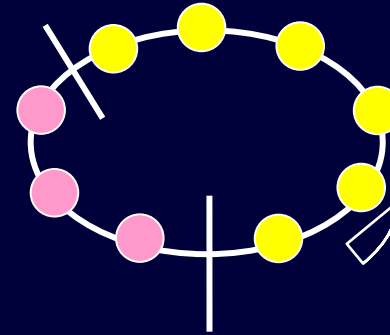
ALTRA TOSSICITÀ DEI CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI

Farmaco	Effetto tossico
CICLOFOSFAMIDE	Cistite emorragica
	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
CISPLATINO	Nefrotossicità
	Neurotossicità
	Nausea/vomito
METOTREXATO	Nefrotossicità
DOXORUBICINA	Cardiomiopatia
VINCRISTINA	Neurotossicità

TOSSICITÀ DEI CHEMIOTERAPICI IN RAPPORTO AL CICLO CELLULARE



FARMACI NON
FASE-SPECIFICI



FARMACI
FASE-SPECIFICI

CICLO CELLULARE

- ❑ **G₁- fase intermitotica** (periodo compreso tra la mitosi e l'inizio della sintesi del DNA)
- ❑ **G₀- subfase di G₁** (periodo di quiescenza; non si sta attivando per la divisione cellulare)
- ❑ **S - fase di sintesi degli acidi nucleici** (periodo di sintesi del DNA)
- ❑ **G₂- fase premitotica** (intervallo che precede la mitosi, sintesi di RNA e materiale proteico)
- ❑ **M - fase mitotica** (periodo della mitosi)

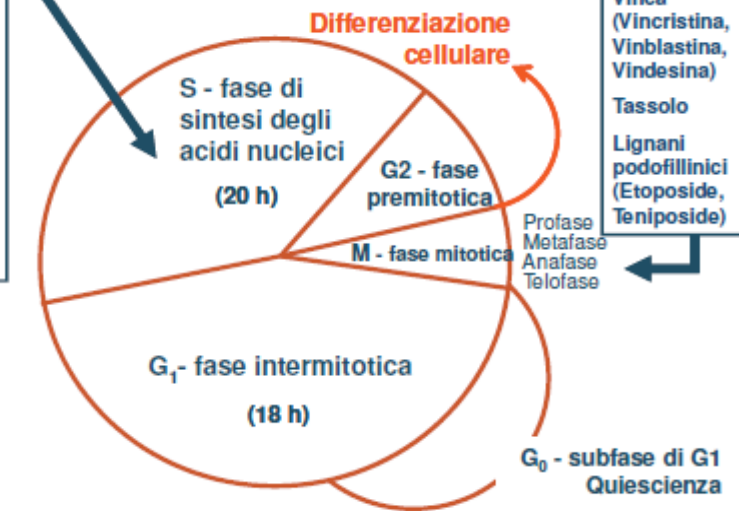
I farmaci che agiscono in modo specifico su una determinata fase vengono definiti "ciclo cellulari specifici" (CCS).
Quelli che risultano citotossici in ogni fase del ciclo vengono definiti "ciclo cellulare non specifici" (CCNS).

Farmaci attivi sulla fase S

Azacitidina
Citosina arabinoside (Citarabina)
Fluorouracile
Idrossiurea
6-mercaptipurina
Antibiotici peptidici (Bleomicina)
Metotressato

Farmaci attivi sulla fase M

Alcaloidi della Vinca (Vincristina, Vinblastina, Vindesina)
Tassolo
Lignani podofilinici (Etoposide, Teniposide)



CAUSE DI RESISTENZA AI F. ANTITUMORALI

FARMACOLOGICA

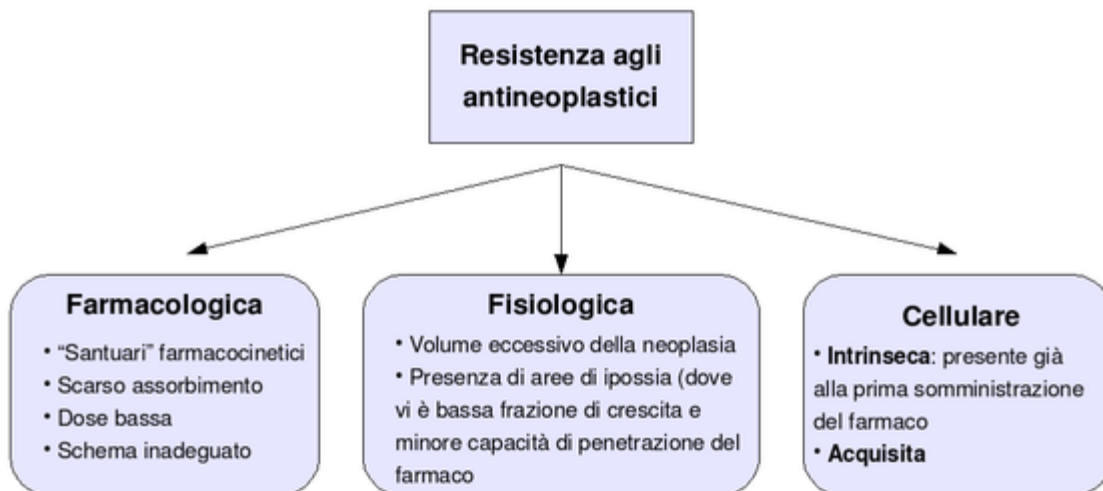
- Scarso assorbimento
- Dose inadeguata
- Schema di trattamento errato
- Santuari farmacologici
(diminuita Cxt al sito bersaglio)

FISIOLOGICA

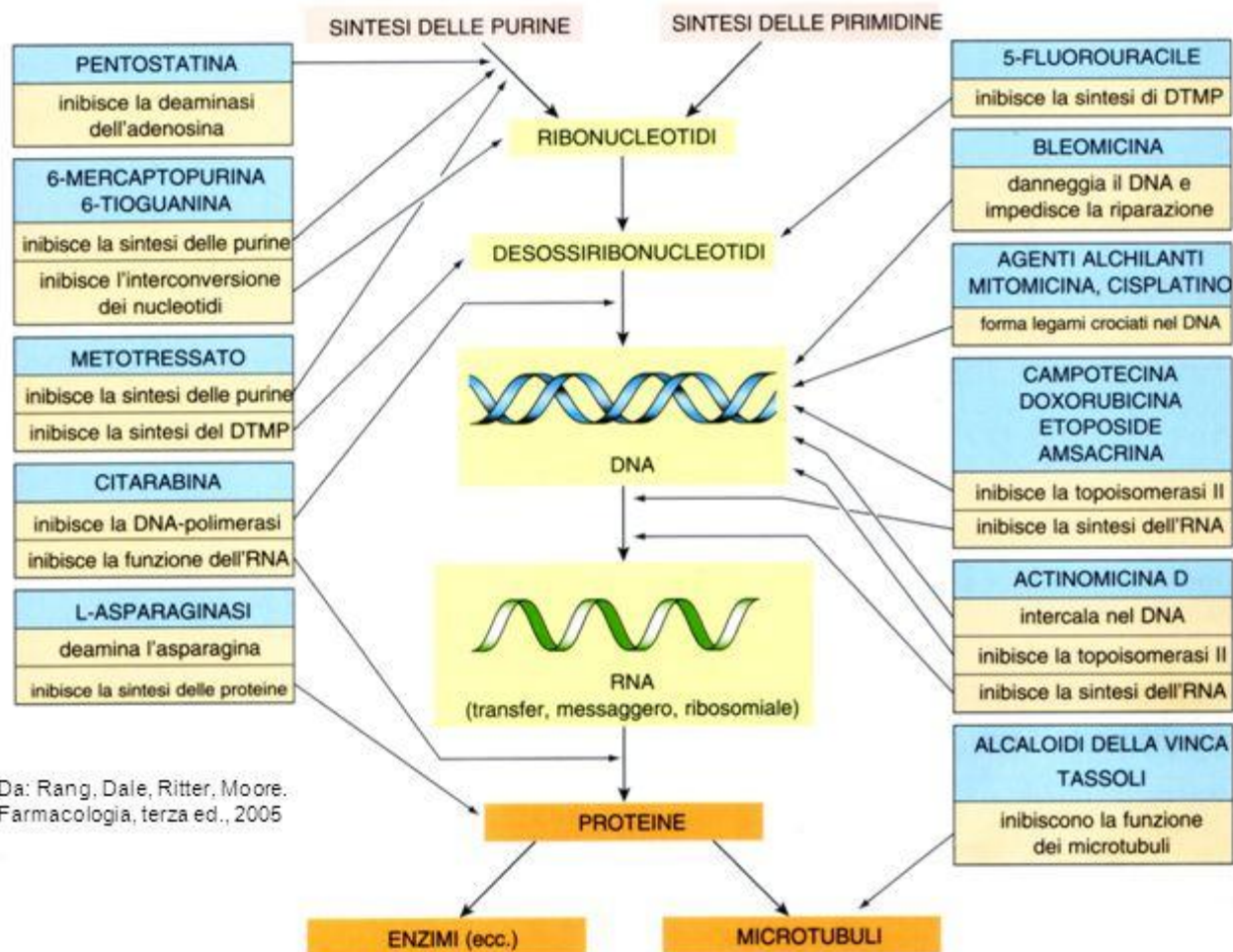
- **Grosso volume tumorale**
(aree ipossiche o necrotiche con diminuita frazione di crescita e scarsa penetrazione del farmaco)

CELLULARE

- **Intrinseca**
- **Acquisita** – Transitoria
– Permanente



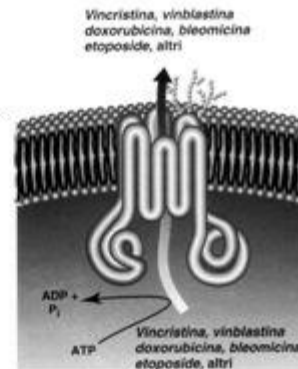
Farmaci antitumorali citotossici: meccanismi d'azione e di resistenza

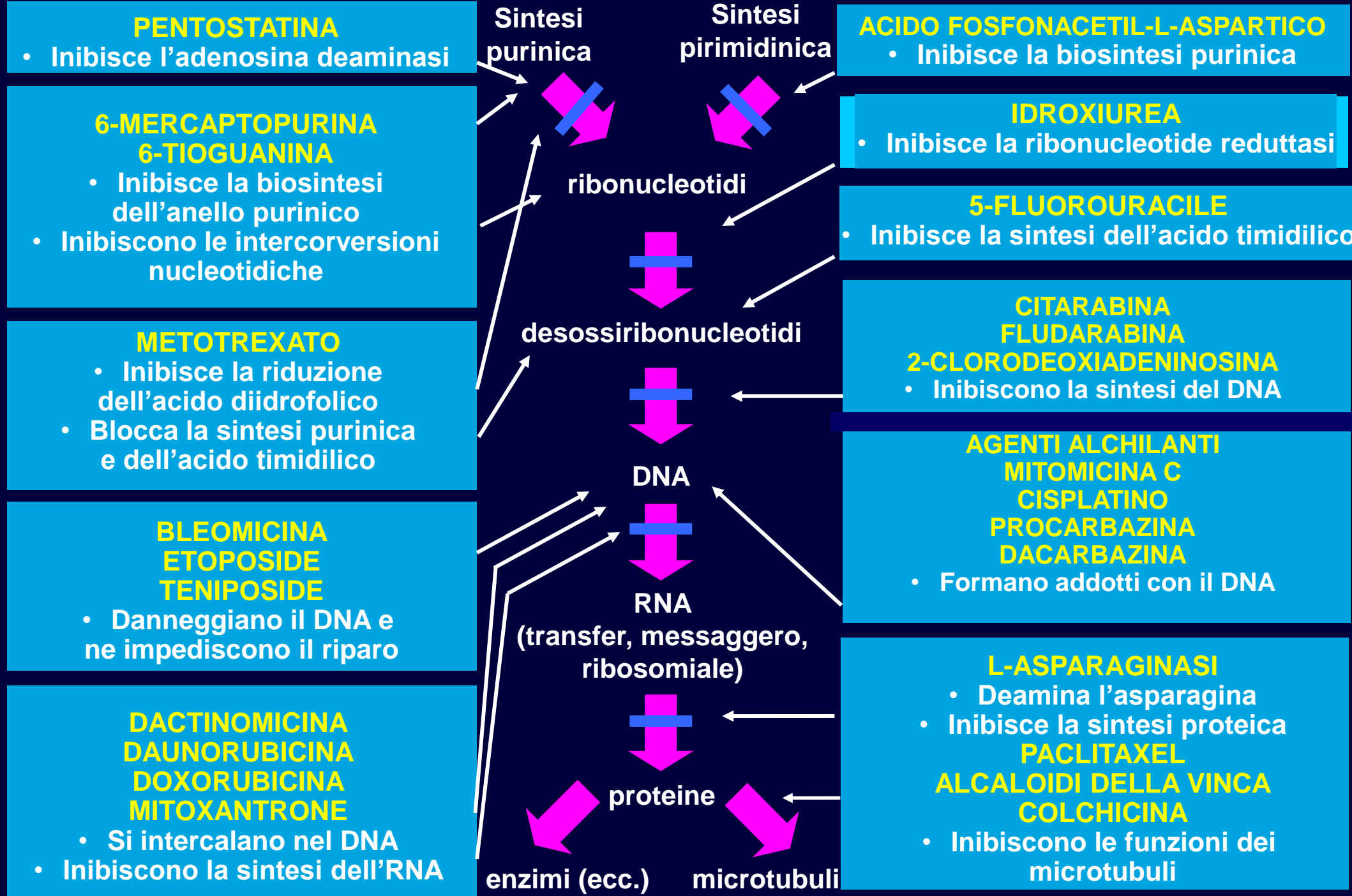


Da: Rang, Dale, Ritter, Moore. Farmacologia, terza ed., 2005

MECCANISMI DI RESISTENZA

- Aumento dell'espulsione da parte delle cellule (vari farmaci)
- Diminuito trasporto all'interno delle cellule (metotressato)
- Insufficiente attivazione del farmaco all'interno delle cellule (6-mercaptipurina, 5-fluorouracile, citarabina)
- Aumento inattivazione del farmaco all'interno delle cellule (citarabina, 6-mercaptipurina)
- Aumento della quantità di enzimi bersaglio (metotressato)
- Aumento utilizzazione di vie metaboliche alternative (antimetaboliti)
- Rapida riparazione delle lesioni indotte dai farmaci (agenti alchilanti)
- Modificazione del sito di legame (vari farmaci)
- Mutazione gene p53 e aumento di espressione di Bcl-2 antiapoptotico





CLASSIFICAZIONE

6 gruppi principali a seconda del loro meccanismo d'azione/dell'origine/delle caratteristiche chimiche:

- Alchilanti
- Complessi di coordinazione del platino
- Antimetaboliti
- Alcaloidi di origine vegetale
- Antibiotici antitumorali
- Miscellanea

MECCANISMO D'AZIONE

- **ALCHILANTI:**

formano legami covalenti con i gruppi nucleofili della catena del DNA;

- **COMPLESSI DI COORDINAZIONE DEL PLATINO:**

formano un legame stabile al DNA con formazione di ponti intra e interfilamento con rottura della molecola di acido nucleico;

- **ANTIMETABOLITI:**

antagonizzano l'azione dei metaboliti normali a livello del sito effettore;

- **ALCALOIDI DI ORIGINE VEGETALE:**

formano legami con la tubulina interferendo con la formazione del fuso mitotico;

- **ANTIBIOTICI ANTITUMORALI:**

producono tagli nel DNA mediante produzione di radicali liberi e interazione con la topoisomerasi II; alterano la sintesi dell'RNA; alcuni interagiscono con le strutture di membrana;

- **MISCELLANEA**

ALCHILANTI

CICLO CELLULARE

- ❑ **G₁ - fase intermitotica** (periodo compreso tra la mitosi e l'inizio della sintesi del DNA)
- ❑ **G₀ - subfase di G₁** (periodo di quiescenza; non si sta attivando per la divisione cellulare)
- ❑ **S - fase di sintesi degli acidi nucleici** (periodo di sintesi del DNA)
- ❑ **G₂ - fase premitotica** (intervallo che precede la mitosi, sintesi di RNA e materiale proteico)
- ❑ **M - fase mitotica** (periodo della mitosi)

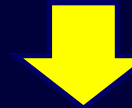
I **farmaci** che agiscono in modo specifico su una determinata fase vengono definiti "**ciclo cellulari specifici**" (CCS).

Quelli che risultano citotossici in ogni fase del ciclo vengono definiti "**ciclo cellulare non specifici**" (CCNS).

- Agenti non ciclo specifici, ma più efficaci nelle cellule in rapida proliferazione (fasi G₁ e S del ciclo cellulare)

- Strutturalmente differenti, hanno in comune la capacità di divenire potenti elettrofili in seguito alla formazione di intermedi carbo-cationici e di complessi di transizione con le molecole bersaglio.

- Queste reazioni portano alla formazione di legami covalenti attraverso l'alchilazione di gruppi nucleofili

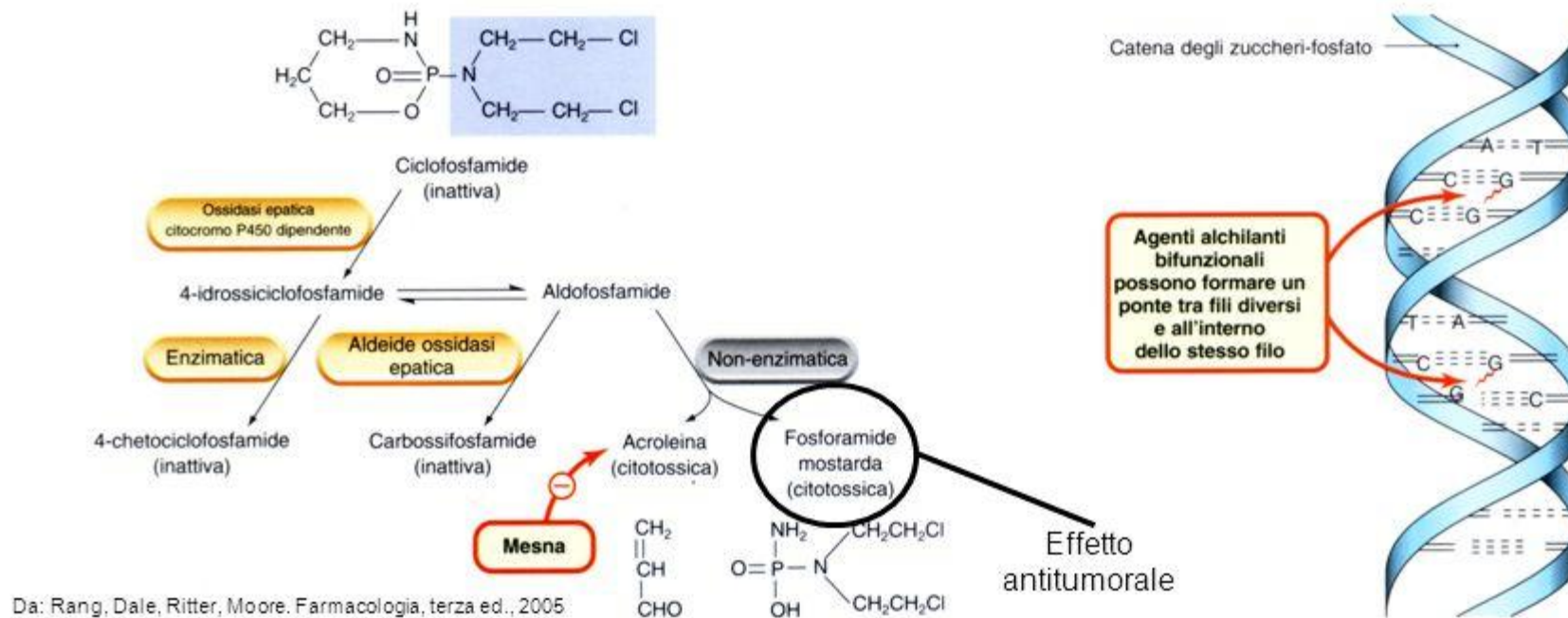


CONSEGUENZE

- cross linking delle due eliche del DNA
- formazione di basi anormali con disturbo del codice
 - rottura dell'anello imidazolico della guanina
- allontanamento della guanina dalla catena del DNA

Farmaci antitumorali citotossici alchilanti

(es: ciclofosfamide, ifosfamide, lomustina, carmustina, busulfan, cisplatino)



Da: Rang, Dale, Ritter, Moore. Farmacologia, terza ed., 2005.

Effetti indesiderati **specifici** dei citotossici alchilanti:

- Cardiotoxicità, malattia veno-occlusiva epatica, **cistite emorragica** (ciclofosfamide)
- Nefrotossicità, neurotossicità, malattia veno-occlusiva epatica **cistite emorragica** (ifosfamide)
- Neuropatia periferica, **nefrotossicità** (cisplatino)
- Tossicità polmonare, malattia veno-occlusiva epatica (carmustina)

ALCHILANTI

Mostarde azotate

Mecloretamina Ciclofosfamide Ifosfamide
Melfalan Clorambucil Bendamustina Prednimustina

Nitrosouree Carmustina Lomustina Fotemustina Streptozotocina

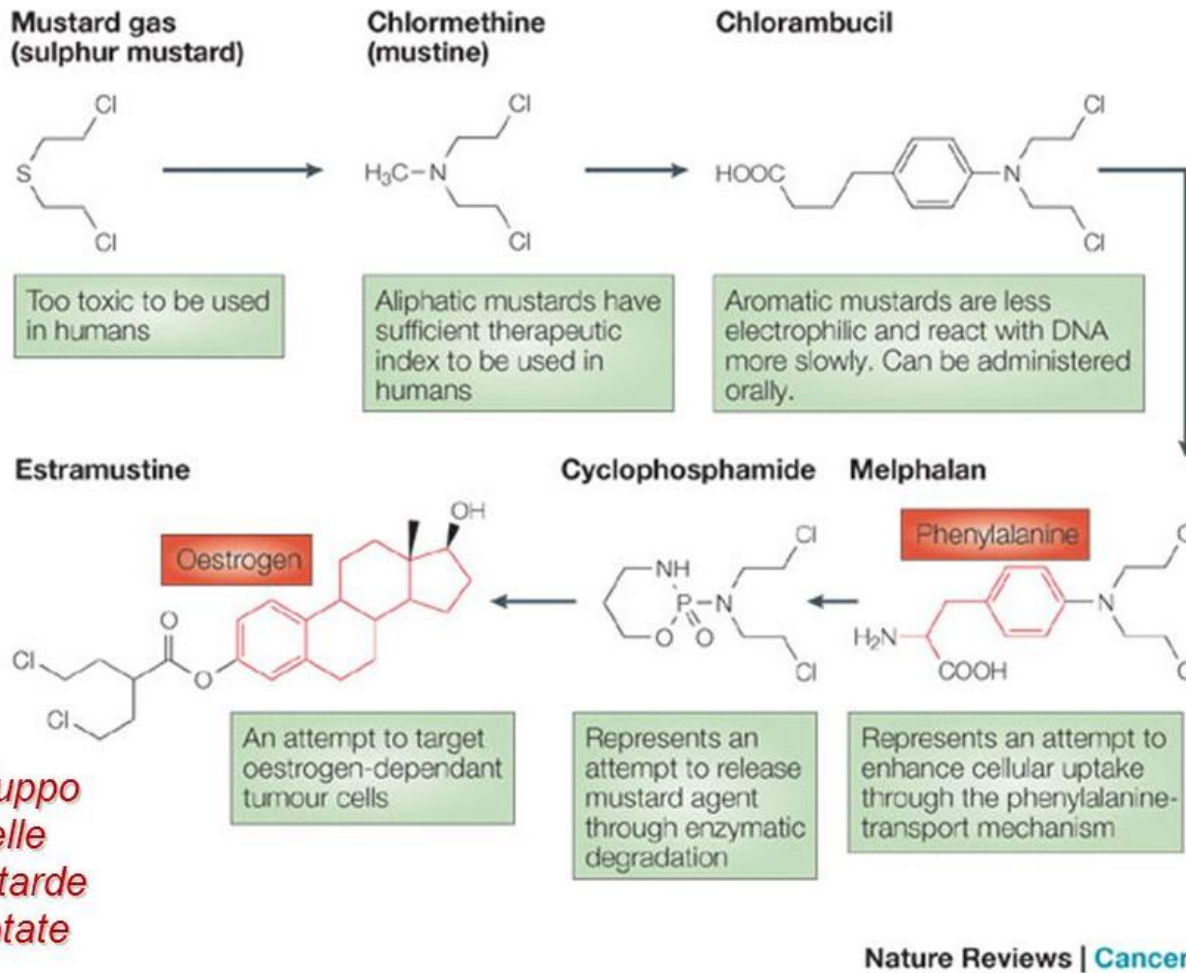
Alchilsolfonati Busulfano

Azaridine Tiotepa

Idrazine Procarbazina

Triazeni Dacarbazina Temozolomide

MOSTARDE AZOTATE



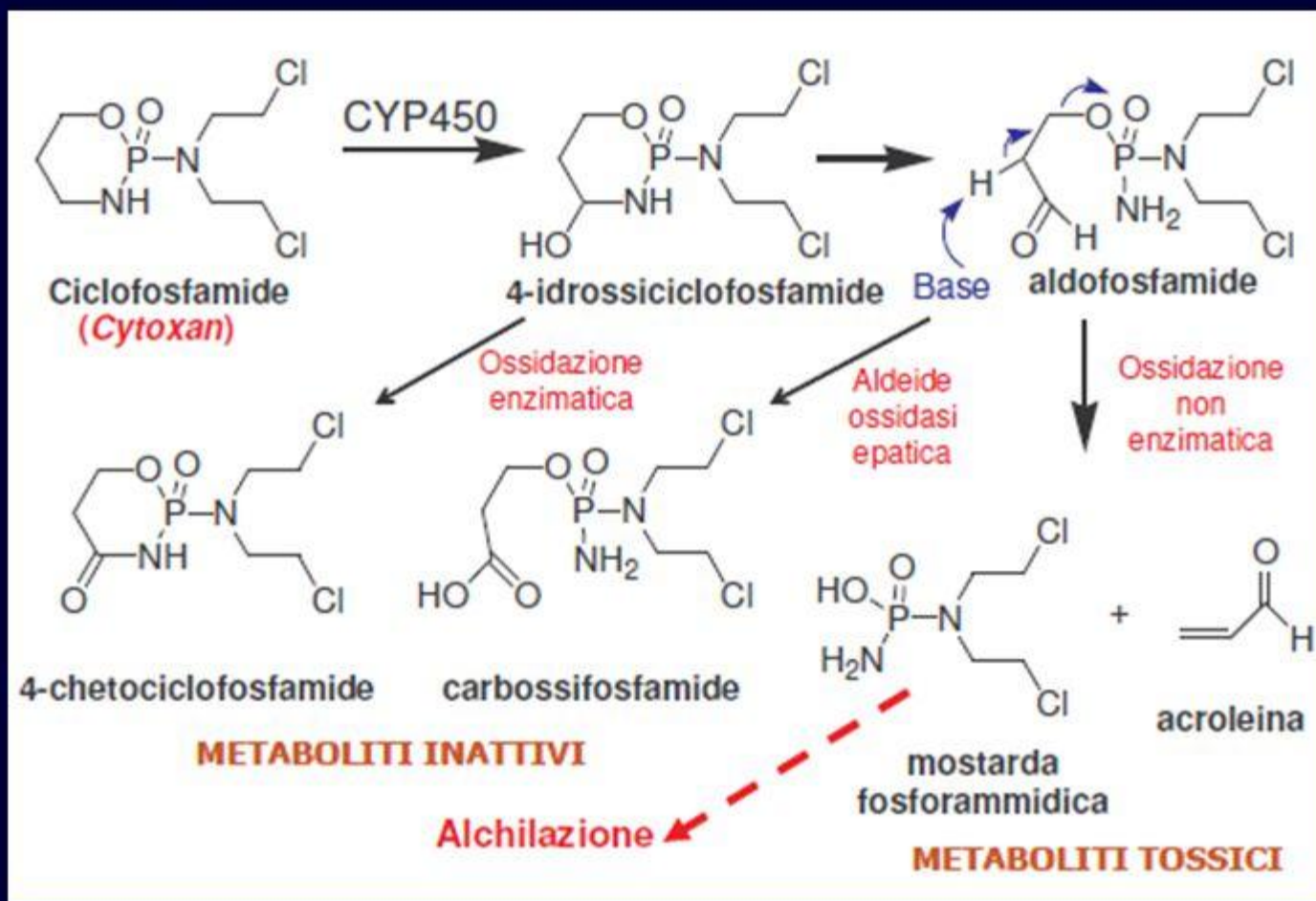
L'attività biologica si basa sulla presenza del gruppo bis 2-cloroetile.

Il composto base, la MECLORETAMINA, è poco selettiva, poco stabile e molto tossica.

I nuovi composti più stabili e selettivi, e meno tossici, sono stati associati ad aminoacidi (MELFALAN), gruppi fenolici sostituiti (CLORAMBUCILE), gruppi fosfamidici ciclici (CICLOFOSFAMIDE, IFOSFAMIDE)

CICLOFOSFAMIDE/IFOSFAMIDE

Entrambe le molecole sono pro-farmaci da cui si formano metaboliti citotossici attraverso reazioni di tipo enzimatico e non enzimatico



CICLOFOSFAMIDE

FARMACOCINETICA

PREPARATI	50 mg/cpr ; 200 mg/fl; 1 g/fl
SOMMINISTRAZIONE	EV : 40 - 50 mg/kg (alte dosi intermittenti) OS : 1 - 2,5 mg/kg/die (terapia continua)
ASSORBIMENTO	ben assorbita
DISTRIBUZIONE	Legame proteico :scarso Legame p. dei metaboliti :50% Ampia distribuzione. Scarsa nel CSF Emivita: 7 ore
METABOLISMO	<u>Epatico</u> : (Citocromo P 450)
ELIMINAZIONE	Renale

CICLOFOSFAMIDE

INDICAZIONI

M. di Hodgkin Linfomi
Cr. Mammario Cr ovarico Cr polmonare a piccole cellule
Seminoma Mieloma Rabdomiosarcoma
Retinoblastoma, Neuroblastoma
S. Ewing Immunosoppressione

TOSSICITA'

Nausea, vomito

Mielodepressione

leucopenia. neutropenia, trombocitopenia, anemia, immunodepressione

Alopecia SIADH Cardiotoxicità (ad alte dosi)

TOSSICITÀ UROLOGICA

**CISTITE EMORRAGICA: ematuria, sintomi irritativi; fibrosi vescicale,
carcinoma vescicale**

MESNA

2-Mercapto-etan-sulfonato sodico (Uromitexan®)

MECCANISMO D'AZIONE



MESNA

2-Mercapto-etan-sulfonato sodico (Uromitexan®)

FARMACOCINETICA

SOMMINISTRAZIONE	<u>Endovenosa</u> : Bolo + Infusione Dose = 60-50% della dose di oxazafosforine
ASSORBIMENTO	Biodisponibilità orale: 40 -50%
DISTRIBUZIONE	Emivita plasmatica . 1 ora
METABOLISMO	MESNA ⇒ DI-MESNA
ELIMINAZIONE	Renale: DI-MESNA

INDICAZIONI

Riduzione della urotossicità da ciclofosfamide

Riduzione della urotossicità da ifofosfamide (dal 32% al 6,7%)

CLORAMBUCILE

(Leukeran[®] 5 mg cpr) (Linfolisin[®] 2 mg conf)

Composto bifunzionale in grado di determinare una doppia alchilazione.
Deve essere trasformato nel composto attivo (mostarda)

FARMACOCINETICA

Somministrazione

Orale: 0,1 – 0,2 mg/kg/die per 3-6 settimane
2 mg/die (mantenimento)

Assorbimento

Biodisponibilità orale: > 70%

Distribuzione

Emivita plasmatica: 90 min

CLORAMBUCILE

(Leukeran[®] 5 mg cpr) (Linfolisin[®] 2 mg conf)

INDICAZIONI

⇒ **Leucemia linfatica cronica**

Linfomi

Macroglobulinemia di Waldenstrom

Policitemia vera

Carcinoma del testicolo

(+Methotrexato + Actinomomicina D)

TOSSICITA'

Mielodepressione

(graduale e reversibile)

NITROSUREE

- CARMUSTINA
- SEMUSTINA
- LOMUSTINA
- STREPTOZOTOCINA

MECCANISMO D'AZIONE

Degradazione spontanea con liberazione di:

Gruppi alchilanti → **Clorocarbocatione Metilcarbocatione**

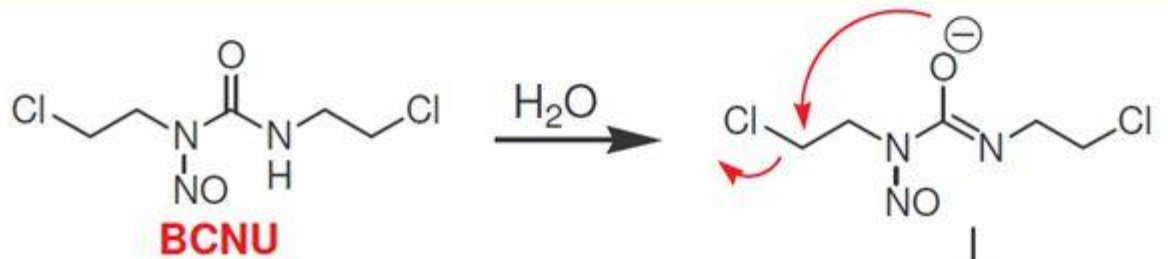
Alchilazione di basi puriniche e pirimidiniche (DNA, RNA) e proteine.

Gruppi carbamilanti → **Isocianato organico**

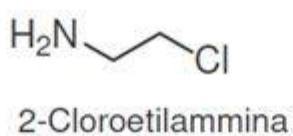
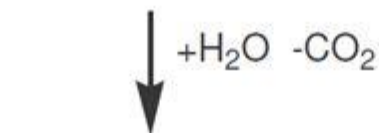
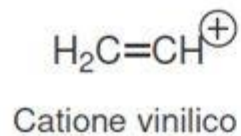
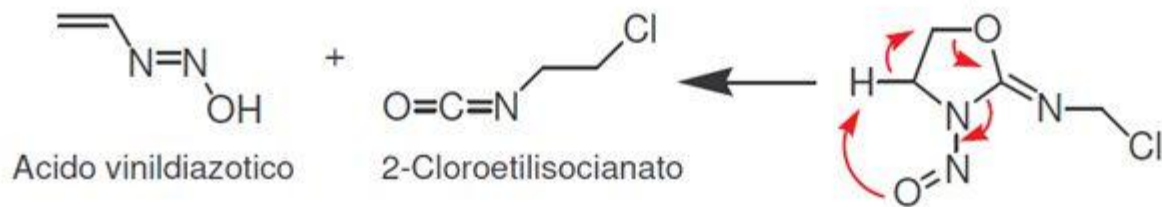
Carbamilazione di residui di lisina (Inattivazione di enzimi riparanti il DNA).

**DOTATE DI MAGGIORE LIPOFILICITA'.
INDICATE NEL TRATTAMENTO DI NEOPLASIE DEL SNC
(GLIOMI, GLIOBLASTOMI)**

CARMUSTINA



1,3-bis(cloroetil)-1-nitrosourea



Specie alchilanti

Dotata di elevata lipofilicità.
Supera la BEE
Somministrabile per EV in
infusione lenta.
Viene eliminata per via renale

CARMUSTINA

(Nitrumon® 100 mg/fl)

INDICAZIONI

⇒ **NEOPLASIE CEREBRALI**

M. di Hodgkin

Mieloma multiplo

Carcinomi gastrointestinali (+ FU + Vincristina)

Melanoma maligno

Carcinomi broncopolmonari (in associazione)

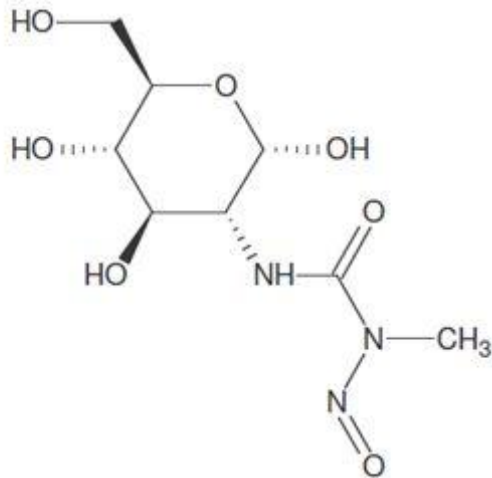
TOSSICITA'

Mielodepressione ritardata (4a – 5 a settimana)

Leucopenia, Trombocitopenia

Nausea e Vomito Neurotossicità SNC

STREPTOZOTOCINA



- Lo zucchero, presente nelle due forme anomeriche, conferisce buona solubilità in acqua rispetto alle altre NU antineoplastiche lipofiliche
- Indicata nel carcinoma del pancreas
- Sindromi diabeto-simili negli animali, mediata dall'abbassamento delle concentrazioni di NAD nelle cellule beta

**UTILIZZATA PER L'INDUZIONE DEL DIABETE SPERIMENTALE
(ELEVATA SPECIFICITA' PER LE CELLULE BETA-PANCREATICHE)**

ALCHILSOLFONATI

BUSULFANO

(Myleran® 2 mg cpr) (Misulban® 2 mg conf)

MECCANISMO D'AZIONE

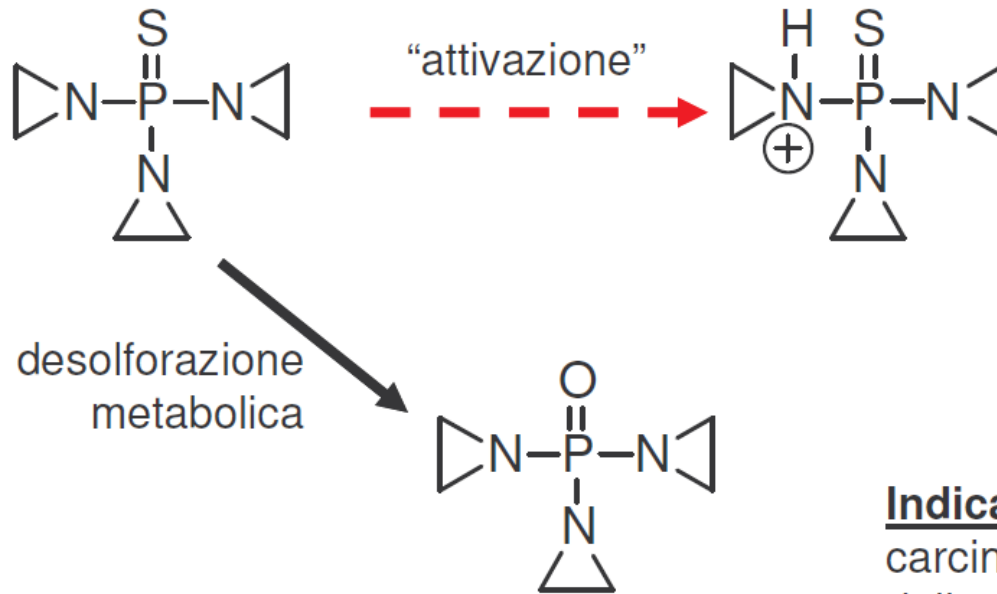
Alchilante con citotossicità selettiva su granulociti, piastrine, serie rossa
Minore citotossicità su organi linfoidei ed epitelio gastrointestinale

FARMACOCINETICA

SOMMINISTRAZIONE	<u>Orale</u> : 2 – 6 mg/die (fino a 10.000 G.B.) 1 – 3 mg/die (mantenimento)
ASSORBIMENTO	Buono
DISTRIBUZIONE	Emivita plasmatica 2,5 ore
METABOLISMO	Metabolizzato ad ac metansolfonico
ELIMINAZIONE	Renale: metabolita

AZARIDINE

- TIOTEPA
- TRIETILENMELAMINA



TEPA

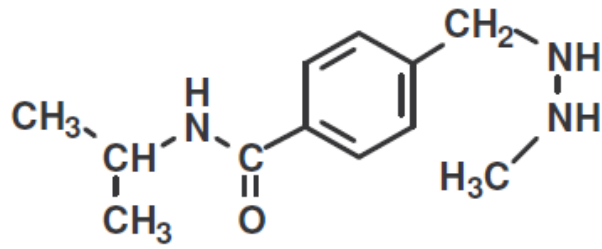
(trietilenfosforammide)

Indicazioni:

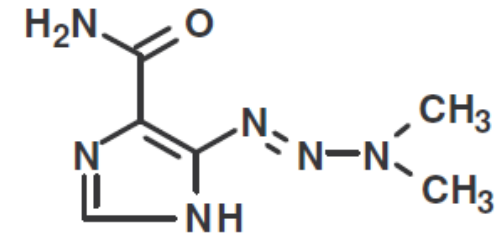
carcinoma del seno,
della vescica, delle
ovaie, linfomi H. e
non-H., linfo sarcoma

Metabolita atossico

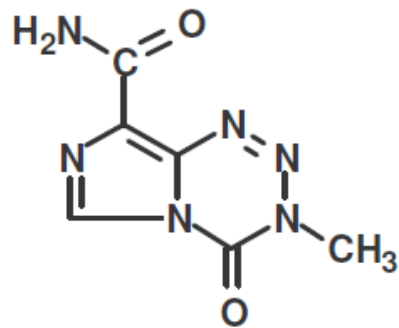
AGENTI PRO-ALCHILANTI



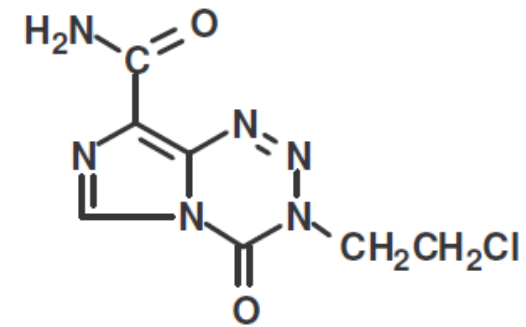
Procarbazina



Dacarbazina



Temozolomide

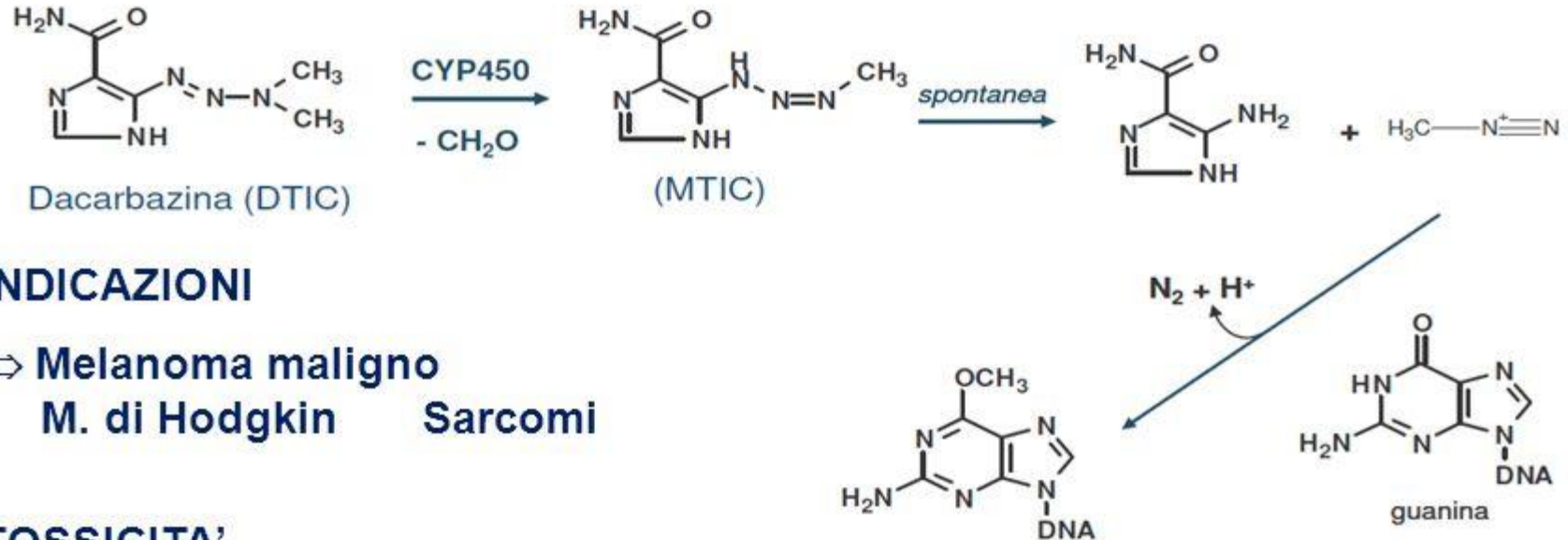


Mitozolomide

DACARBAZINA

MECCANISMO D'AZIONE

Affinità di struttura con 5-Amino-Imidazolo-4-Carbossamide (AIC) capace di trasformarsi in acido inosinico. Richiede iniziale attivazione da parte del Citocromo P450 epatico con N-demetilazione. A livello delle cellule bersaglio avviene rottura molecolare con liberazione di gruppo alchilante (ione metildiazonio).



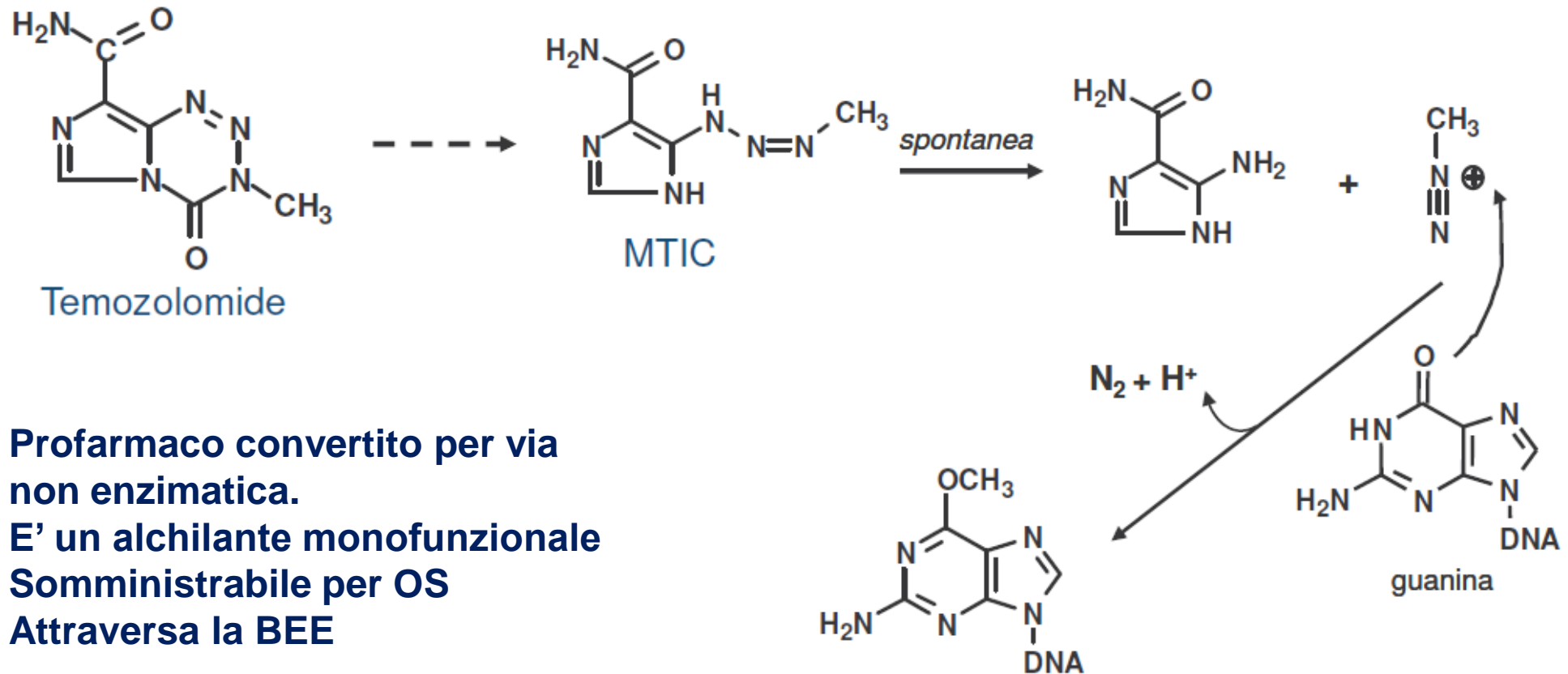
INDICAZIONI

⇒ Melanoma maligno
M. di Hodgkin Sarcomi

TOSSICITA'

Nausea, Vomito
Depressione midollare
Dolore lungo la vena Epatotossicità
Mialgie Alopecia

TEMOZOLOMIDE



Profarmaco convertito per via non enzimatica.
E' un alchilante monofunzionale
Somministrabile per OS
Attraversa la BEE

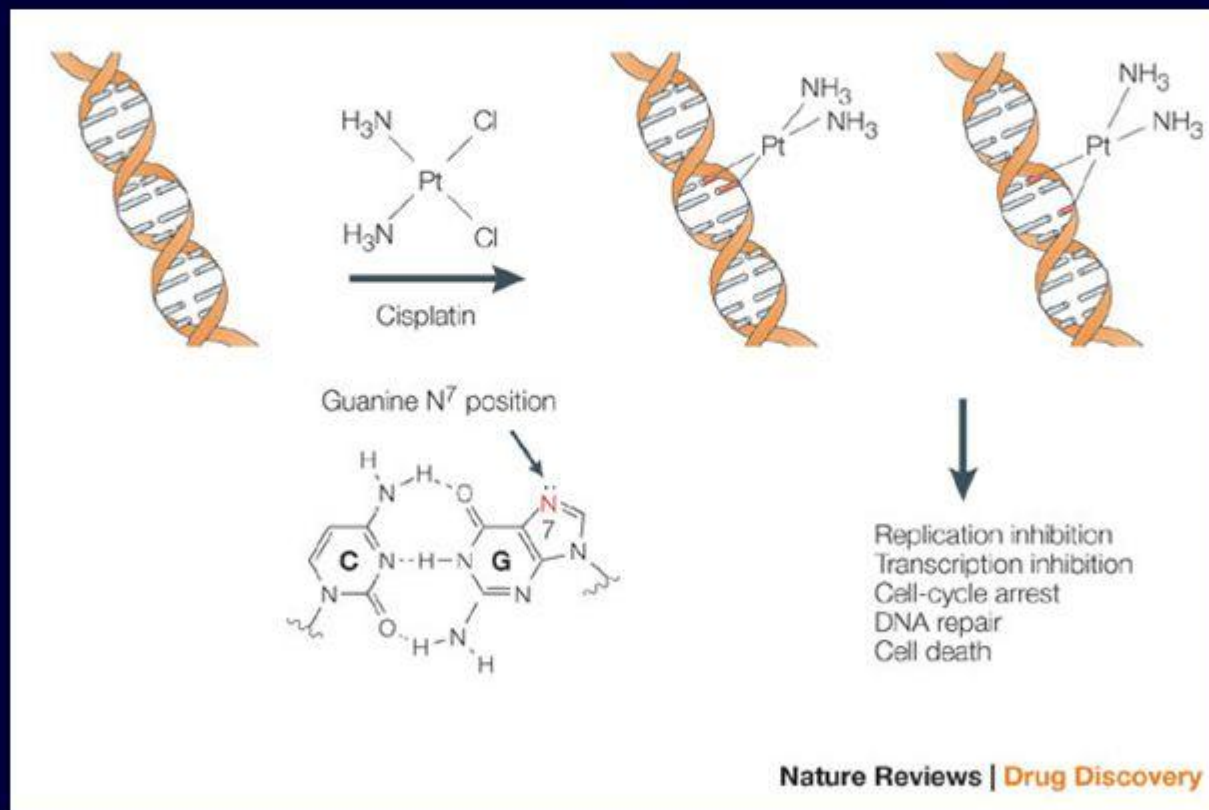
INDICAZIONI

Melanoma maligno metastatico. Glioma. Astrocitoma maligno

CISPLATINO E COMPOSTI DI COORDINAZIONE

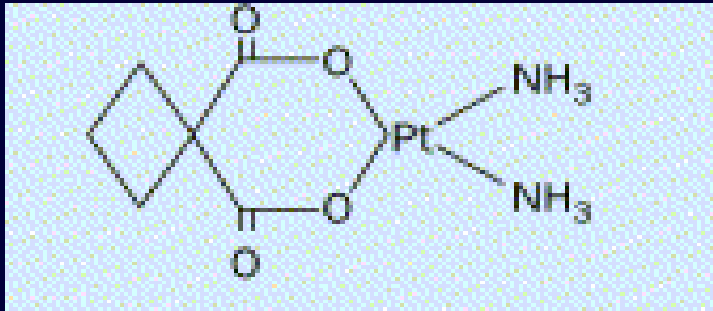
MECCANISMO D'AZIONE

Meccanismo analogo a quello degli agenti alchilanti. Il metallo lega due residui di guanina presenti sulla stessa o su due catene di DNA, formando legami crociati inter e intra-filamento.

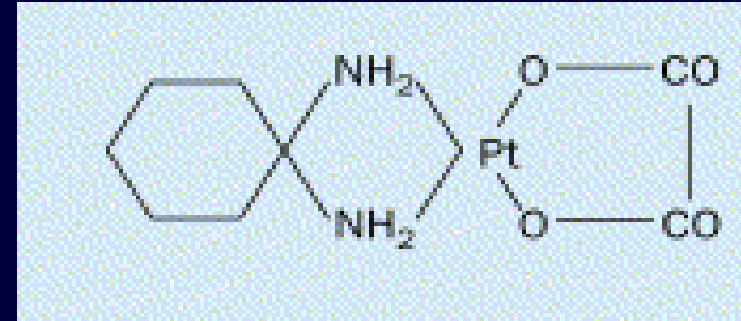


PARTICOLARMENTE INTENSI NAUSEA E VOMITO

PRINCIPALI DERIVATI DEL PLATINO



CARBOPLATINO



OXALIPLATINO

rispetto al cisplatino

- ✓ uguale spettro d'azione
- ✓ minore attività
- ✓ minore nefro- e neurotossicità
- ✓ resistenza crociata

- ✓ spettro d'azione più ampio
- ✓ attività \geq
- ✓ diverso spettro di tossicità
- ✓ mancanza di resistenza crociata in tumori MMR⁻

Trattamento dei seminomi e carcinomi del testicolo

ANTIBIOTICI ANTITUMORALI

ACTINOMICINA D

MITRAMICINA

MITOMICINA

BLEOMICINA

- ***INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI I***

IRINOTECANO TOPOTECANO CAMPTOTECINA

- ***INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI II***

IDARUBICINA DOXORUBICINA DAUNORUBICINA

MECCANISMO D'AZIONE

producono tagli nel DNA mediante produzione di radicali liberi e interazione con le topoisomerasi I e II; alterano la sintesi dell'RNA; alcuni interagiscono con le strutture di membrana;

ACTINOMICINA D

(Streptomyces parvulus)

MECCANISMO D'AZIONE

Intercalazione fra i residui guanosinici del DNA.



Arresto della sintesi di RNA DNA-dipendente.

Cross linking DNA-DNA e DNA-Proteine.

Inibizione delle topoisomerasi I e II.

Inibizione diretta della sintesi di DNA.

(alte concentrazioni)

FARMACOCINETICA

SOMMINISTRAZIONE

endovena

DISTRIBUZIONE

Legame proteico: alto

Non passa la barriera EE

Emivita plasmatica: 36ore

• ELIMINAZIONE

Biliare (fecale) 50% Urinaria 10-20%

ACTINOMICINA D

(Streptomyces parvulus)

INDICAZIONI

Tumore di Wilms Rbdomiosarcoma
Sarcoma di Ewing Coriocarcinoma

Carcinoma testicolare non seminomatoso metastatico
(in associazione con Ciclofosfamide, Bleomicina, Vinblastina e Cisplatino)

TOSSICITA'

Tossicità gastroenterica

Nausea, Vomito, Anoressia, Epatopatia

Stomatite

Tossicità ematologica

Piastrinopenia, Leucopenia

Alopecia

Tossicità ritardata da radiazioni

(“Fenomeno di richiamo”)

INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI I E II

La topoisomerasi è un enzima deputato al rilassamento dei superavvolgimenti delle catene di DNA; nelle cellule eucariotiche ne esistono due diversi tipi:



- **LA TOPOISOMERASI I**
è un monomero in grado di tagliare un singolo filamento del duplex di DNA e non richiede cofattori energetici;
- **LA TOPOISOMERASI II**
al contrario agisce come dimero, taglia entrambe i filamenti del DNA ed è ATP dipendente.

INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI I

- IRINOTECANO
- TOPOTECANO
- CAMPTOTECINA

- La CAMPTOTECINA è un alcaloide naturale con effetti tossici molto marcati (mielodepressione, cistite emorragica)

- IRINOTECANO è un profarmaco, più solubile e meno tossico, utilizzato preferenzialmente nel trattamento del tumore del colon-retto.

- TOPOTECANO è somministrato per via endovenosa, eliminato per via renale nella forma idrolizzata (tossicità aggiuntiva in pz con insufficienza renale)

È utilizzato nel trattamento dei tumori metastatici dell'ovaio

INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI II

ANTRACICLINE

- DOXORUBICINA
- DAUNORUBICINA
- IDARUBICINA

MECCANISMO D'AZIONE

→INTERCALAZIONE NEL DNA←

(inibizione della sintesi di DNA e RNA)

→INIBIZIONE DELLA TOPOISOMERASI II←

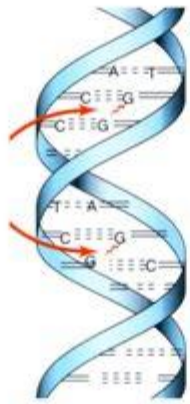
(rotture del DNA)

→PRODUZIONE DI RADICALI LIBERI←

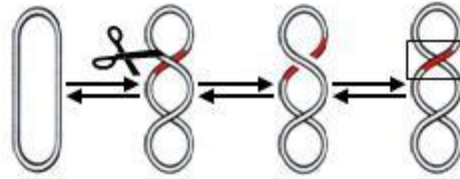
(rotture nel DNA)

F. antitumorali antibiotici citotossici (es. doxorubicina)

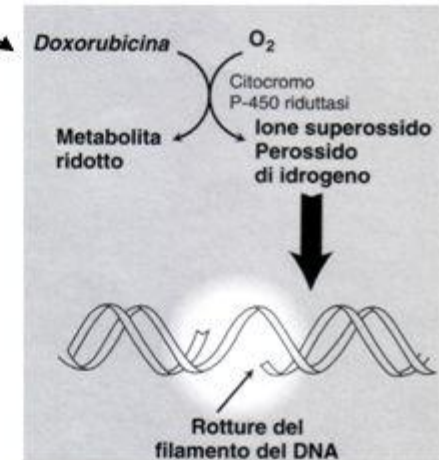
doxorubicina



Inserimento nel
DNA



Inibizione della
topoisomerasi II



Rottura del DNA

Effetti indesiderati **specifici** della doxorubicina
- **cardiotossicità**

DOXORUBICINA (ADRIAMICINA)

FARMACOCINETICA

SOMMINISTRAZIONE

endovenosa: 60 - 75 mg/m² ogni 3 - 4 settimane

DISTRIBUZIONE

Legame proteico = 70%

Ampia distribuzione.

Non passa la BEE

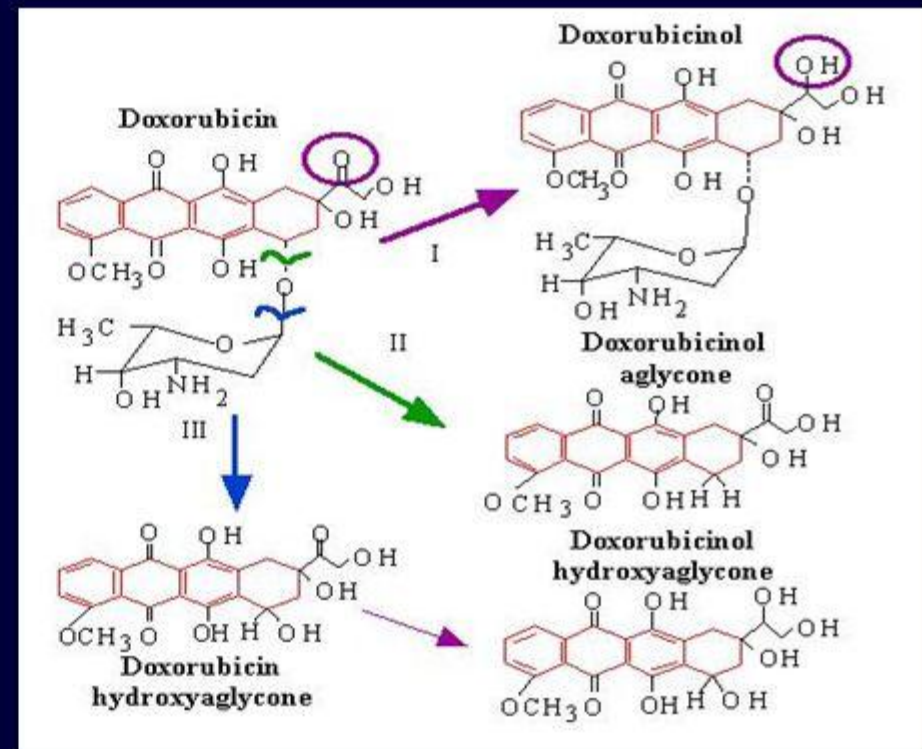
Emivita plasmatica = 18-32 h

METABOLISMO

Epatico: metaboliti attivi e inattivi
(adriamicinolo; glicuronidi)

ELIMINAZIONE

Biliare → Fecale (90%)



DOXORUBICINA (ADRIAMICINA)

INDICAZIONI

Leucemie acute

M.di Hodgkin e Linfomi non Hodgkin

Microcitoma polmonare Sarcomi

Carcinomi (tiroide, ovaio, mammella)

T.di Wilms Neuroblastoma Retinoblastoma

TOSSICITA A breve termine

Mielosoppressione

Tossicità Mucocutanea

Stomatite - alopecia - necrosi cutanea (per iniezione extravasale)

Sintomi gastrointestinali

nausea, vomito, anoressia, diarrea colite necrotizzante
(in associazione con citarabina) (rara)

A lungo termine

Cardiotossicità

acuta: aritmia, miocardiopericardite

tardiva: insufficienza cardiaca congestizia (può svilupparsi anche
diversi anni dopo la cessazione della terapia)

DOXORUBICINA (ADRIAMICINA)

MECCANISMO DELLA CARDIOTOSSICITA'

1) Ossidazione lipidica da radicali liberi in presenza di ferro

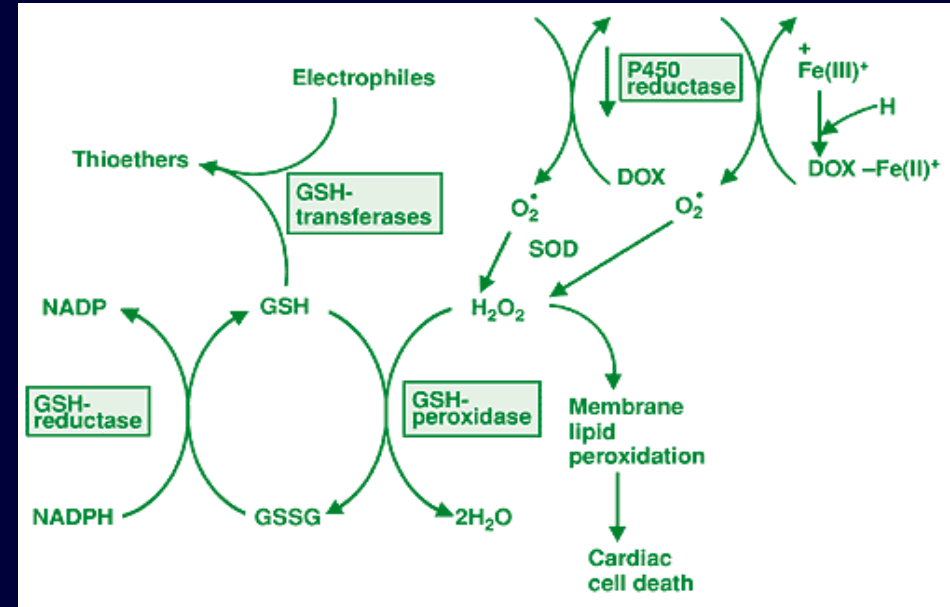
2) Inibizione enzimatica

3) Effetto mitocondriale

4) Alterazione del trasporto di Ca
5) Liberazione di sostanze vasoattive

6) Aumentata attività fosfolipasica

7) Modificazione della perfusione



CARDIOPROTETTIVI

- 1) **Dexrazoxane** (ICRF 187) (complessante il ferro) Il Dexrazoxane ha effetto cardioprotettivo per spiazzamento del ferro dai complessi antraciclina-ferro.
- 2) **Incorporazione di doxorubicina in liposomi**
- 3) **Somministrazione di antidoti, scavenger di radicali liberi:** Vit E, N-acetilcisteina, ICRF 159, coenzima Q10, carnitina, adenosina, damvar

ANTIMETABOLITI

ANTAGONISTI dell'ACIDO FOLICO

METOTREXATO

RALTITREXED

PEMETREXED

ANALOGHI
delle
PURINE

6- MERCAPTOPURINA

AZATIOPRINA

6-TIOGUANINA

PENTOSTATINA

CLADIBRINA

FLUDARABINA

ANALOGHI
delle
PIRIMIDINE

5-FLUOROURACILE

FLUOSSOURIDINA

CITARABINA

GEMCITABINA

AZACITIDINA

METOTREXATO

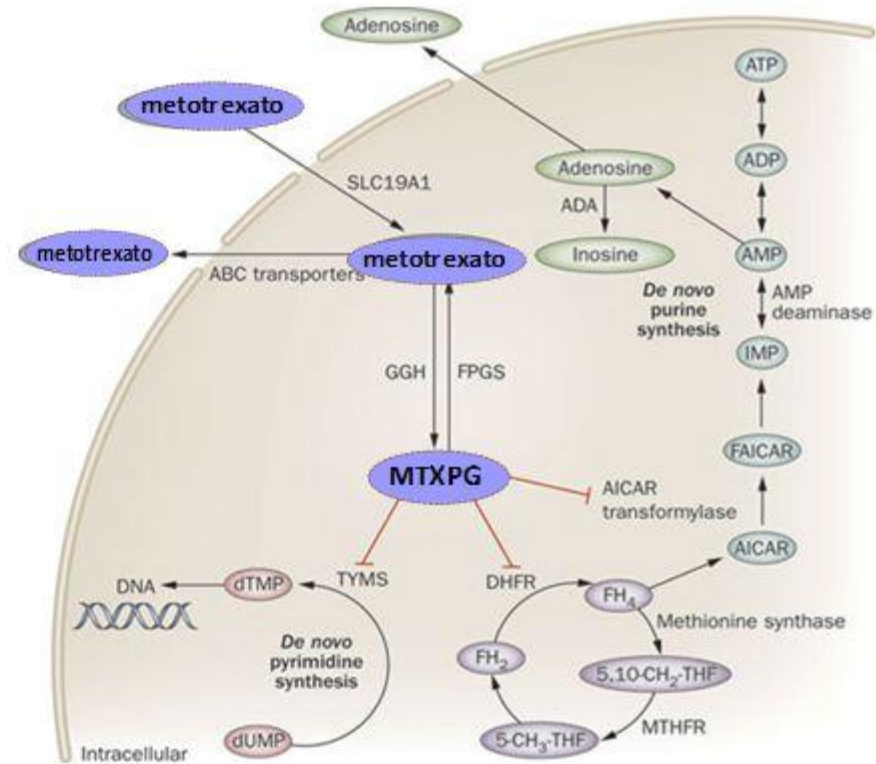
meccanismo d'azione

Chimicamente simile all'acido folico, il metotrexato agisce come antimetabolita. Penetra nelle cellule con trasporto attivo mediato dallo stesso *carrier dei folati*; nella cellula viene *poligluttammato* (1-4 residui di acido glutammico) riducendo la sua capacità di diffusione all'esterno.

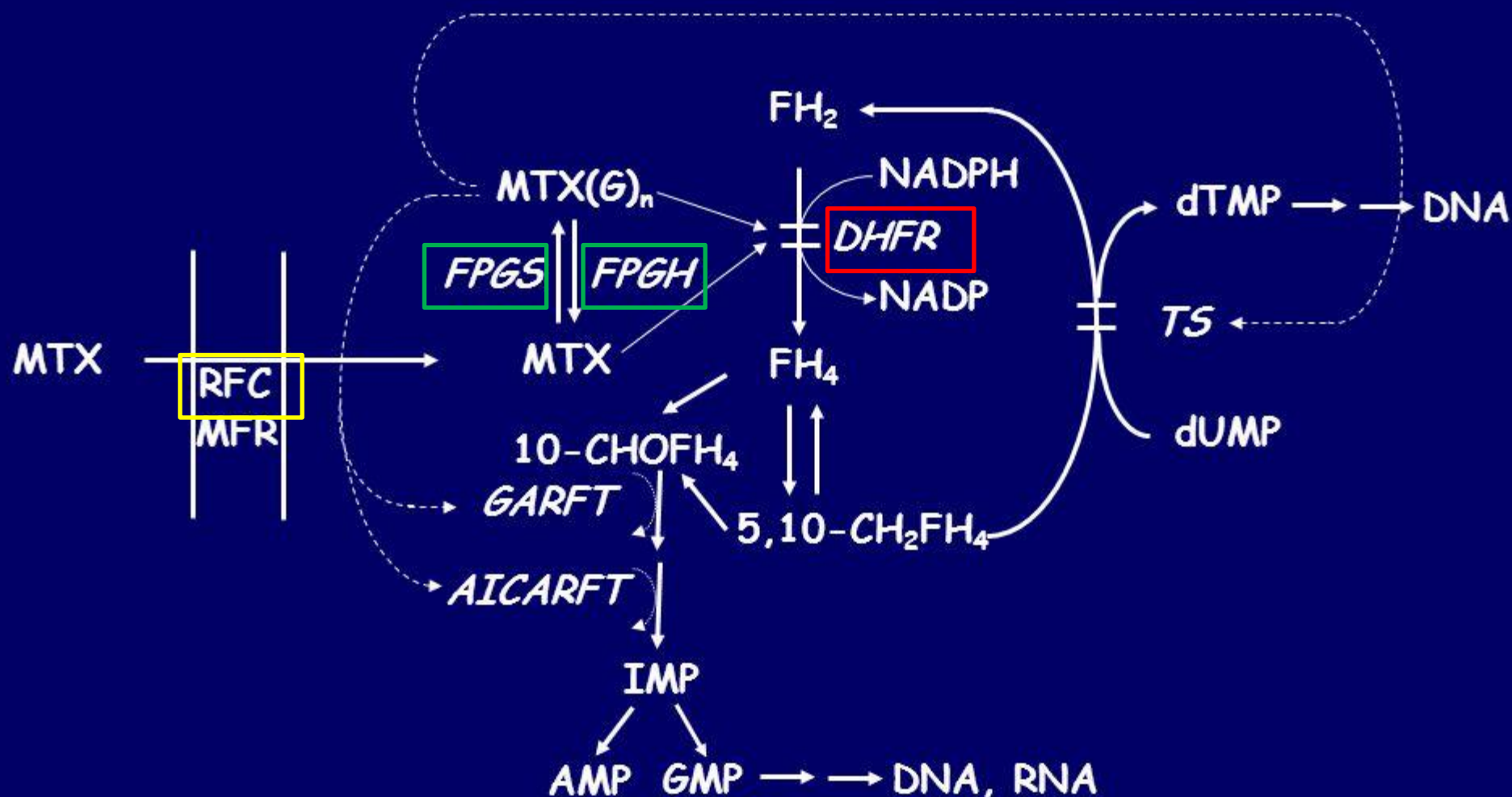
Competendo con l'acido folico per il legame alla **DIIDROFOLATO REDUTTASI** e alla **TIMIDILATO SINTETASI** blocca la formazione dei cofattori enzimatici necessari alla sintesi purinica e pirimidinica.



Inibizione della proliferazione soprattutto in cellule caratterizzate da elevato turnover, principalmente durante la fase S del ciclo cellulare



Meccanismo d'azione del metotrexato



MTX, metotrexato; RFC, carrier per i folati ridotti; MFR, recettore di membrana per i folati; MTX(G)_n: MTX poligluttammato; FPGS, folilpoligluttammato sintetasi; FPGH, folilpoligluttammato idrolasi; FH₂(G)_n, acido diidrofolicco poligluttammico; FH₄(G)_n, acido tetraidrofolicco poligluttammico; 10-CHO-FH₄, acido 10-formiltetraidrofolicco; DHFR, diidrofolicco reduttasi; 5,10-CH₂FH₄, acido 5,10-metilentetraidrofolicco; GARFT, glicinamide ribotide transferasi; AICARFT, aminoimidazolcarbossiammide; ribotide transferasi; TS, timidilato sintetasi; dTMP, acido timidilico; dUMP, acido uridilico; IMP, inosina monofosfato; GMP, guanosina monofosfato; AMP, adenosina monofosfato

METOTREXATO

FARMACOCINETICA

SOMMINISTRAZIONE	Orale: 2,5- 10 EV: 2,5-7,5 g/m ² (Alte dosi) Intratecale: 0,2-0,4 mg/kg (8-10 mg/m ² alla settimana)
ASSORBIMENTO	Dose dipendente
DISTRIBUZIONE	Legame proteico: 50% Solo ad alte dosi supera la BEE Emivita plasmatica: 10 ore
ELIMINAZIONE	<u>Renale</u> : 90% Fecale: 10%

RESISTENZA

- ⇒ 1 Diminuito ingresso intracellulare del farmaco
- ⇒ 2 Diminuita formazione di poligluttammato del Metotrexato
- ⇒ 3 Aumentata attività della *Diidrofolato reduttasi (DHR)*
- ⇒ 4 Diminuito legame del Metotrexato alla *Diidrofolato reduttasi (DHR)*

METOTREXATO

INDICAZIONI

⇒ **Leucemia linfoblatica acuta (mantenimento)**

Coriocarcinoma e Tumori trofoblastici

Carcinoma mammario (CMF)

Cr lingua, faringe. Testicolo

(in associazione con Clorambucil o Actinomicina D)

Carcinoma polmonare (alte dosi)

Osteosarcoma (alte dosi)

Tumori cerebrali (alte dosi)

Immunosoppressore

TOSSICITA'

Mucositi Stomatite, Ulcerazioni gastroenteriche

Epatotossicità Aumento transaminasi, Fibrosi

Mielotossicità Leucopenia, Piastrinopenia, Anemia

Infiltrati polmonari

Tossicità Cutanea Dermatite, Fotosensibilizzazione, Alopecia

Osteoporosi (Bambini)

NEFROTOSSICITÀ (ALTE DOSI)

PEMETREXED

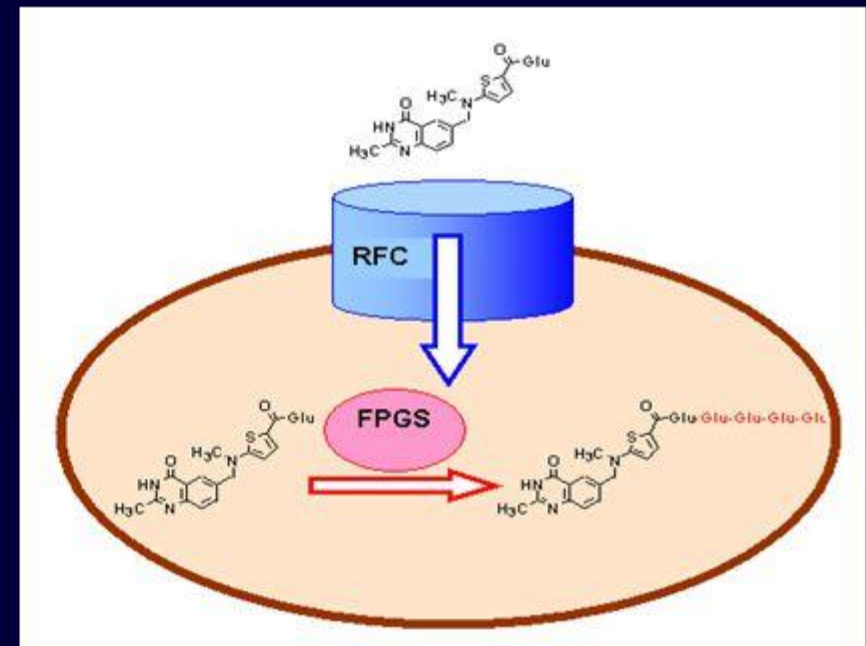
Alimta®

Analogo dell'acido folico

MECCANISMO D'AZIONE

- Entra nelle cellule attraverso il *carrier del folato ridotto* (RFC)
- Viene poligluttammato dalla *Folilpoli-gamma-gluttammato sintetasi* (FPGS)
- Inibisce 3 enzimi coinvolti nella sintesi delle purine e pirimidine

- Diidrofolato reduttasi (DHFR)
- Timidilato sintetasi (TS)
- Glicinamide Ribonucleotide Formil Transferasi (GARFT)



PEMETREXED

Alimta®

Analogo dell'acido folico

INDICAZIONI

⇒ **Trattamento del Mesotelioma pleurico maligno non resecabile**
(In associazione con Cisplatino)

⇒ **Trattamento del Carcinoma Polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo precedente chemioterapia**
(In monoterapia)

LEUCOVORINA

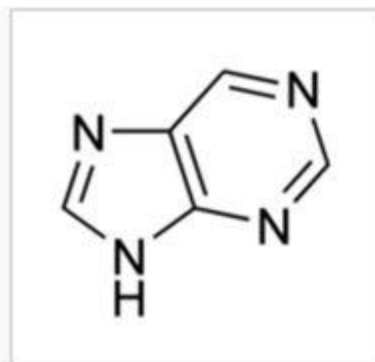


- IL SALE DI CALCIO DELL'ACIDO FOLINICO INIBISCE IL TRASPORTO ATTIVO DI MTX NELLE CELLULE.
- E' UN COMPOSTO PROTETTIVO, DI "SALVATAGGIO" PER LE CELLULE NON TUMORALI.

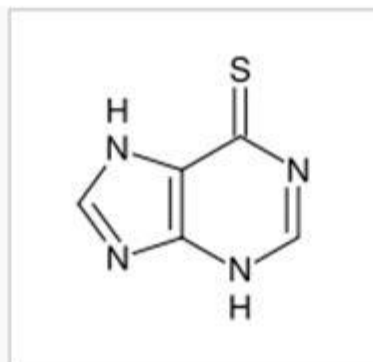
Analoghi delle Purine

Appartengono a questa categoria:

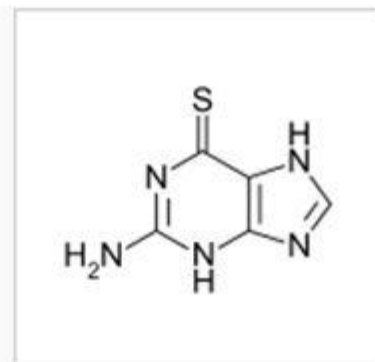
- 1) **Azatioprina** è la principale di questa classe. E' largamente utilizzata come **immunosoppressivo nei trapianti d'organo** prevenendo la moltiplicazione linfocitaria nella fase di induzione del sistema immunitario. Interferisce sia attraverso l'inibizione della risposta immunitaria mediata dai linfociti che da quella umorale . E' metabolizzata in 6-mercaptopurina che agisce come analogo delle purine ed inibitore della sintesi del DNA. E' usata in caso di autoimmunità
- 2) **Mercaptopurina**
- 3) **Tioguanina** è usata nelle leucemie acute
- 4) **Fludarabina** inibisce la DNA polimerasi, la DNA primasi e ligasi I ed è fase specifica.



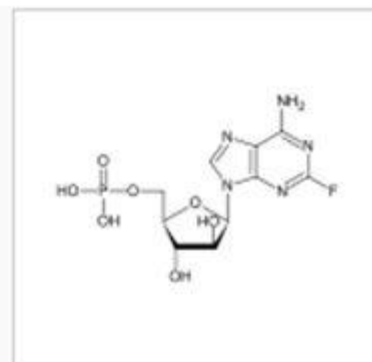
Purine



Mercaptopurine



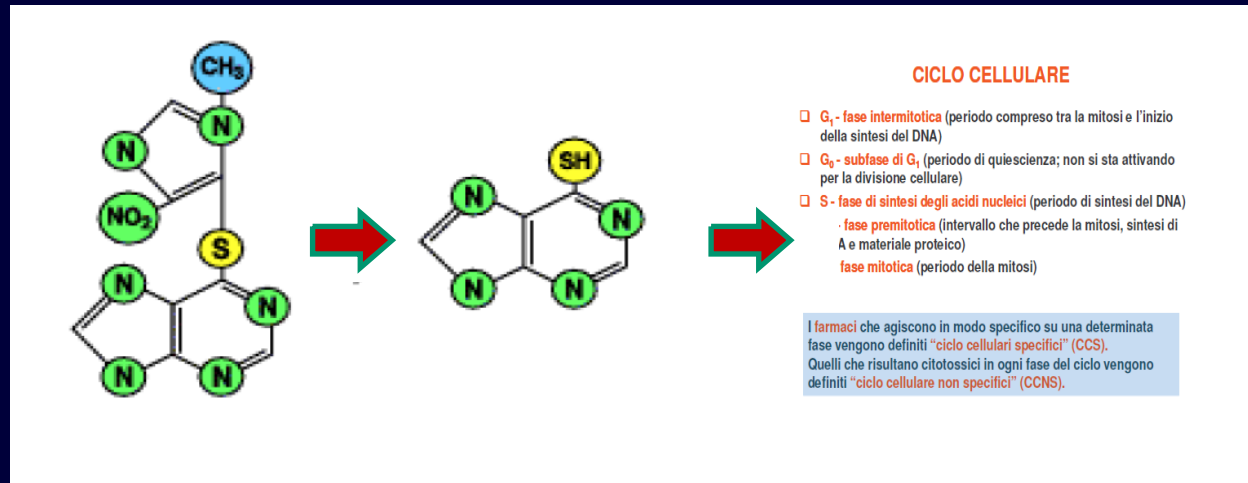
Tioguanine



Fludarabine

AZATIOPRINA

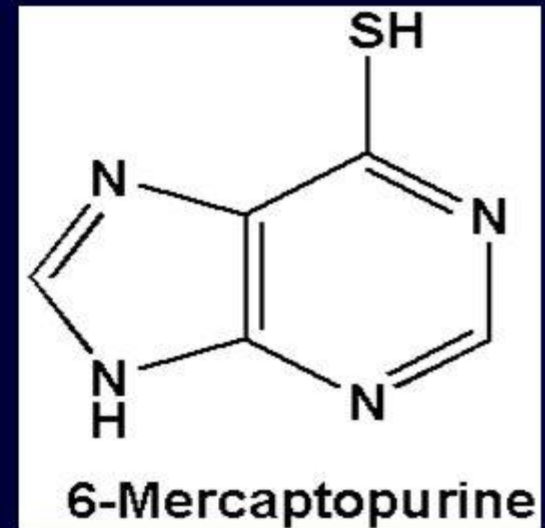
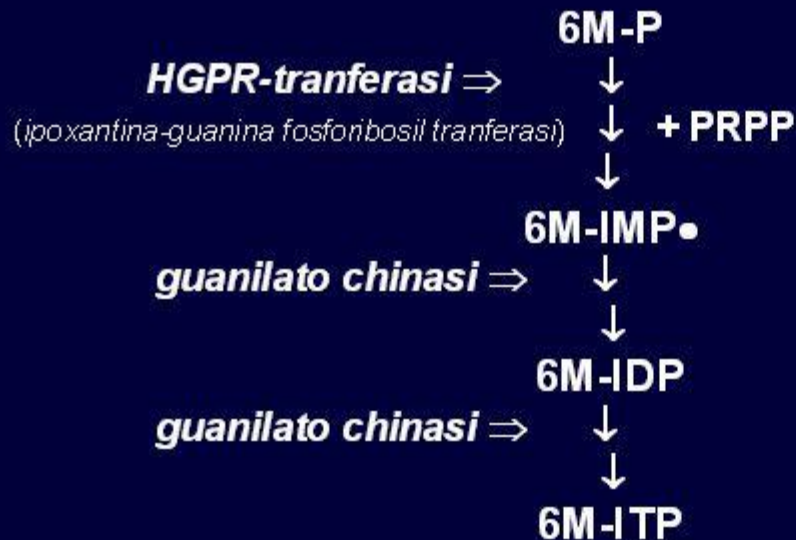
E' un **ANTIMETABOLITA PURINICO**, derivato imidazolico della 6-mercaptopurina



In seguito ad esposizione con nucleofili (es.: glutatione), l'azatioprina viene trasformata in 6-MP. Questa a sua volta è convertita in un **FALSO NUCLEOSIDE** come l'**ACIDO 6-TIOINOSINICO**, che trasformato in 6-tio-GMP e poi in 6-tio-GTP viene incorporato nel DNA. Il metabolita fraudolento nella catena nascente determina quindi la citotossicità.

6- MERCAPTOPURINA

MECCANISMO D'AZIONE



- **Inibizione della Ribosilamina 5-fosfato sintetasi**
(Inibizione della sintesi di Ribosilamina 5-fosfato).
- **Inibizione dell' IMP-deidrogenasi**
(Inibizione della sintesi di xantilato, GMP).
- **Inibizione della Succinil-Adenosin Monofosfato sintetasi**
(Inibita conversione dell'IMP a SAMP e del SAMP a AMP).

6- MERCAPTOPURINA

FARMACOCINETICA

Somministrazione orale: 2,5 mg/kg/die

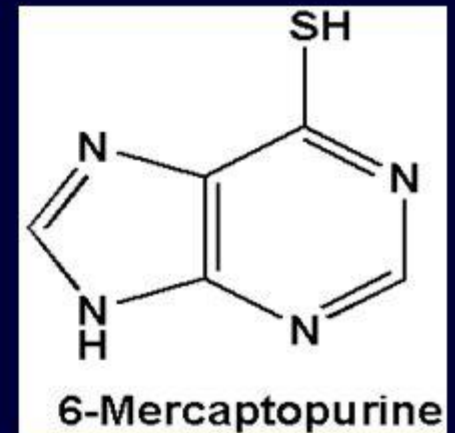
Assorbimento Biodisponibilità orale: 37%

Distribuzione Legame proteico.: 30%
Vd : 0,9 L/kg
Emivita plasmatica: 90 min

Metabolismo Epatico:

- Metilazione del gruppo SH (*tiopurina metiltransferasi*).
- Ossidazione ad acido 6-tiourico(*xantino-ossidasi*).

Eliminazione Renale:6-Metil-mercaptopurina;
Acido 6-tiourico



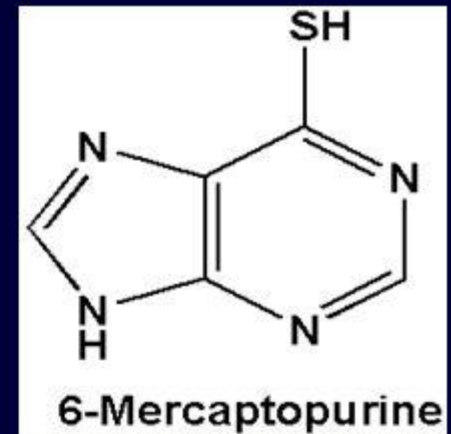
6- MERCAPTOPURINA

INDICAZIONI

Leucemia linfatica acuta
(in associazione con methotrexato)

POSOLOGIA

- 2,5 mg/Kg/die Os
 - 100-200 mg/die Os → 50 - 100 mg/die Os
 - 100mg/m²/die Os
- (Dosi ridotte del 25% se associato ad allopurinolo)



TOSSICITA'

Mielodepressione

Stomatite

Nausea e Vomito

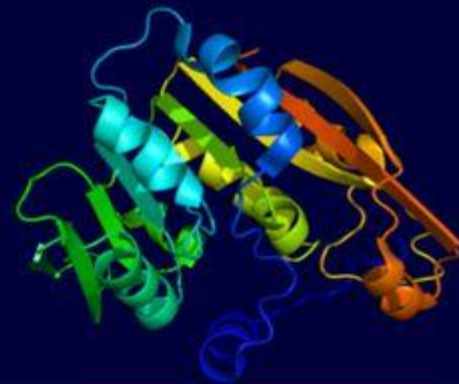
Iperuricemia

Epatotossicità

(ittero)

TIOPURINA METILTRANSFERASI

Azatioprina, 6-MP, e tioguanina sono metabolizzate in parte dalle **tiopurine metiltransferasi (TPMT)**.



○ POLIMORFISMI DEL GENE TIOPURINA METILTRANSFERASI (TPMT)

Circa il 3-14% dei pazienti sono **eterozigoti** e presentano un allele *TPMT* efficace (*1) associato ad una variante allelica non funzionale (*2, *3A, *3B, *3C, or *4).

In questi soggetti il grado di mielosoppressione è notevolmente più accentuato e la dose iniziale dovrebbe essere ridotta rispetto alle dosi usualmente utilizzate (fino al 30%).

La prevalenza degli individui **omozigoti** per varianti non funzionali del genotipo TPMT è bassa (circa 1 su 178/3.3736 pazienti). Tuttavia in questi pazienti la mielosoppressione può essere estremamente severa e comportare l'insorgenza di complicanze gravi e anche fatali come la sepsi.

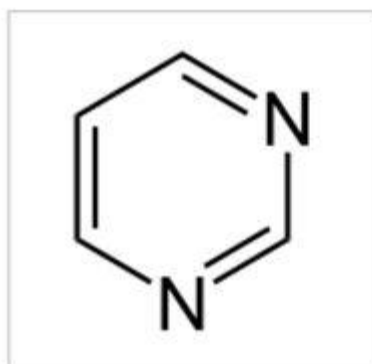
Analoghi delle Pirimidine

Appartengono a questa categoria:

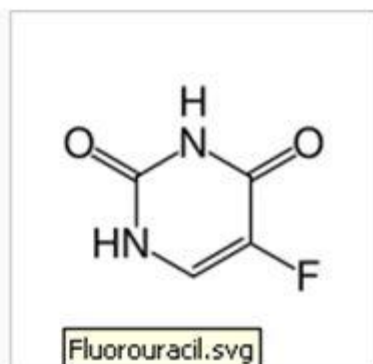
1) [5-fluorouracil](#) inibisce la timidilato sintetasi inibendo la metilazione dell'acido desossiridilico ad acido timidilico e quindi interferendo con la sintesi di DNA.

2) [Floxuridine](#)

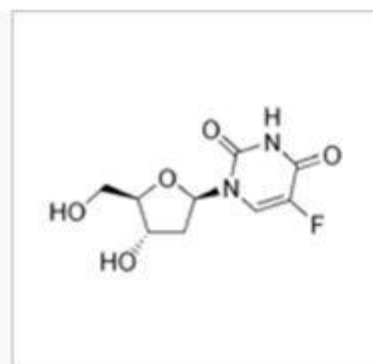
3) [Cytosine arabinoside](#)



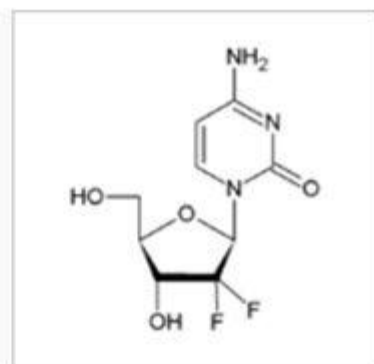
Pyrimidine



Fluorouracil

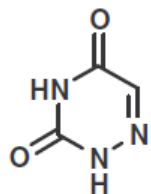


Floxuridine

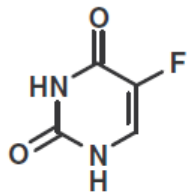


Gemcitabine

ANALOGHI delle PIRIMIDINE

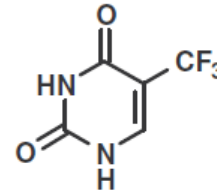


6-Azauracile



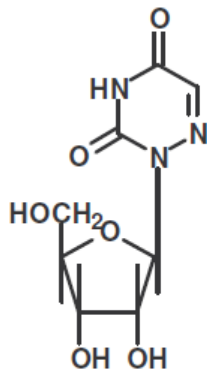
5-Fluorouracile (5-FU)

*Adenocarcinomi
Topico nel cancro
della pelle*



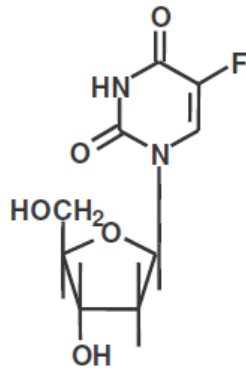
Trifluorotimina

Herpes



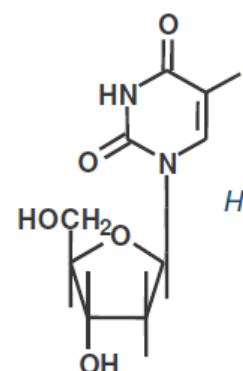
6-Azauridina (AZUR)

Antileucemico



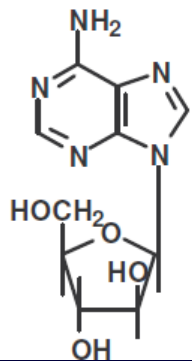
Flossiuridina (FUDR)

*Herpes S.
(in vitro)*



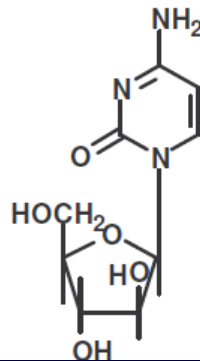
Idossuridina (IUDR)

*Herpes S. e Varicella
(topico)*



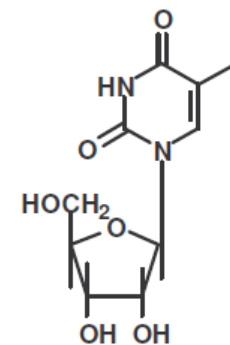
Vidarabina (ARA-A)

Herpes e Varicella



Citarabina (ARA-C)

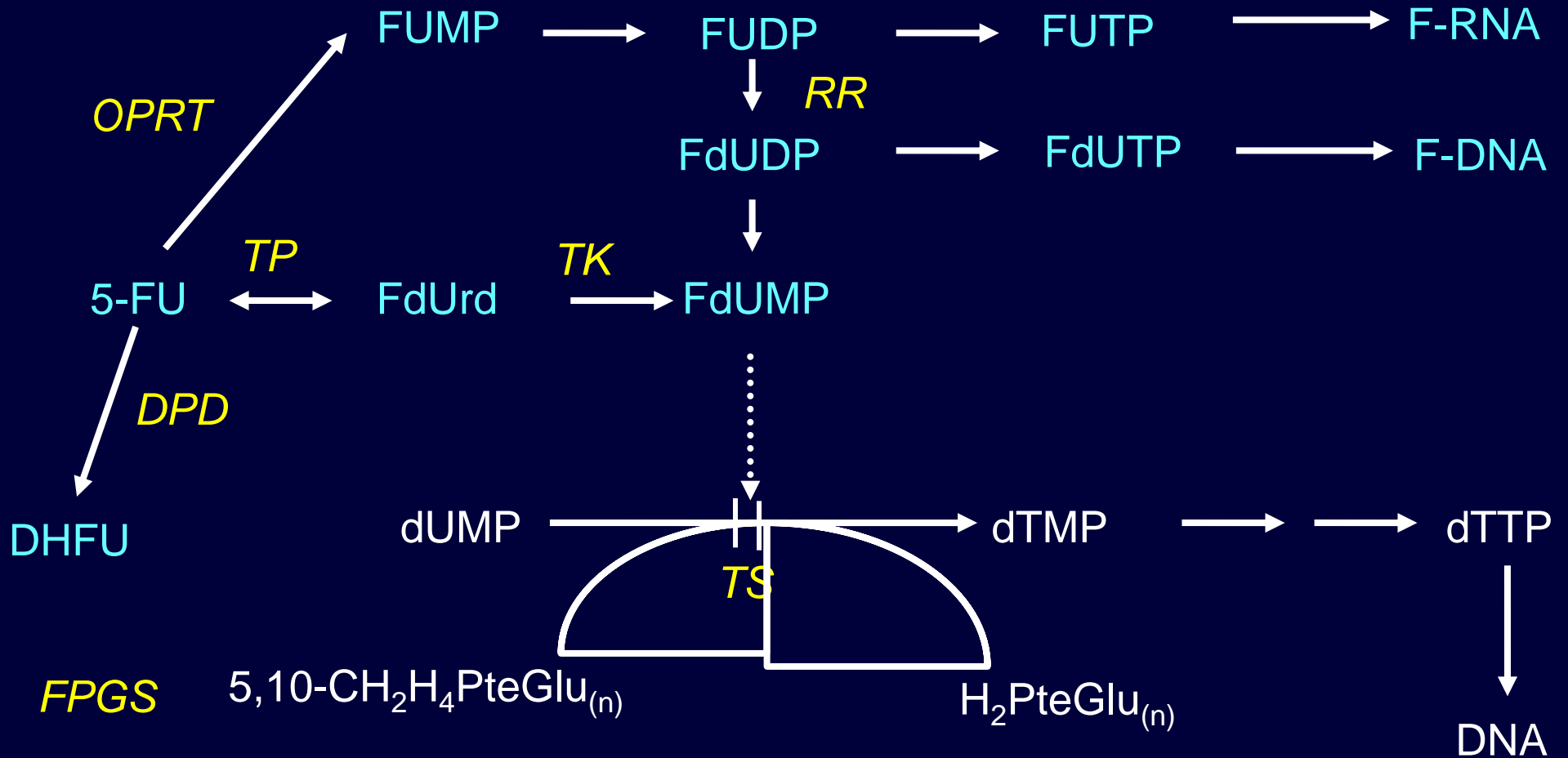
*Antitumorale e
Antivirale
Herpes e Varicella
(in vivo)*



Iodouridina

Inattivo

Metabolismo e meccanismo d'azione del fluorouracile



DHFU, diidrofluorouracile; FUMP, fluorouridina monofosfato; FUDP, fluorouridina difosfato; FUTP, fluorouridina trifosfato; FdUDP, fluorodesossiuridina difosfato; FdUTP, fluorodesossiuridina trifosfato; FdUrd, fluorodesossiuridina; FdUMP, fluorodesossiuridina monofosfato; dUMP, acido uridilico; dTMP, acido timidilico; dTTP, deossitimidina trifosfato; 5, 10-CH₂H₄PteGlu_(n), coenzima 5,10-metilentetraidrofólico; H₂PteGlu_(n), acido diidrofólico; OPRT, orotato fosforibosiltransferasi; TP, timidina fosforilasi; FPGS, folilpoligluttammato sintetasi; DPD, diidropirimidina deidrogenasi; TK, timidina chinasi; RR, ribonucleotide reductasi; TS, timidilato sintasi.

5- FLUOROURACILE

INDICAZIONI

Cr. Mammella (CMF)

CR. ovaio (+cisplatino)

Cr. testa e collo (+cisplatino)

Cr. apparato gastro-enterico Cr.colon-retto (+leucoverin)

Lesioni precancerose cutanee (applicazione topica)

TOSSICITA'

- NAUSEA, anoressia
- MUCOSITI Stomatite, diarrea, ulcerazioni intestinali, shock, morte
 - MIELOSOPPRESSIONE leucopenia, trombocitopenia
Alopecia
- TOSSICITÀ NEUROLOGICA (sindrome cerebellare, mielopatia)
- TOSSICITÀ CARDIACA (ischemia miocardica, dolore toracico)

INIBITORI DEI MICROTUBULI

- ***INIBITORI DELLA POLIMERIZZAZIONE***

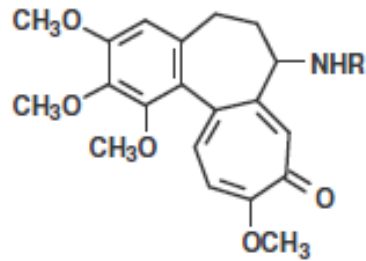
ALCALOIDI DELLA VINCA COLCHICINA GRISEOFULVINA

- ***INIBITORI DELLA DEPOLIMERIZZAZIONE***

TASSANI (PACLITAXEL, DOCETAXEL) EPOTILONI

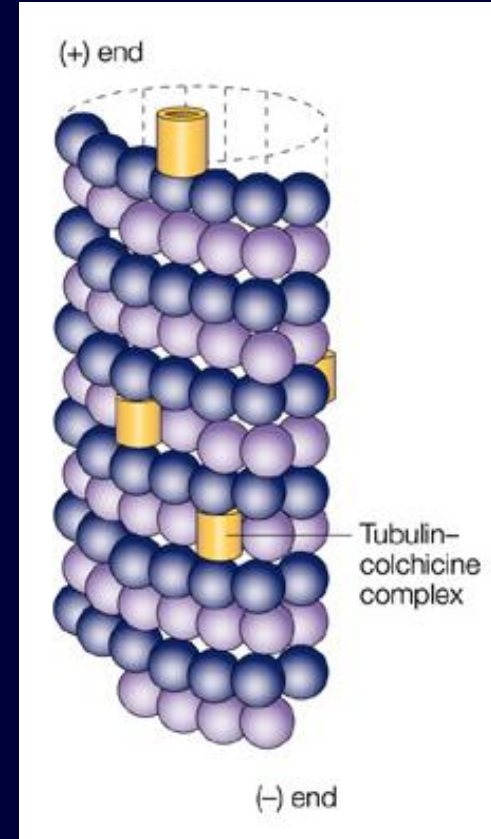


COLCHICINA

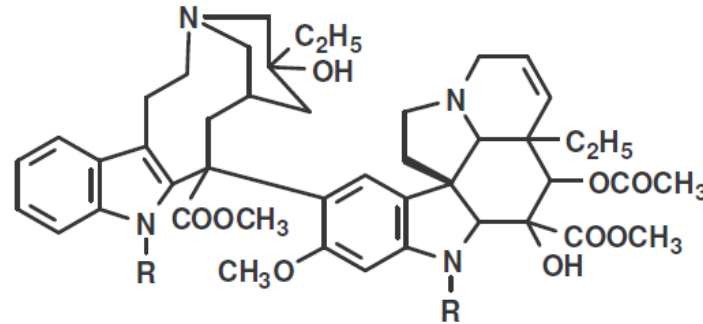
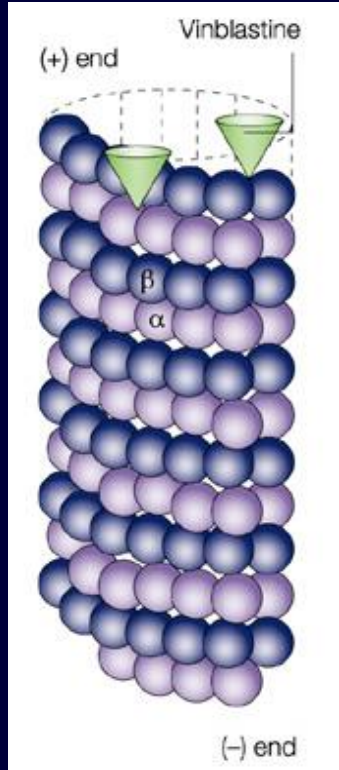


R = CH₃CO - **Colchicina**
R = H - **Desaceticolchicina**
R = CH₃ - **Demecolcina (antileucemico)**

Colchicina, un tempo usata come uricosurico e antigottoso (tossica)

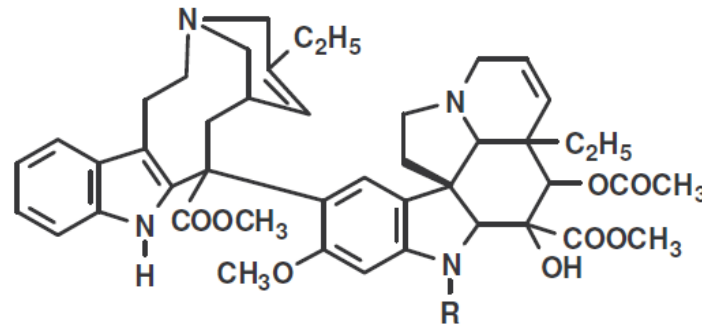


ALCALOIDI della VINCA



R = CH₃- **Vinblastina**
(nel linfogranuloma maligno)

R = CHO- **Vincristina**
(nella leucemia)



Vinorelbina (*Navelbine*)

MECCANISMO D'AZIONE

Bloccano la mitosi con arresto in metafase. Si legano direttamente alla tubulina e causano depolimerizzazione del fuso mitotico. L'impossibilità a segregare correttamente i cromosomi comporta morte cellulare

ALCALOIDI della VINCA

TOSSICITA'

In aggiunta al ruolo chiave nella formazione del fuso mitotico, i microtubuli sono coinvolti in funzioni cellulari quali:

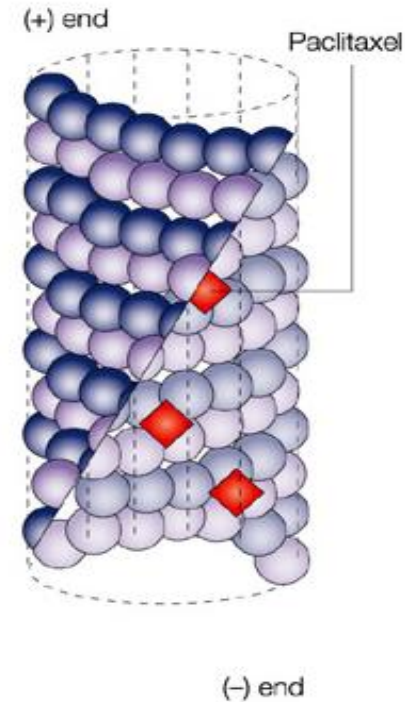
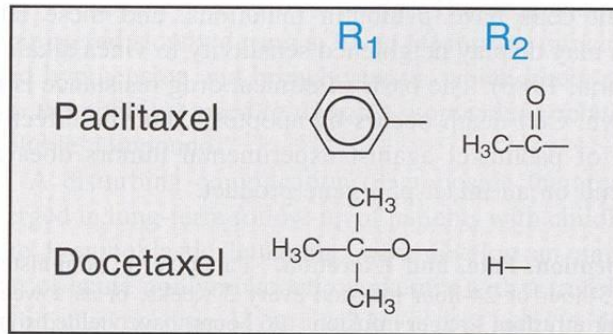
- Movimento
- Fagocitosi
- Trasporto assonale

Tra gli effetti indesiderati più caratteristici degli questi farmaci si riportano quelli legati alla **NEUROTOSSICITÀ**, probabilmente derivati dal deterioramento di queste funzioni

NEUROTOSSICITA' PERIFERICA

- insensibilità e formicolio alle estremità
 - perdita dei riflessi tendinei
 - debolezza agli arti inferiori

TASSANI

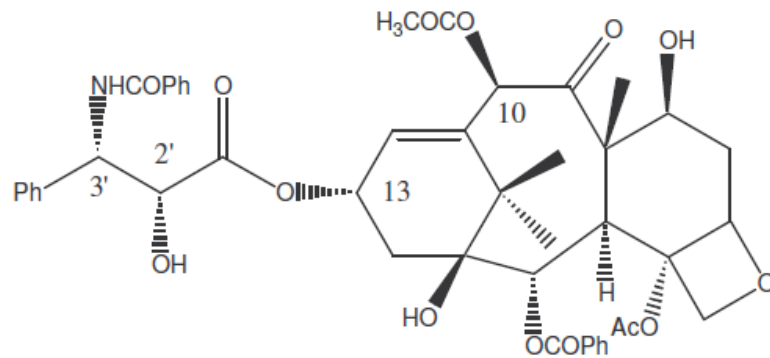
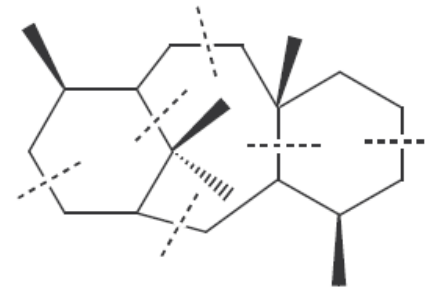
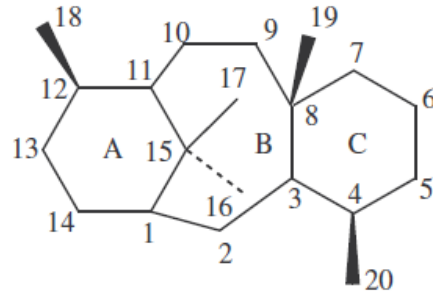


MECCANISMO D'AZIONE

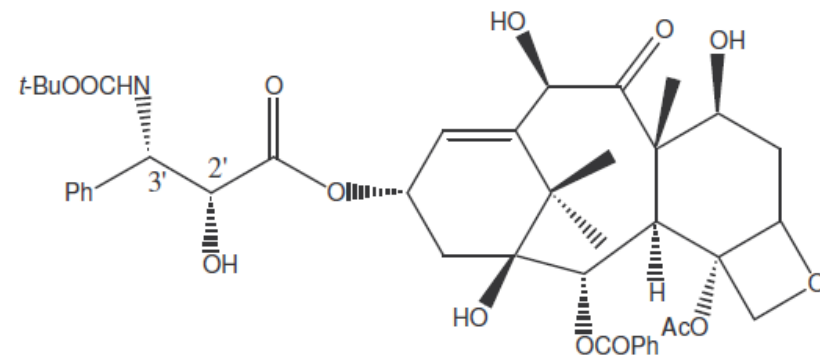
Bloccano la mitosi con arresto in metafase. Si legano direttamente alla tubulina ma anziché indurre depolimerizzazione modificano la disposizione spaziale dei microtubuli (paralleli)

TASSANI

Scheletro dei tassani : Triciclo (9.3.1.0^{3,8}) pentadecano



TAXOL® (paclitaxel)



TAXOTERE® (docetaxel)

Utilizzati nel trattamento del tumore ovarico, della mammella e del polmone.

Il docetaxel è più potente e più citotossico

ALTRI FARMACI

L'ASPARAGINA è un indispensabile fattore di crescita. In alcuni tipi di cellule tumorali (leucemiche) manca l'enzima asparagina-sintetasi.

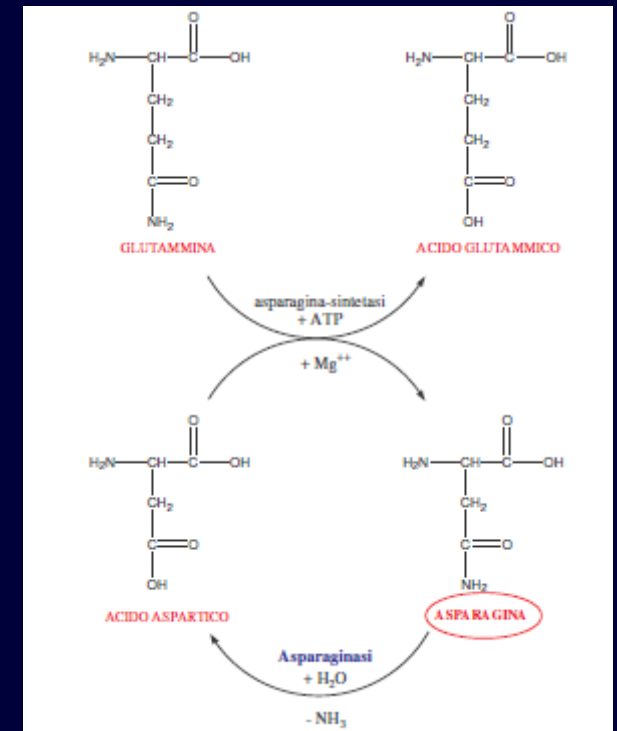
L-ASPARAGINASI

Deriva da due principali fonti:

- E. Coli
- E. Chrysantemi
- Ha un elevato PM, si distribuisce preferenzialmente nel comparto vascolare e non penetra nel SNC.
- Utilizzata soprattutto per il trattamento delle ALL infantili

EFFETTI INDESIDERATI

- **REAZIONI ALLERGICHE** relative soprattutto alla comparsa di Ab
- **ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE** sia in senso pro-trombotico che emorragico



IPOTESI DI GOLDIE E COLMAN:

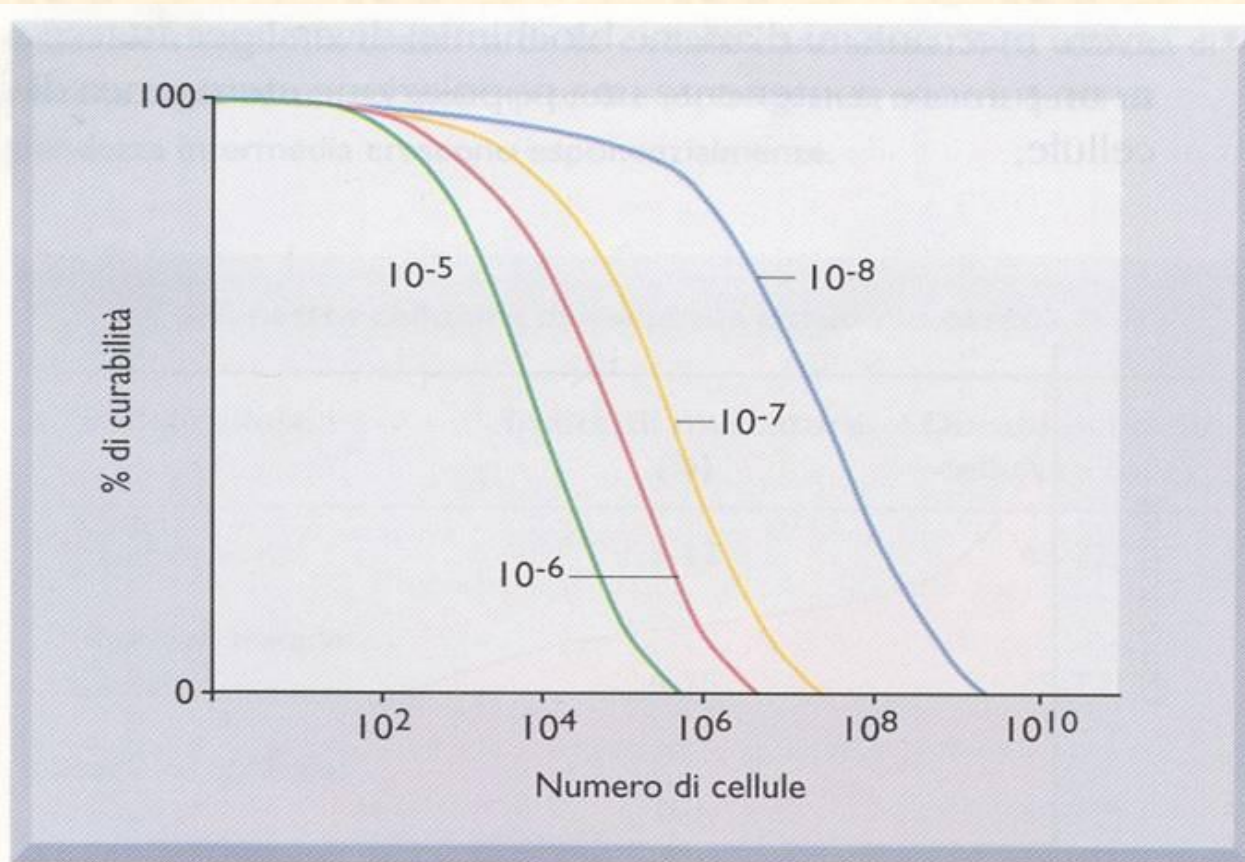
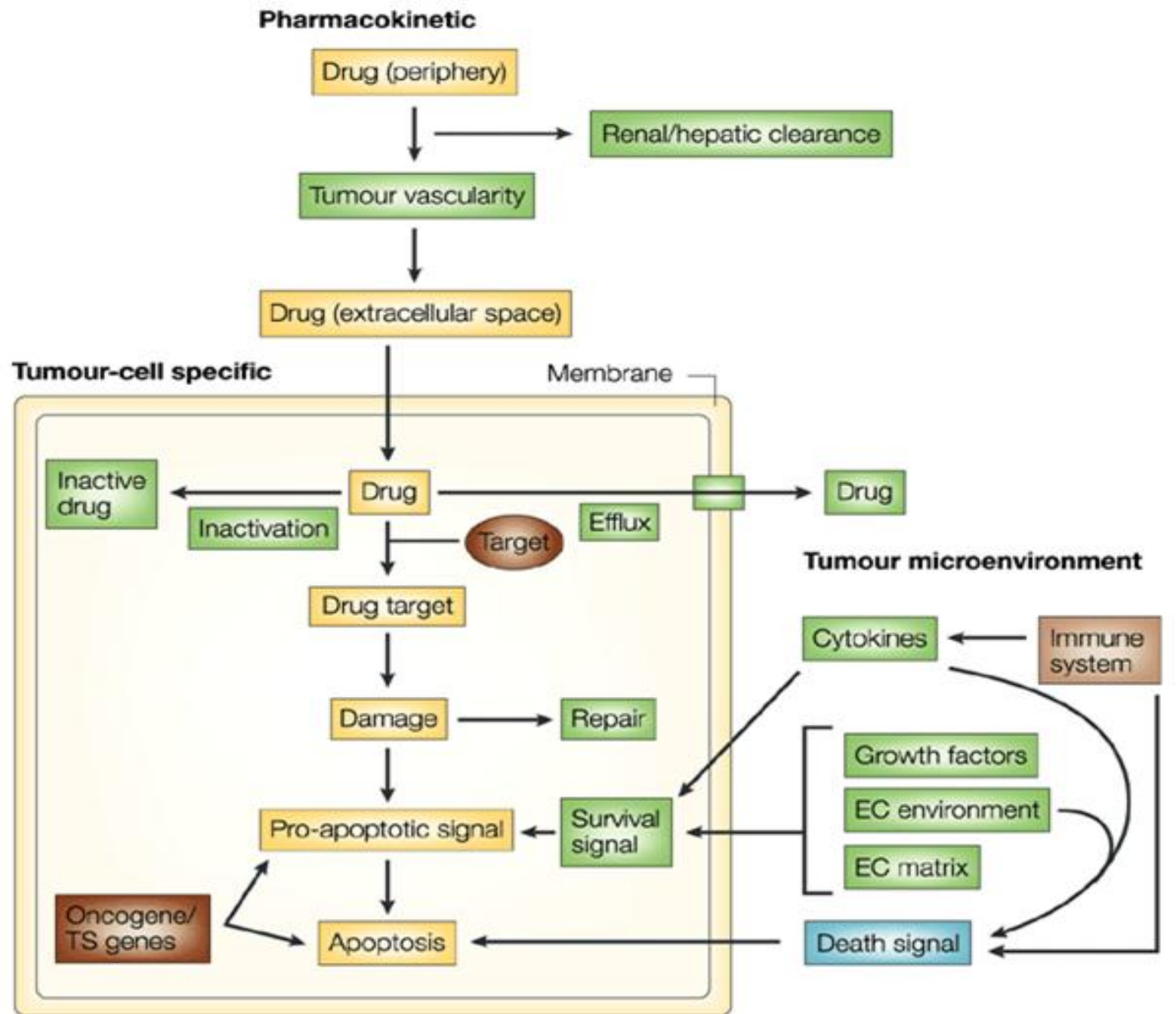
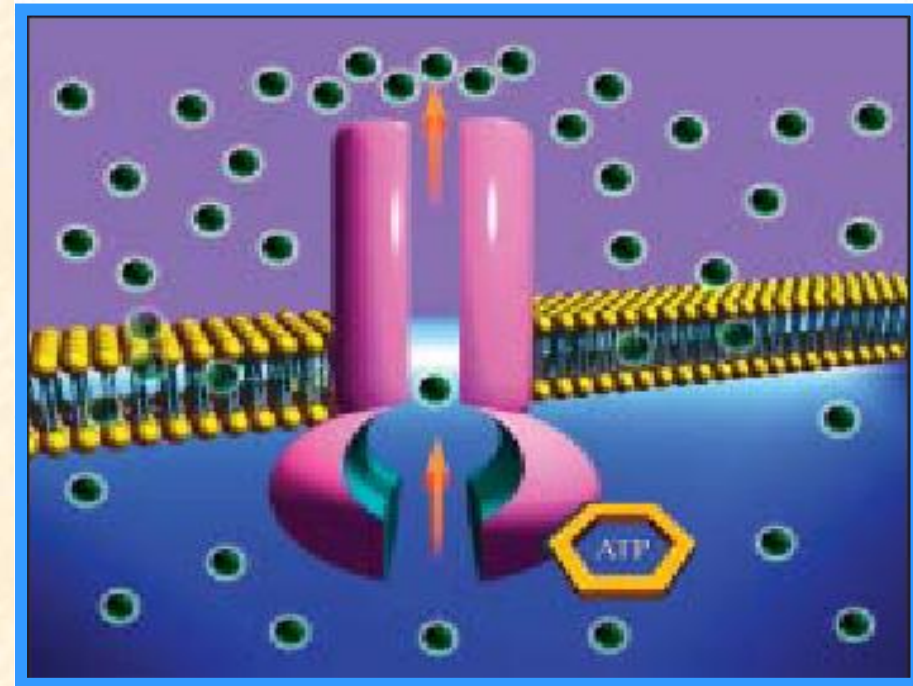
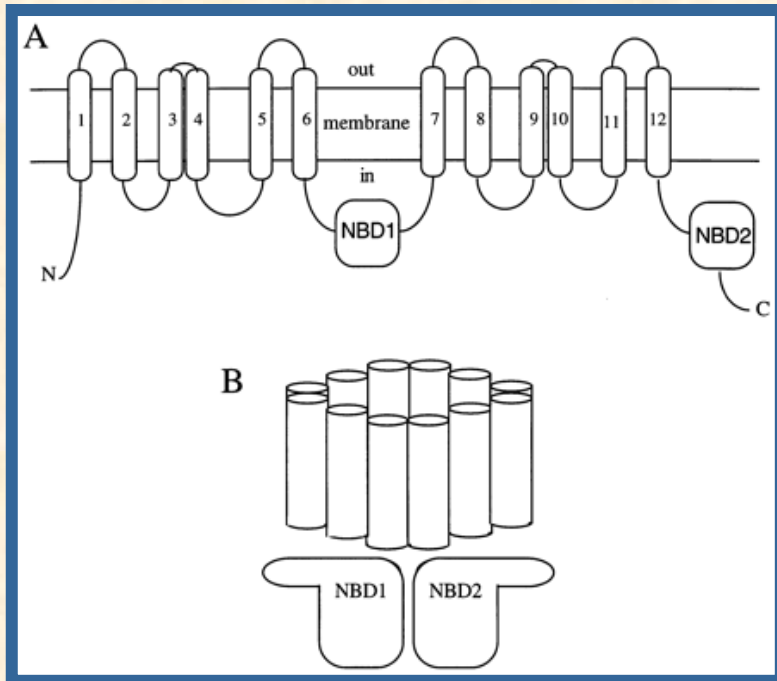


Fig.28.9 Ipotesi di Goldie-Coldman. Per una velocità intrinseca di mutazione di resistenza al farmaco, le probabilità di insuccesso del farmaco (incurabilità) aumentano con la grandezza del tumore (10^{-5} fino a 10^{-8} indica tasso di mutazione per divisione cellulare, cioè 10^{-5} significa una mutazione ogni 100 000 divisioni).



ABC *TRANSPORTERS*
E RESISTENZA

STRUTTURA DELLA P-GLICOPROTEINA



SUBSTRATI DELLA P-gp

Antracicline

Tassani

Epipodofillotossine

Alcaloidi della *Vinca*

Mitoxantrone

Actinomicina D

INIBITORI DELLA P-gp

I generazione

Verapamil

Chinidina

Chinina

Ciclosporina A

II generazione

Valspodar

Biricodar

PROBLEMI LEGATI ALL'USO DI INIBITORI DI I GENERAZIONE

A

Scarsa affinità per P-gp



TOSSICITÀ INACCETTABILE

B

INTERAZIONI
FARMACOCINETICHE
IMPREVEDIBILI

PROBLEMI LEGATI ALL'USO DEGLI INIBITORI DI II GENERAZIONE

A

Substrati per CYP3A4



INTERAZIONI
FARMACOCINETICHE
IMPREVEDIBILI

B

Scarsa selettività per
P-gp vs. MRP1



↑ TOSSICITÀ
CHEMIOTERAPICI

INIBITORI DELLA P-gp

III generazione

Tariquidar

Zosuquidar

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

Terapia medica antitumorale con
FARMACI CHEMIOTERAPICI



in grado di interferire con la
REPLICAZIONE CELLULARE

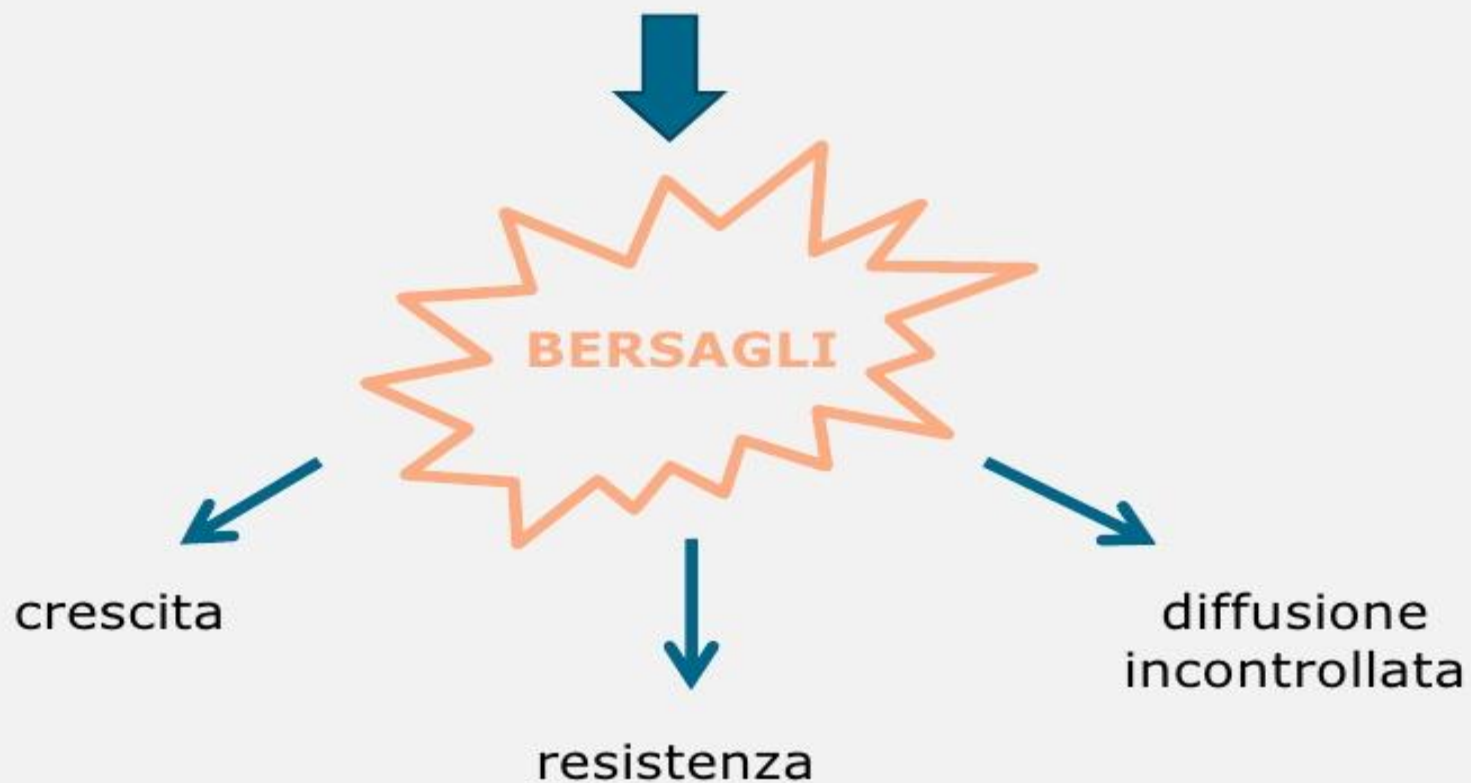
SI
CONTRO
CELLULE
TUMORALI

NO
CONTRO
TESSUTI
SANI

Progressi della
biologia cellulare e
molecolare hanno
identificato nuovi
bersagli terapeutici

TERAPIA TRADIZIONALE

CELLULA NEOPLASTICA



NUOVI BERSAGLI

Anticorpi monoclonali

- si fissano alle cellule tumorali danneggiandole ed esponendole all'attacco del sistema immunitario
- bloccano specifici recettori transmembrana
- veicolano farmaci chemioterapici o radioattivi

Inibitori di pathways che veicolano segnali per la crescita e proliferazione cellulare

Terapia genica

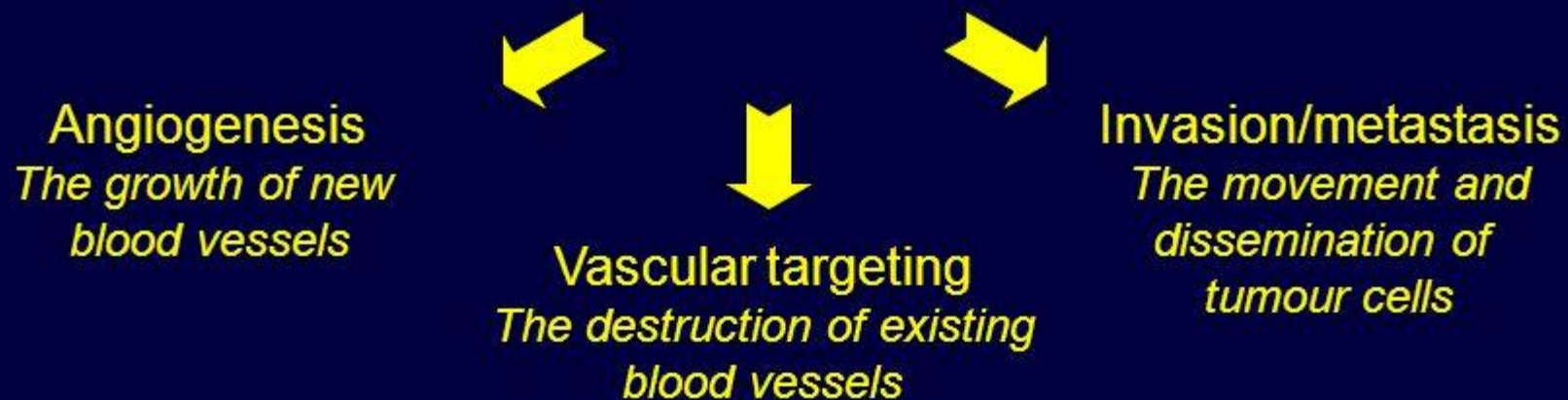
- blocca l'espressione di oncogeni / rimpiazza l'attività di geni soppressori mananti o difettosi
- aumenta la suscettibilità delle cellule tumorali al danno degli agenti antineoplastici convenzionali /riduce la suscettibilità al danno delle cellule dei tessuti sani permettendo un utilizzo di dosi maggiori di farmaco.

RAZIONALE PER LA TERAPIA BIOLOGICA DEI TUMORI

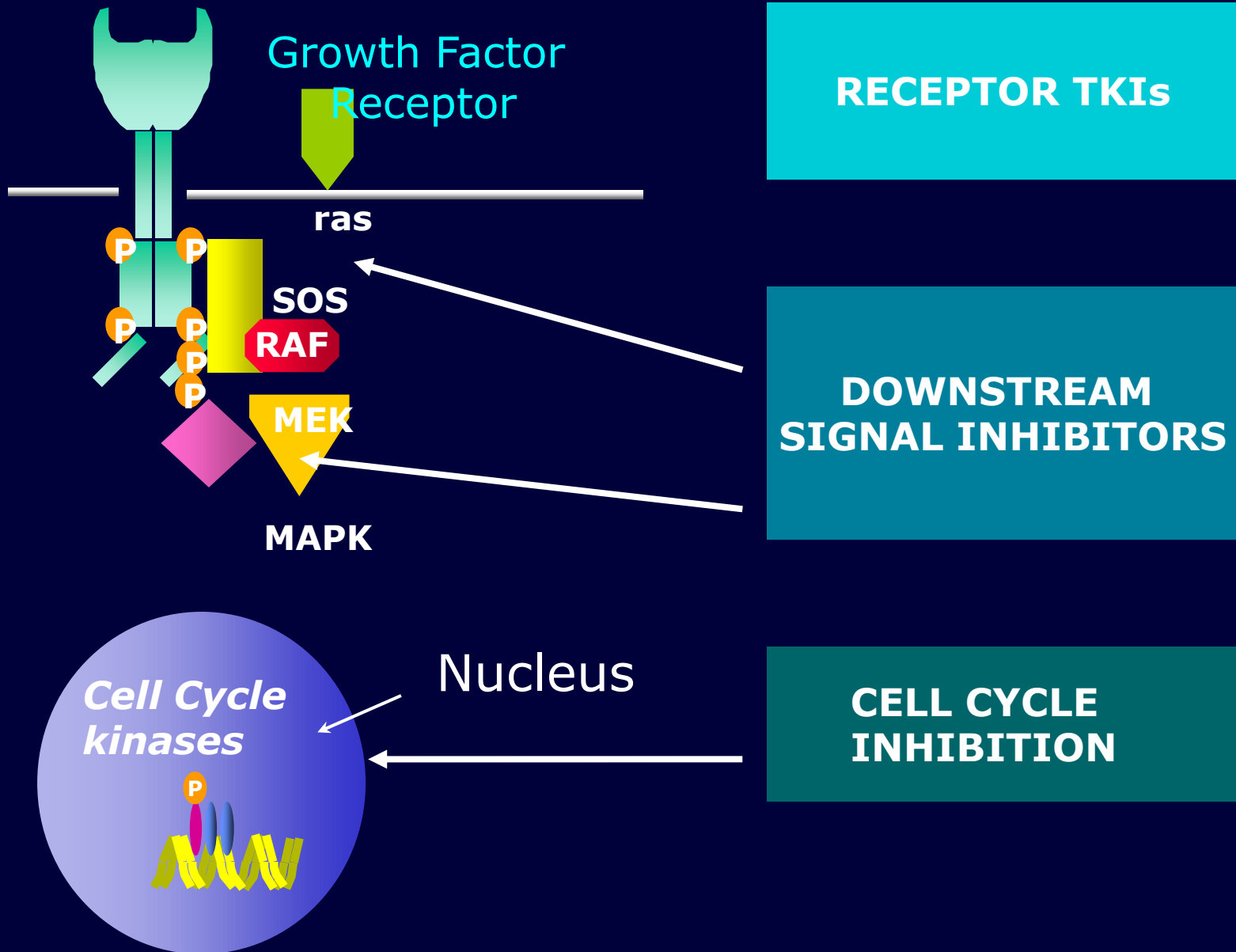
Tumour targets – processi biologici della neoplasia



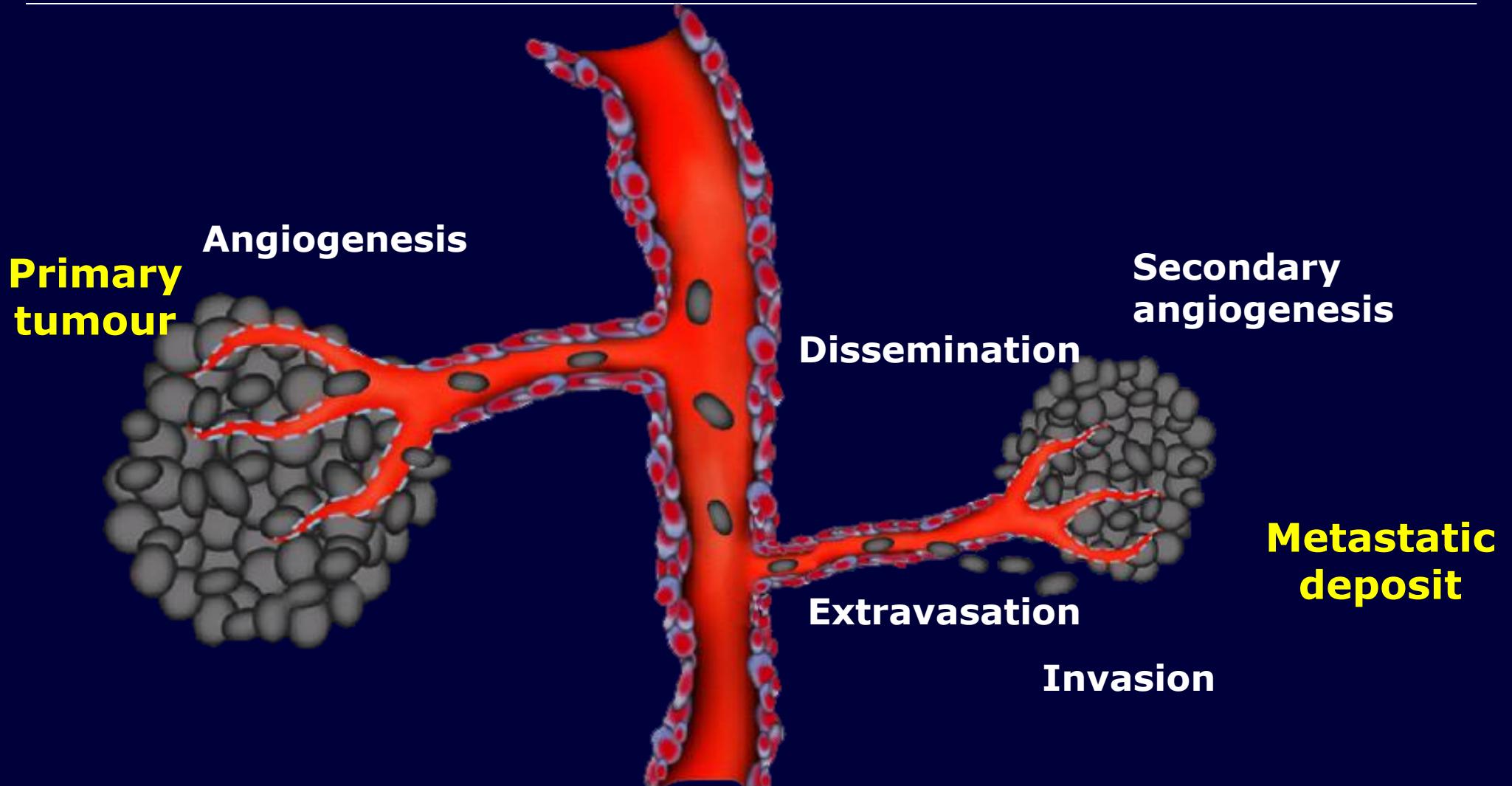
Host targets – processi biologici nell'ospite che facilitano la crescita o la diffusione della neoplasia



ANTIPROLIFERATIVE TARGETS — TUMOUR CELLS



HOST PHENOMENA: ANGIOGENESIS, INVASION AND METASTASIS



FARMACI BIOLOGICI

- **GLI “UMAB”**
- **Monoclonal antibodies:** proteine che si legano a recettore o altra molecola di segnale extracellulare
- **GLI “INIB”**
- **Tyrosine Kinase Inhibitors:** molecola che lega e inibisce attività enzimatiche intracellulari

FDA Approvals of Anti-Cancer Agents, November 2005—October 2006

Newly Approved Agents

Generic Name	Trade Name	Indication(s)	Date of Approval
Sorafenib tosylate	Nexavar (Onyx Pharmaceuticals Inc, Emeryville, CA)	Advanced renal cell carcinoma	12/20/2005
Lenalidomide	Revlimid (Celgene, Summit, NJ)	Transfusion-dependent anemia due to myelodysplastic syndromes (MDS)	12/27/2005
Sunitinib	Sutent (Pfizer Pharmaceuticals Group, New York, NY)	Gastrointestinal stromal tumors (GIST) and advanced renal cell carcinoma (RCC)	1/26/2006
Decitabine	Dacogen (SuperGen, Dublin, CA)	Myelodysplastic syndromes (MDS)	5/2/2006
Quadrivalent HPV recombinant vaccine	Gardasil (Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ)	Inoculation against human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) among females 9-26 years of age	6/8/2006
Dasatinib	Sprycel (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ)	Chronic myelogenous leukemia (CML)*	6/28/2006
Panitumumab	Vectibix (Amgen, Thousand Oaks, CA)	EGFR-expressing metastatic colorectal cancer	9/27/2006
Vorinostat	Zolinza (Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ)	Progressive or recurrent cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)	10/6/2006

Expanded Indications For Existing Agents

Generic Name	Trade Name	Indication(s)	Date of Approval
Erlotinib	Tarceva (Genentech, South San Francisco, CA)	First-line treatment of locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic cancer (in combination with gemcitabine)	11/2/2005
Rituximab	Rituxan (Genentech, South San Francisco, CA)	First-line treatment of diffuse large B-cell (DLBCL) non-Hodgkin lymphoma (in combination with chemotherapy)†	2/10/2006
Cetuximab	Erbix (ImClone Systems Inc, New York, NY)	Advanced, unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (in combination with radiation therapy)	3/1/2006
Thalidomide	Thalomid (Celgene, Summit, NJ)	Newly diagnosed multiple myeloma	5/25/2006
Topotecan hydrochloride	Hycamtin (GlaxoSmithKlein, Research Triangle Park, NC)	Late-stage cervical cancer (in combination with cisplatin)	6/14/2006
Bevacizumab	Avastin (Genentech, South San Francisco, CA)	Second-line therapy for metastatic colorectal cancer (in combination with chemotherapy)	6/20/2006
Lenalidomide	Revlimid (Celgene, Summit, NJ)	Multiple myeloma among patients who have received at least one prior therapy (in combination with dexamethasone)	6/29/2006
Gemcitabine hydrochloride	Gemzar (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN)	Recurrent ovarian cancer‡	7/14/2006
Pegaspargase	Oncaspar (Enzon Pharmaceuticals Inc, Bridgewater, NJ)	Acute lymphoblastic leukemia (ALL)§	7/24/2006
Bevacizumab	Avastin (Genentech, South San Francisco, CA)	Unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic, non-squamous, non-small-cell lung cancer (NSCLC) (in combination with chemotherapy)	10/11/2006
Docetaxel	Taxotere (sanofi-aventis, Bridgewater, NJ)	Inoperable, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)	10/17/2006

* Approved for use in adults with chronic, accelerated, or myeloid or lymphoid blast phase chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to prior therapy.

† Approved for use in the first-line treatment of patients with diffuse large B-cell, CD20-positive, non-Hodgkin lymphoma, in combination with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) or other anthracycline-based chemotherapy regimens. Rituxan was previously approved as a single agent for use in relapsed or refractory, low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell non-Hodgkin lymphoma.

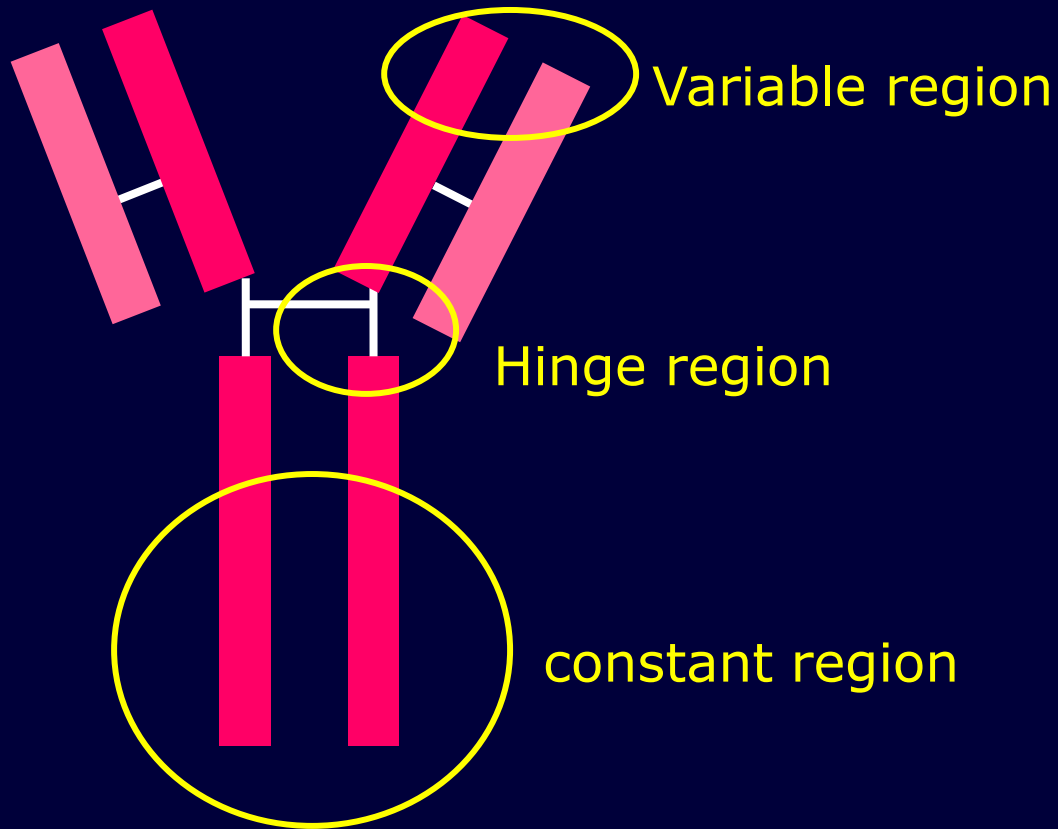
‡ Approved for advanced ovarian cancer that has relapsed at least six months after initial therapy.

§ FDA previously approved Oncaspar in 1994 only for patients with ALL unable to receive L-asparaginase due to allergy.

.... la comparsa degli
“inib” e degli
“umab” ...

The ABC's of antibodies

Antibody – highly specific protein made in response to foreign agents

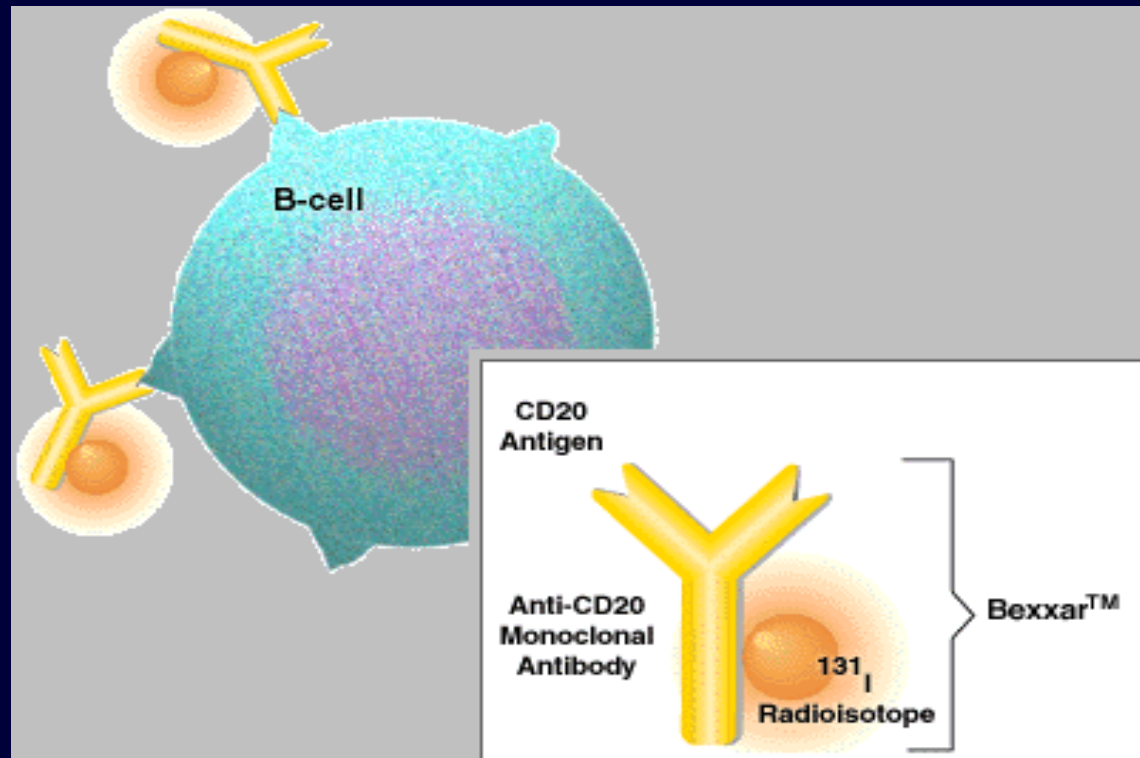


- 2 heavy chains
- 2 light chains
- Variable antigen-binding site – **“complementarity determining regions”**
- Fc constant region

ALCUNI ANTICORPI MONOCLONALI

CATEGORIE	NOME	MECCANISMO/TARGET	TIPO
ANTI- INFIAMMATORIO	INFLIXIMAB	Inibisce l' $\text{TNF-}\alpha$	chimerico
	ADALIMUMAB	Inibisce l' $\text{TNF-}\alpha$	umano
	ETANERCEPT	TNF receptore decoy	proteine di fusione
	BASILIXIMAB	Inibisce IL-2 sulle cellule T attivate	chimerico
	DACLIZUMAB	Inibisce IL-2 sulle cellule T attivate	umanizzato
	OMALIZUMAB	Inibisce le IgE umane	umanizzato
ANTI-CANCRO	GEMTUZUMAB	CD33 superficie cellulare delle cellule leucemiche	umanizzato
	ALEMTUZUMAB	CD52 delle linfociti T e linfociti B	umanizzato
	RITUXIMAB	CD20 sui linfociti B	chimerico
	TRASTUZUMAB	HER2/neu o (erbB2)	umanizzati
	NIMOTUZUMAB	EGFR inibitore	umanizzato
	CETUXIMAB	EGFR inibitore	chimerico
	BEVACIZUMAB	Inibisce VEGF	umanizzato
ALTRO	PALIVIZUMAB	Inibisce la proteina (F) di fusione del RSV	umanizzato
	ABCIXIMAB	Inibisce il recettore GpIIb/IIIa sulle piastrine	chimerico

ANTICORPI MONOCLONALI ANTINEOPLASTICI



→ NON CONIUGATI

→ CONIUGATI

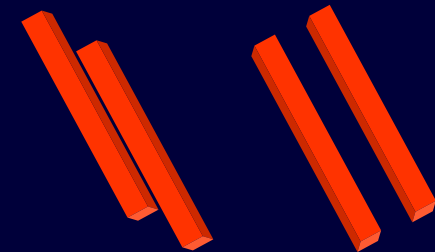
ANTICORPI MONOCLONALI CONIUGATI

(RADIOISOTOPI, TOSSINE, ENZIMI, CHELANTI)

La sostanza legata all'anticorpo è portata in alta concentrazione al sito del tumore.

Radioimmunotherapy (RAIT)

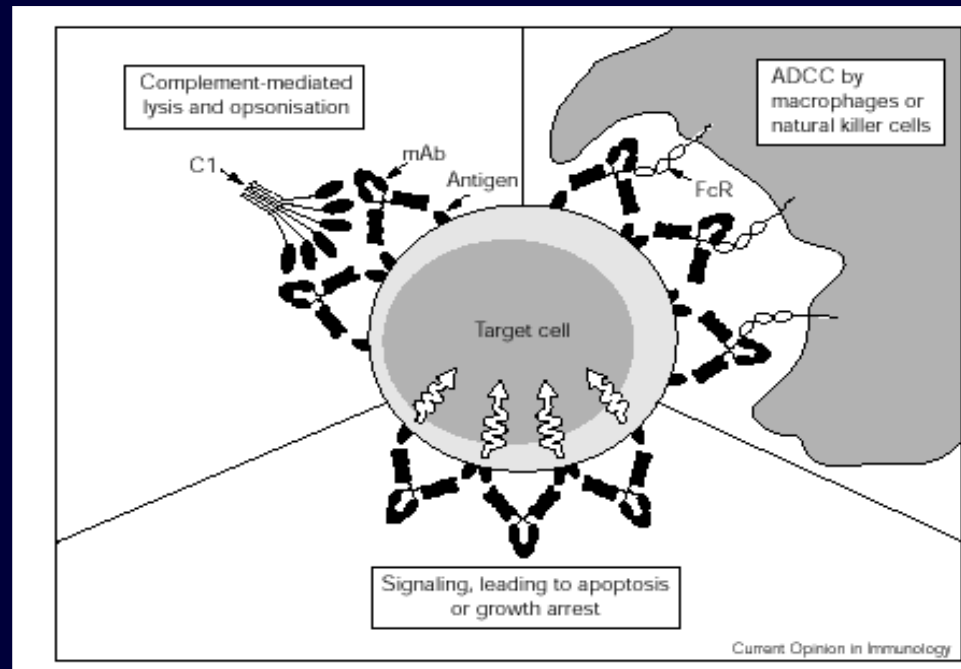
- Selective for antigen that does not shed
- Ideal antigen should be selectively expressed on malignant cells
 - radiation delivered preferentially to tumor
- Suitable radioisotope



Silverman et al (2004) Chinn et al (2003)

ANTICORPI MONOCLONALI NON CONIUGATI

Gli anticorpi non coniugati causano la morte delle cellule tumorali con i seguenti meccanismi:



- Reclutamento e attivazione di cellule effettrici attraverso citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente
- Citotossicità complemento dipendente
- Blocco dell'interazione ligando-recettore
- Induzione dell'apoptosi

ANTICORPI
MONOCLONALI

(→ bersaglio molecolare)

Rituximab (→ CD20)
Trastuzumab (→ HER2)
Alemtuzumab (→ CD52)
Cetuximab (→ EGFR)
Bevacizumab (→ VEGF)

Sorafenib (→ VEGFR/PDGFR/TKR/Raf)

INIBITORI TRASDUZIONE DEL
SEGNALE

(→ bersaglio molecolare)

Imatinib (→ bcr-abl/c-kit-, PDGF-TKs)
Gefitinib (→ EGFR-TK)
Erlotinib (→ EGFR-TK) Bortezomib
(→ proteasoma)

MONOCLONAL ANTIBODIES bind to antigens present preferentially or exclusively on tumor cells.

Ibritumomab and tositumomab deliver radioisotopes.

Rituximab and alemtuzumab induce cell lysis by activation of the host immune system.

Gemtuzumab delivers a cytotoxic molecule.

Bevacizumab, cetuximab, and trastuzumab bind to the extracellular domains of receptors involved in cell growth and proliferation, such as protein-tyrosine kinases.

Antigen

Signalling pathways

Receptor

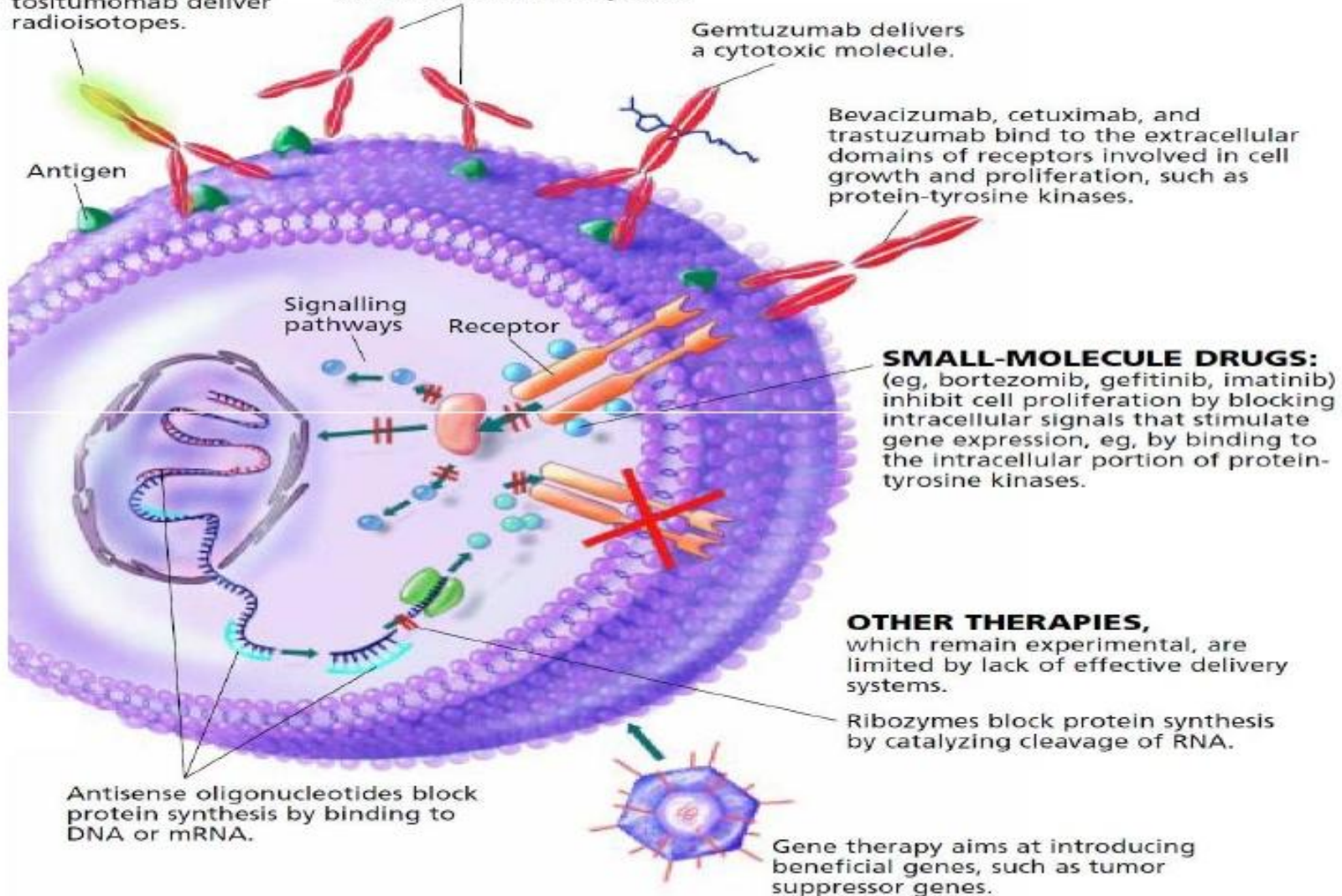
SMALL-MOLECULE DRUGS: (eg, bortezomib, gefitinib, imatinib) inhibit cell proliferation by blocking intracellular signals that stimulate gene expression, eg, by binding to the intracellular portion of protein-tyrosine kinases.

OTHER THERAPIES, which remain experimental, are limited by lack of effective delivery systems.

Ribozymes block protein synthesis by catalyzing cleavage of RNA.

Antisense oligonucleotides block protein synthesis by binding to DNA or mRNA.

Gene therapy aims at introducing beneficial genes, such as tumor suppressor genes.



NUOVA GENERAZIONE DI **AGENTI ANTITUMORALI**



NUOVI AGENTI

Alemtuzumab (Campath)

Mechanism: Humanized monoclonal antibody against CD52 antigen (expressed on lymphocytes)

Indications: B-cell chronic lymphocytic leukemia in patients for whom alkylating agents have failed

Toxicities: Myelosuppression

Bevacizumab (Avastin)

Mechanism: Humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor (VEGF)

Indications: First-line treatment for metastatic colorectal cancer

Toxicities: Hypertension, intestinal perforation (rare)

Bortezomib (Velcade)

Mechanism: Proteasome inhibitor

Indications: Multiple myeloma relapsed after two prior treatments

Toxicities: Gastrointestinal symptoms, fatigue, thrombocytopenia, and sensory neuropathy

Cetuximab (Erbix)

Mechanism: Chimeric monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor (EGFR)

Indications: EGFR-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal carcinoma

Toxicities: Acneiform rash, folliculitis, hypersensitivity reactions

Gefitinib (Iressa)

Mechanism: Tyrosine kinase inhibitor

Indications: Third-line treatment of non-small cell lung cancer

Toxicities: Diarrhea, nausea, rash, pulmonary toxicity

Gemtuzumab (Myelotarg)

Mechanism: Cytotoxic antibiotic calicheamicin linked to a humanized monoclonal antibody against CD33 antigen (expressed on myeloid cells)

Indications: CD33-positive acute myeloid leukemia in patients older than 60 years who are not candidates for cytotoxic therapy

Toxicities: Myelosuppression

Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)

Mechanism: Radioisotope yttrium linked to a murine monoclonal antibody against CD20 antigen (expressed on mature B cells)

Indications: Low-grade and follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma refractory to rituximab

Toxicities: Neutropenia, thrombocytopenia

Imatinib (Gleevec)

Mechanism: Inhibitor of Bcr-Abl and c-kit tyrosine kinases

Indications: Chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors

Toxicities: Nausea, diarrhea, myalgia, edema

Rituximab (Rituxan)

Mechanism: Chimeric monoclonal antibody against CD20 antigen (expressed on mature B cells)

Indications: Refractory low-grade and follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma

Toxicities: Infusion-related symptoms: fever, chills, nausea, urticaria

Tositumomab (Bexxar)

Mechanism: Radioisotope iodine 131 linked to a chimeric monoclonal antibody against CD20 antigen

Indications: Follicular non-Hodgkin lymphoma, with or without transformation, that has relapsed after chemotherapy and is refractory to rituximab

Toxicities: Myelosuppression

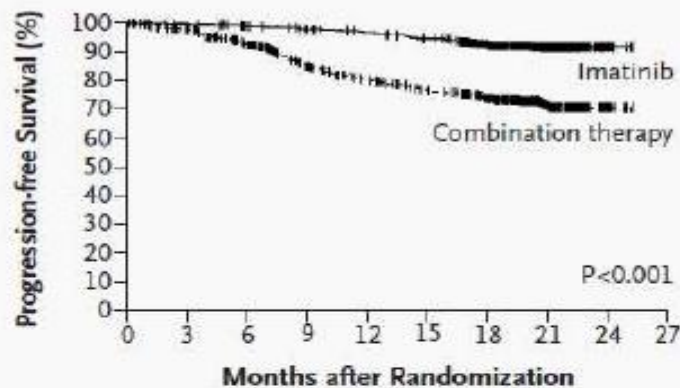
Trastuzumab (Herceptin)

Mechanism: Humanized monoclonal antibody against HER2

Indications: Metastatic breast cancer expressing HER2

Toxicities: Cardiotoxicity

ESEMPI DI FARMACI APPROVATI

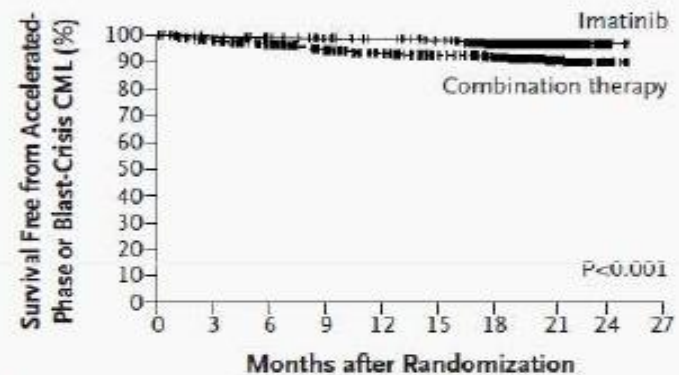


No. of Events

Imatinib	2	7	12	18	29	41	42	42
Combination therapy	12	38	73	94	108	119	125	125

No. at Risk

Imatinib	543	530	518	505	487	392	162	7
Combination therapy	498	442	376	334	302	255	99	7



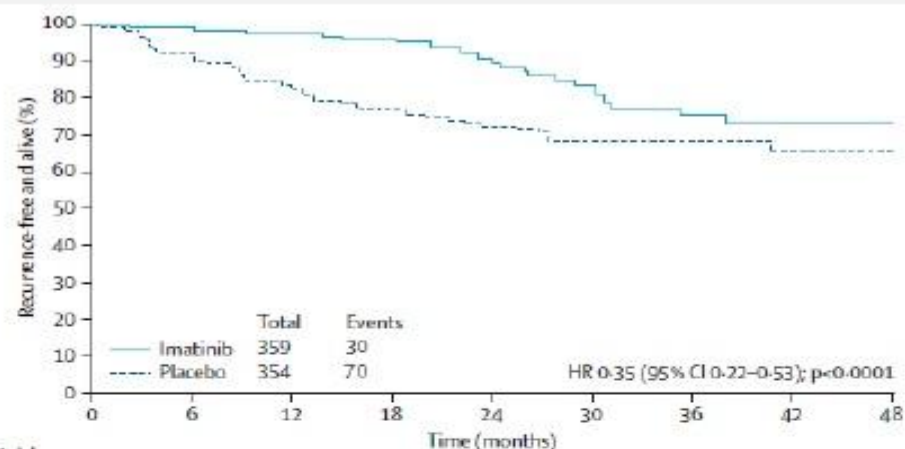
No. of Events

Imatinib	2	5	7	8	11	17	17	17
Combination therapy	11	19	28	33	36	39	41	42

No. at Risk

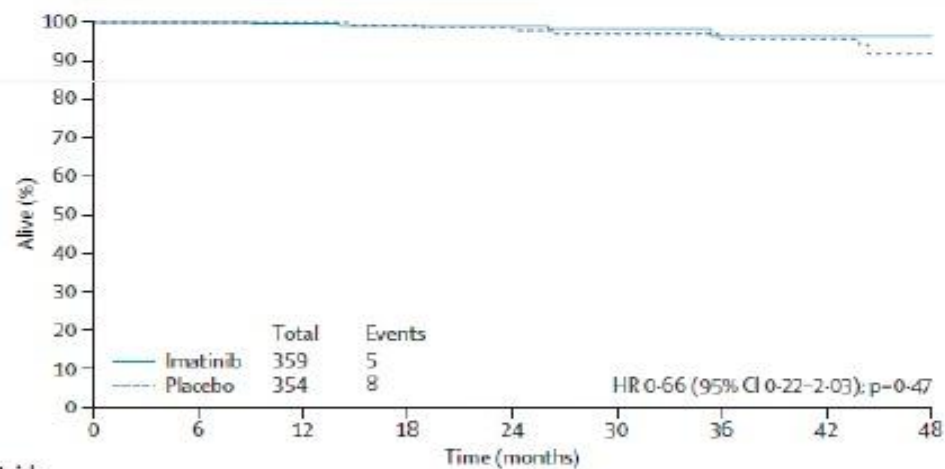
Imatinib	543	532	522	513	500	405	166	7
Combination therapy	499	458	417	389	362	313	130	9

I RISULTATI: IMATINIB - CLM



Number at risk

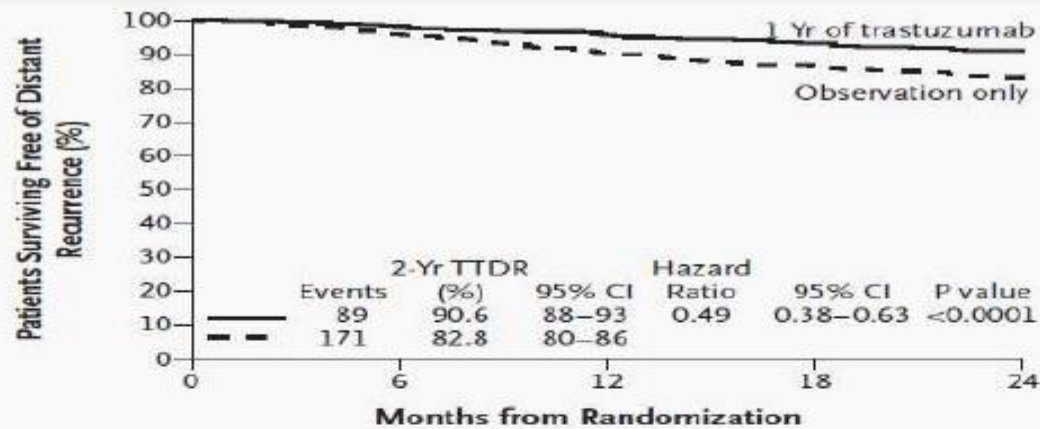
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	354	307	241	188	139	89	34	8	8
Imatinib	359	338	297	257	216	165	105	33	6



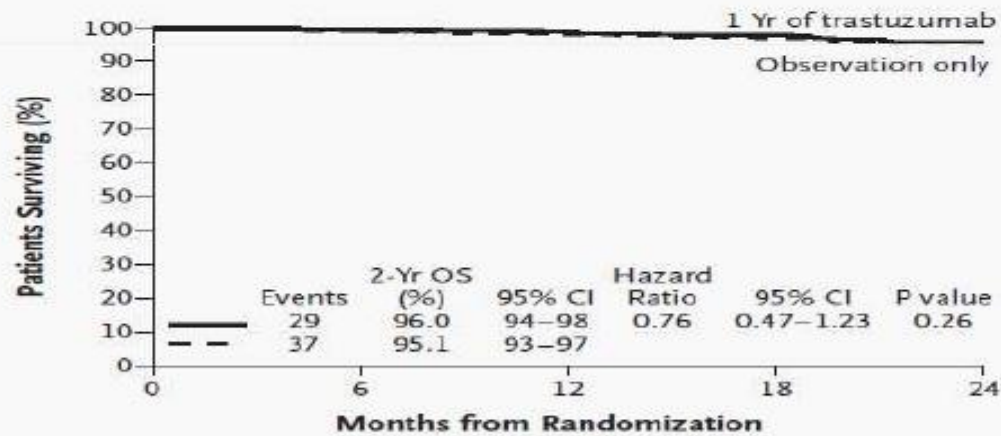
Number at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	354	326	241	151	58	15	15	15	15
Imatinib	359	338	226	137	51	15	15	15	15

I RISULTATI: IMATINIB - GIST



No. at Risk					
1 Yr of trastuzumab	1694	1178	893	538	273
Observation only	1693	1113	780	458	231



No. at Risk					
1 Yr of trastuzumab	1694	1195	920	560	284
Observation only	1693	1160	832	485	242

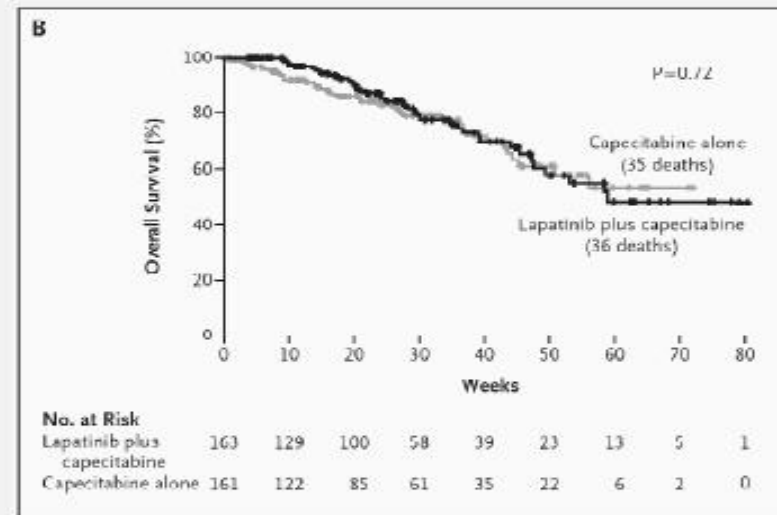
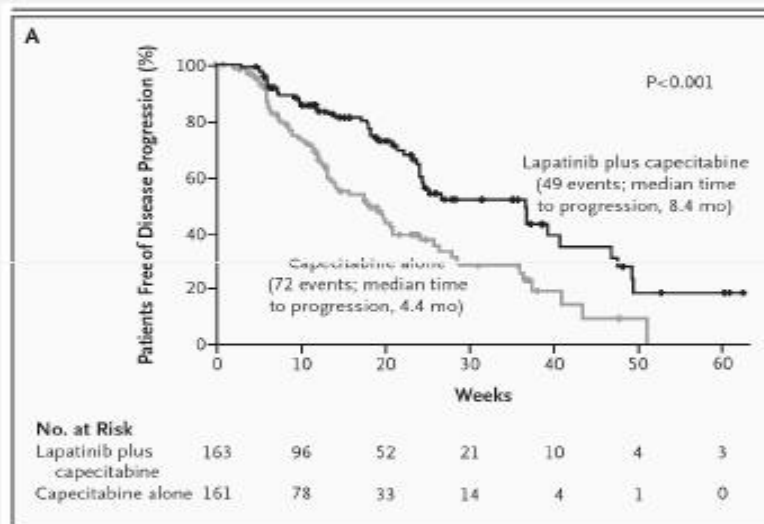
I RISULTATI: TRASTUZUMAB Breast

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N Engl J Med 2006;355:2733-43.

Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer

Charles E. Geyer, M.D., John Forster, M.Sc., Deborah Lindquist, M.D.,
Stephen Chan, M.D., C. Gilles Romieu, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Ph.D.,
Agnieszka Jagiello-Gruszfeld, M.D., John Crown, M.D., Arlene Chan, M.D.,
Bella Kaufman, M.D., Dimosthenis Skarlos, M.D., Mario Campone, M.D.,
Neville Davidson, M.D., Mark Berger, M.D., Cristina Oliva, M.D.,
Stephen D. Rubin, M.D., Steven Stein, M.D., and David Cameron, M.D.



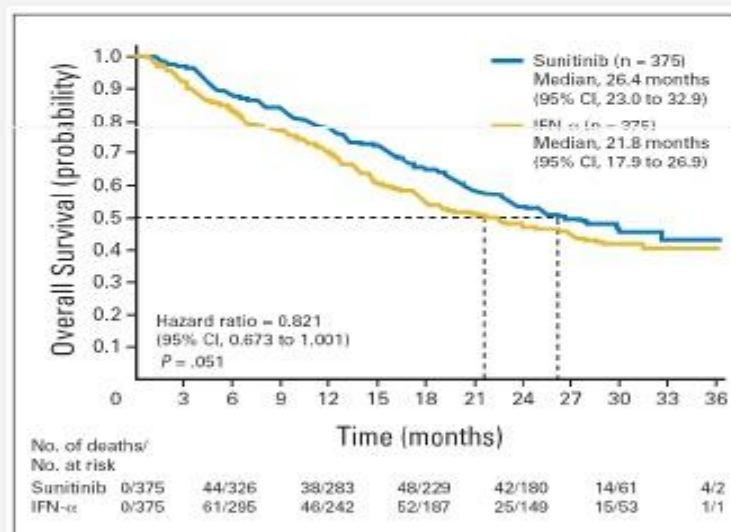
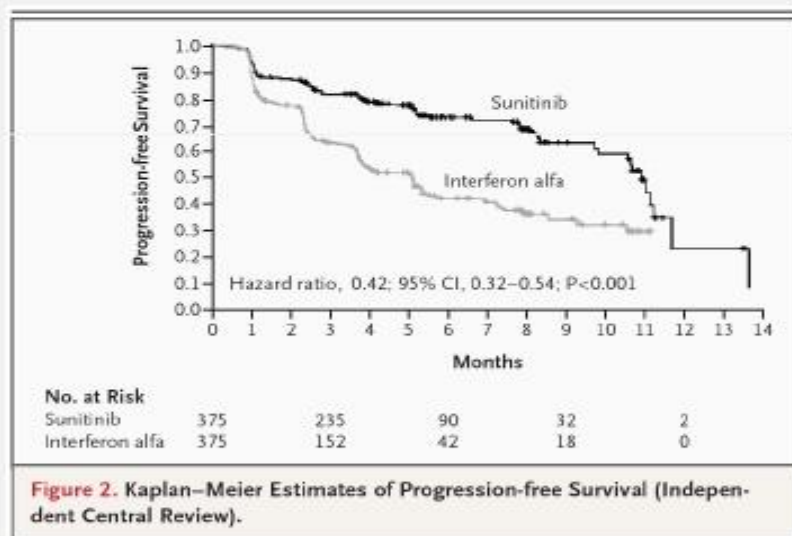
I RISULTATI: LAPATINIB Breast

Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma

Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Piotr Tomczak, M.D., M. Dror Michaelson, M.D., Ph.D., Ronald M. Bukowski, M.D., Olivier Rixe, M.D., Ph.D., Stéphane Oudard, M.D., Ph.D., Sylvie Negrier, M.D., Ph.D., Cezary Szczylik, M.D., Ph.D., Sindy T. Kim, B.S., Isan Chen, M.D., Paul W. Bycott, Dr.P.H., Charles M. Baum, M.D., Ph.D., and Robert A. Figlin, M.D.[†]

Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

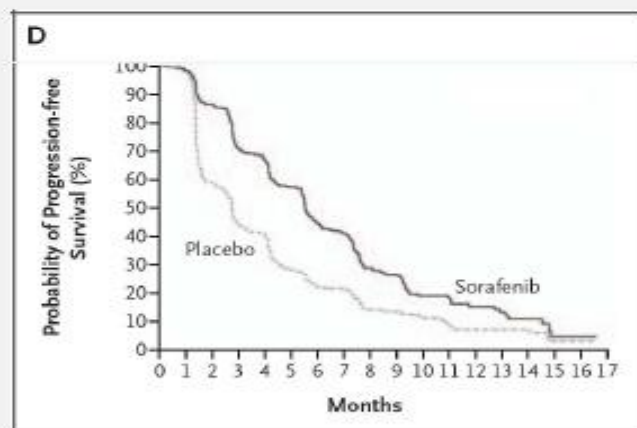
Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Piotr Tomczak, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Stéphane Oudard, Sylvie Negrier, Cezary Szczylik, Roberto Pili, Georg A. Bjarnason, Xavier Garcia-del-Muro, Jeffrey A. Sosman, Ewa Salska, George Wilding, John A. Thompson, Sindy T. Kim, Isan Chen, Xin Huang, and Robert A. Figlin



N Engl J Med 2007;356:125-34.

Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma

Bernard Escudier, M.D., Tim Eisen, M.D., Walter M. Stadler, M.D.,
Cezary Szczylik, M.D., Stéphane Oudard, M.D., Michael Siebels, M.D.,
Sylvie Negrier, M.D., Christine Chevreau, M.D., Ewa Solska, M.D.,
Aparva A. Desai, M.D., Frédéric Rolland, M.D., Tomasz Demkow, M.D.,
Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Martin Gore, M.D., Scott Freeman, M.D.,
Brian Schwartz, M.D., Minghua Shan, Ph.D., Ruzil Sivanlov, M.D.,
and Ronald M. Bukowski, M.D., for the TARGET Study Group²



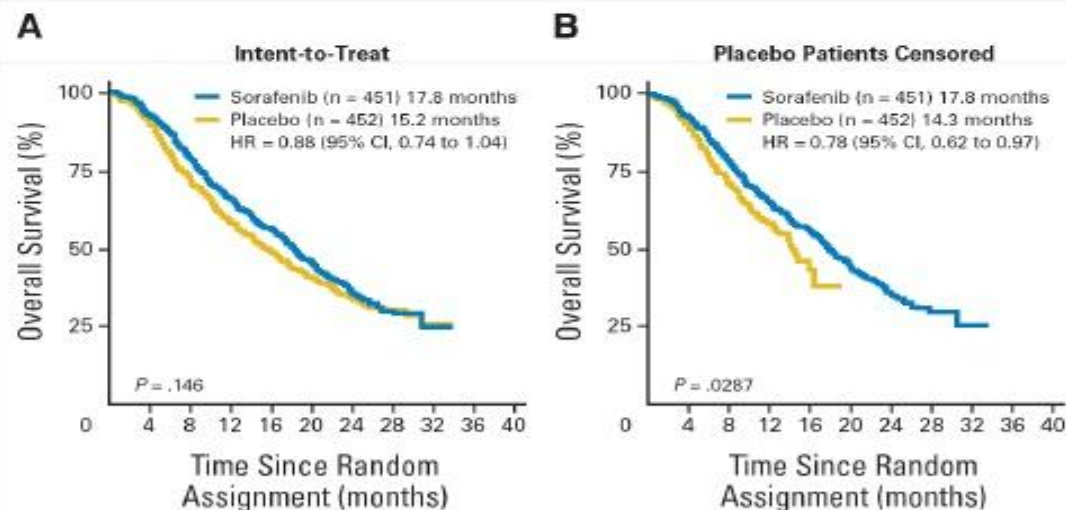
Published Ahead of Print on May 18, 2009 as 10.1200/JCO.2008.19.5511
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2008.19.5511>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

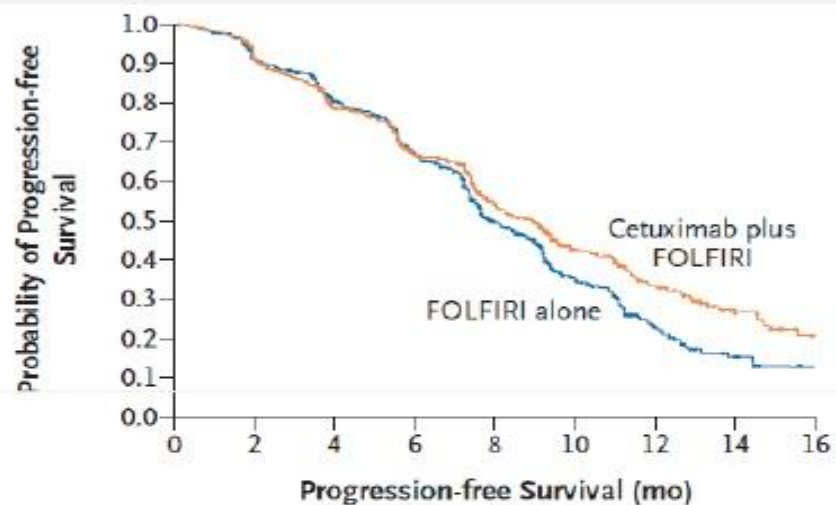
ORIGINAL REPORT

Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial

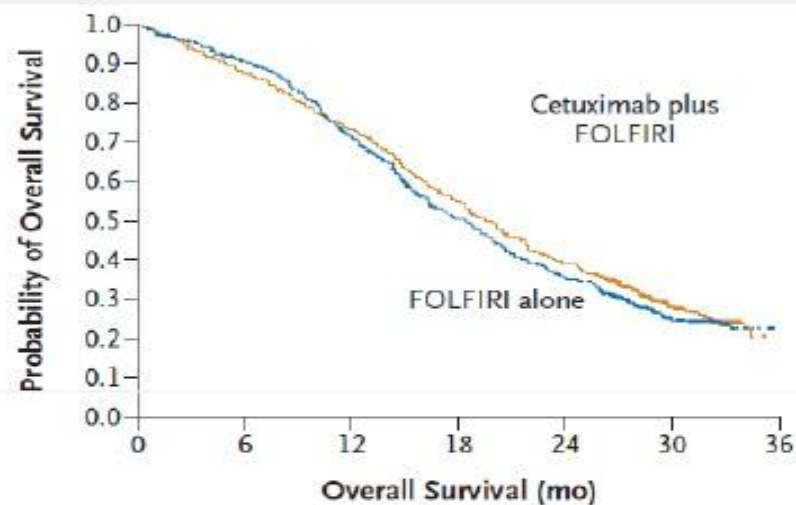
Bernard Escudier, Tim Eisen, Walter M. Stadler, Cezary Szczylik, Stéphane Oudard, Michael Siebels,
Sylvie Negrier, Christine Chevreau, Aparva A. Desai, Frédéric Rolland, Tomasz Demkow,
Thomas E. Hutson, Martin Gore, Sibil Anderson, Gloria Hofelena, Minghua Shan, Carol Pena,
Chetan Lathia, and Ronald M. Bukowski



I RISULTATI: SORAFENIB Renal



No. at Risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16
Cetuximab plus FOLFIRI	599	499	392	298	196	103	58	29	12	
FOLFIRI alone	599	492	402	293	178	83	35	16	7	

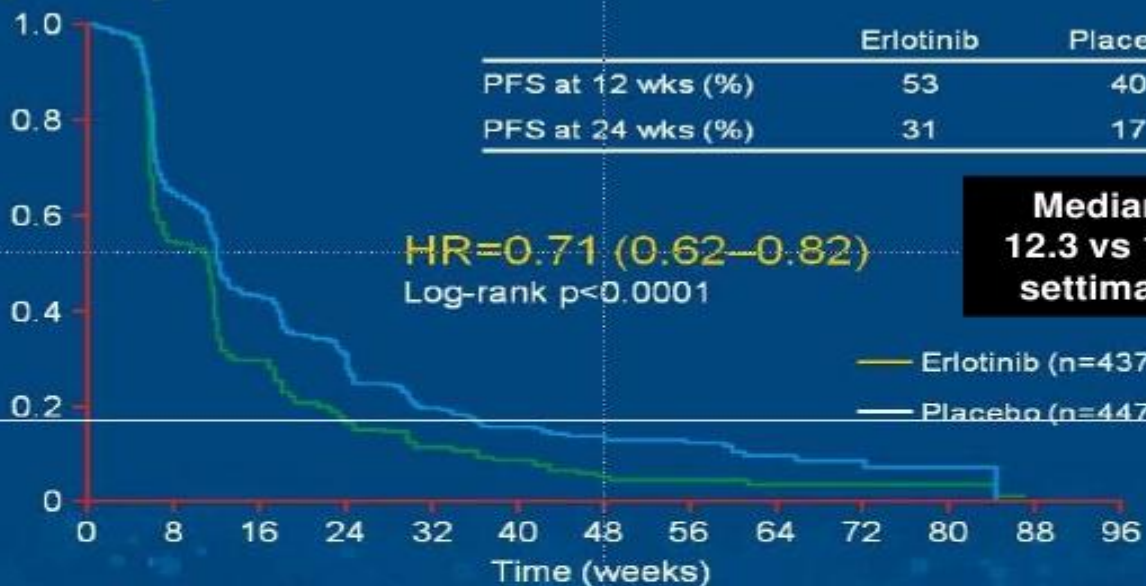


No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36
Cetuximab plus FOLFIRI	599	519	426	319	219	83	10	
FOLFIRI alone	599	535	413	282	196	69	11	

I RISULTATI: CETUXIMAB CRC

PFS*: all patients (ITT)

PFS probability

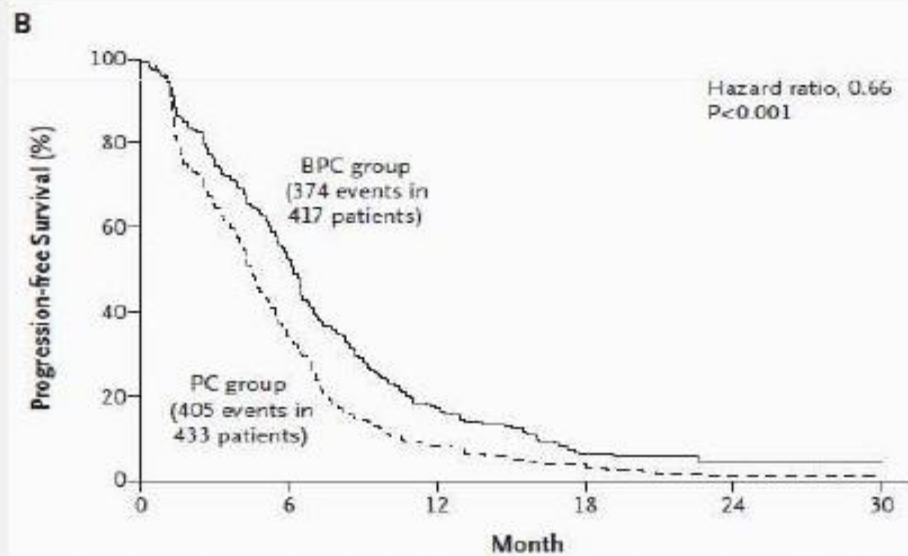
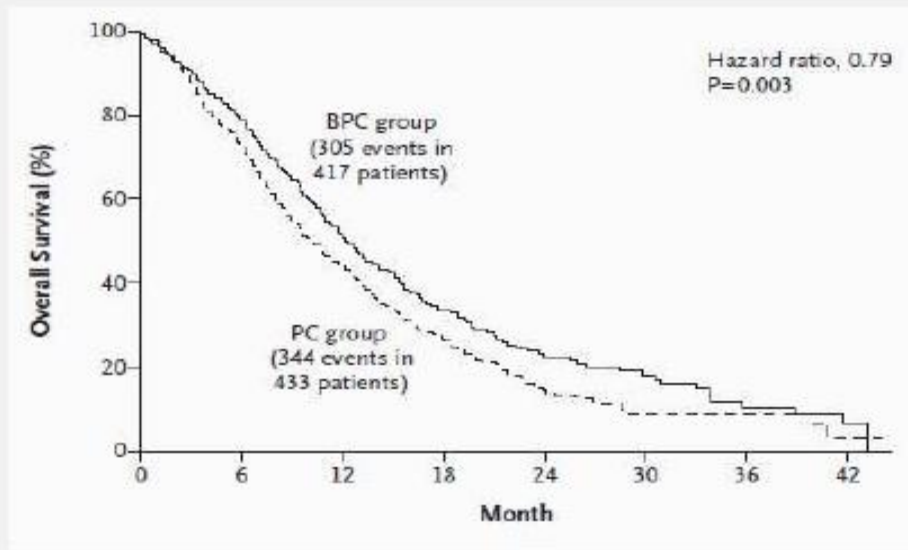


ASCO Annual '09 Meeting

*PFS is measured from time of randomisation into the maintenance phase; assessments were every 6 weeks

Cappuzzo F et al, ASCO 2009 - SATURN

I RISULTATI: ERLOTINIB NSCLC
mantenimento



I RISULTATI: BEVACIZUMAB NSCLC

PROGRESSI NELLA LOTTA CONTRO IL CANCRO

MA

- risultati inferiori all'attesa
- solo in certi tumori e in sottogruppi di pazienti
- benefici modesti
- costi elevati
- resistenza
- tossicità

DOVE SIAMO

- **prima somministrazione nell'uomo**
- **scopo conoscitivo, più che terapeutico**

- **OBIETTIVO PRIMARIO: identificazione DOSE OTTIMALE**
- **obiettivi secondari:** profilo di tossicità, assorbimento, utilizzo ed escrezione, dati iniziali di attività

- **non volontari sani, ma PAZIENTI con tumore in fase avanzata**

FASE I

più alta è la dose → maggiore la probabilità di beneficio

relazione diretta dose-tossicità

tossicità → prerequisito per una ottimale attività antitumorale



DOSE OTTIMALE → DOSE + ALTA TRA QUELLE SICURE

FASE I con chemioterapici

TOSSICITA' → può non essere presente
→ può essere sganciata dall'attività biologica



**INDICATORE D'ATTIVITA' BIOLOGICA SPECIFICA OLTRE
ALLA TOSSICITA'**

FASE I con i nuovi farmaci

Identificazione dose ottimale e accettabile tossicità



FASE II

Obiettivo primario: l'ATTIVITA'

Studi di FASE II sono screening per individuare trattamenti sufficientemente attivi da testare in FASE III

FASE II

i NUOVI AGENTI rallentano o interrompono la crescita del tumore
e lo sviluppo di metastasi

INDICATORI DI RISPOSTA:

- Misure di inibizione del target
- % di pazienti con progressione precoce
- tempo alla progressione di malattia
- valutazioni dell'attività funzionale

FASE II con i nuovi farmaci

studi di FASE II con risultati positivi → studi di FASE III

OBIETTIVO PRIMARIO: L'EFFICACIA

CARATTERISTICHE:

- **indicatore principale: SOPRAVVIVENZA** (ma anche **sopravvivenza libera da progressione**)
- **campione numeroso** (centinaia/migliaia di pazienti)
- **confronto con braccio di CONTROLLO** (terapia standard o placebo)

Finalizzati ad identificare un
VANTAGGIO CLINICO
rispetto alla terapia standard

FASE III