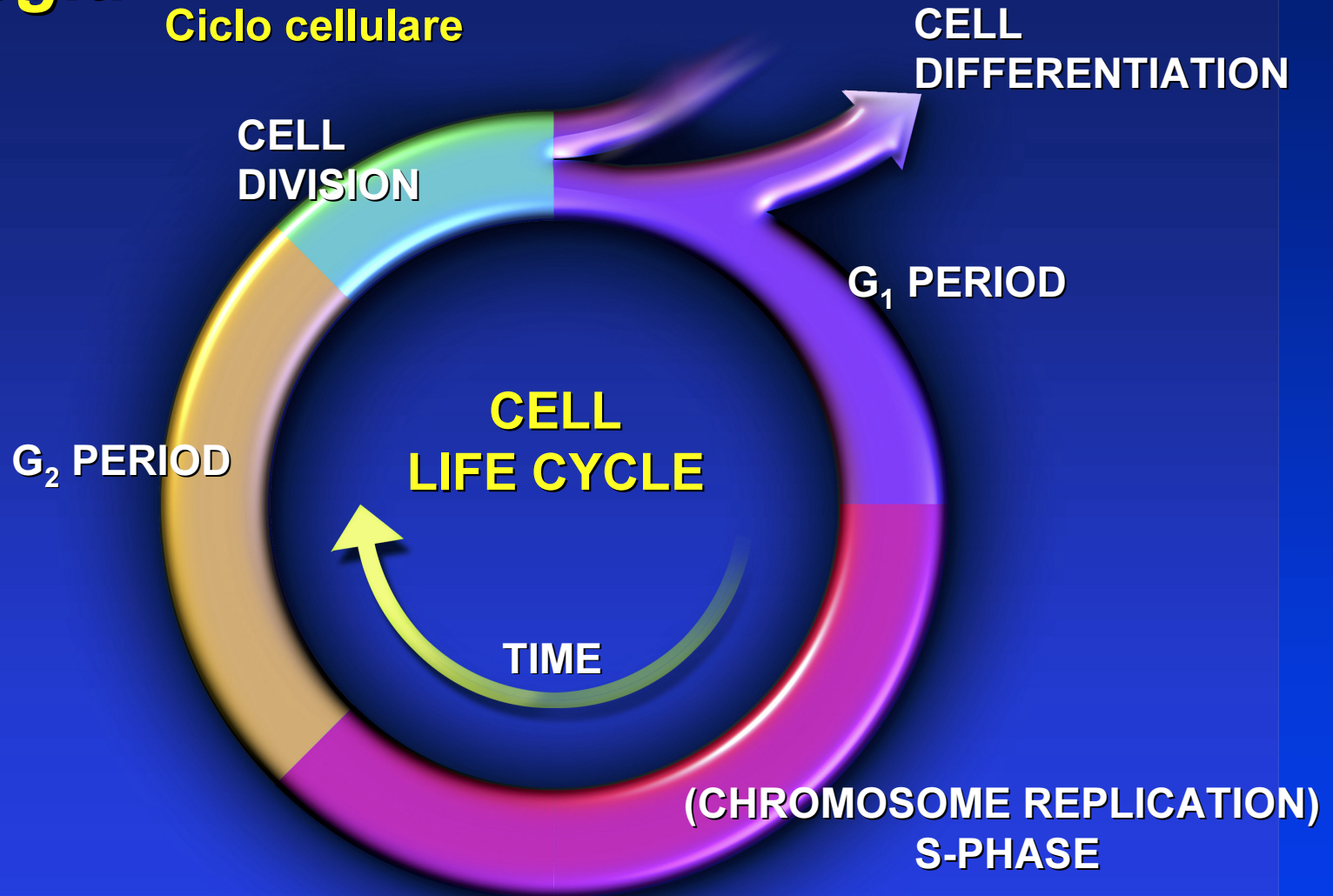


# ONCOLOGIA

## Biologia

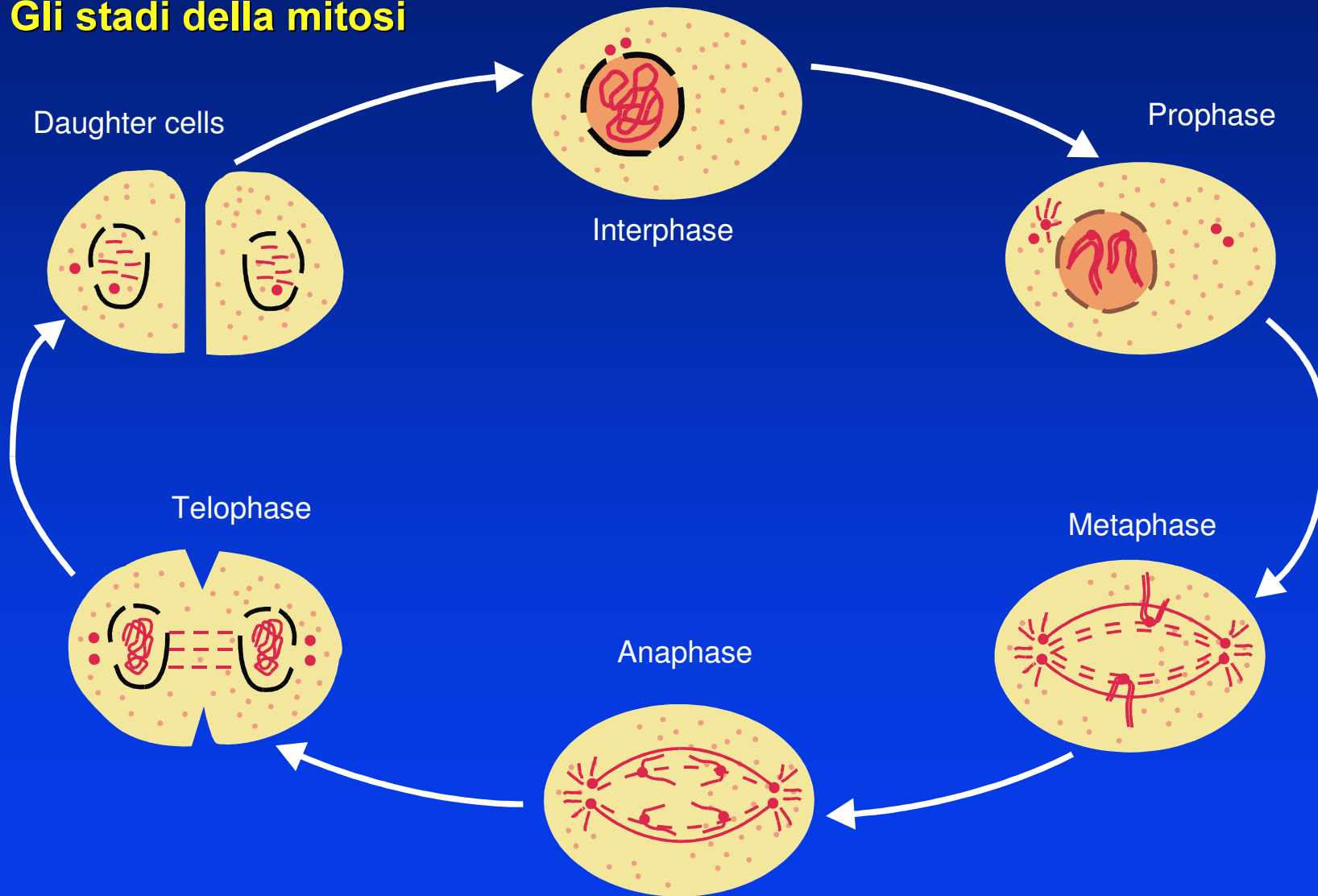
Ciclo cellulare



# ONCOLOGIA

## Principi della chemioterapia

### Gli stadi della mitosi



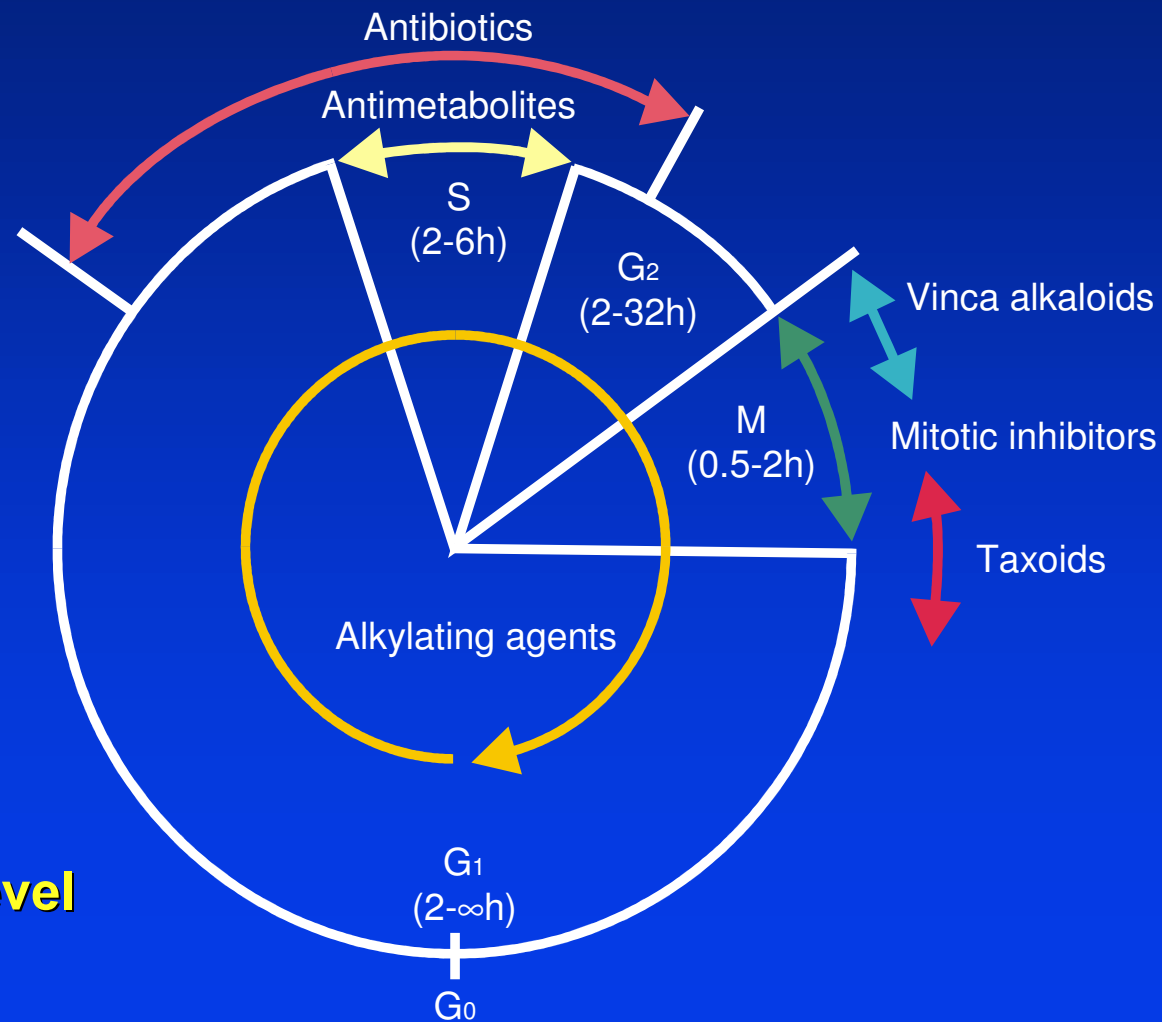
# ONCOLOGIA

## Classificazione degli agenti citotossici

<b>Alkylating Agents</b>	<b>Anti-Metabolites</b>	<b>Mitotic Inhibitors</b>	<b>Antibiotics</b>	<b>Others</b>
Busulfan	Cytosine	Etoposide	Bleomycin	L-asparaginase
Carmustine	Arabinoside	Teniposide	Dactinomycin	Hydroxyurea
Chlorambucil	Floxuridine	Vinblastine	Daunorubicin	Procarbazine
Cisplatin	Fluorouracil	Vincristine	Doxorubicin	
Cyclophosphamide	Mercaptopurine	Vindesine	Mitomycin-c	
Ifosfamide	Methotrexate	Taxoids	Mitoxantrone	
Melphalan			Plicamycin	

# ONCOLOGIA

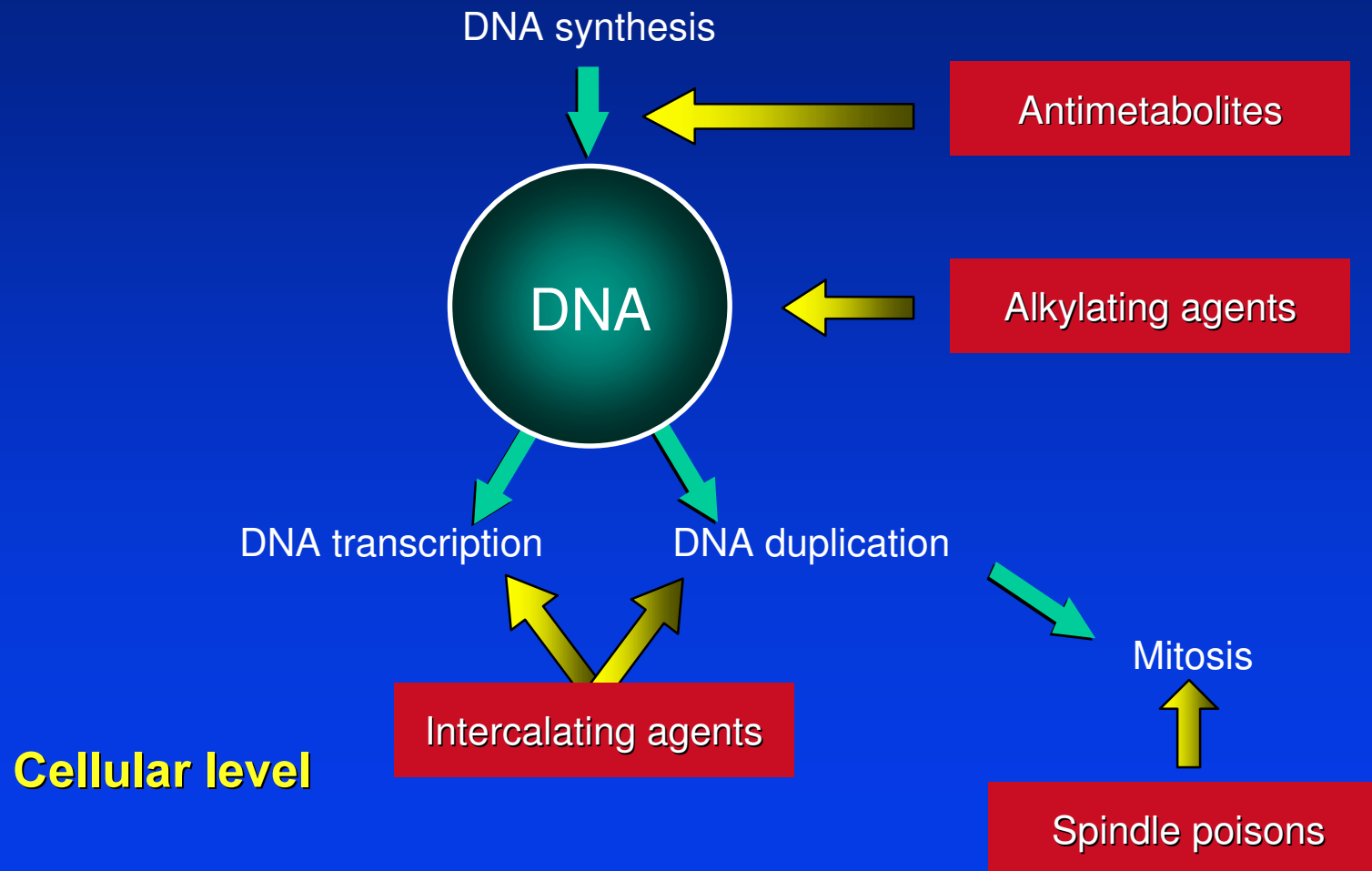
## Sito di azione dei farmaci citotossici



**Cell cycle level**

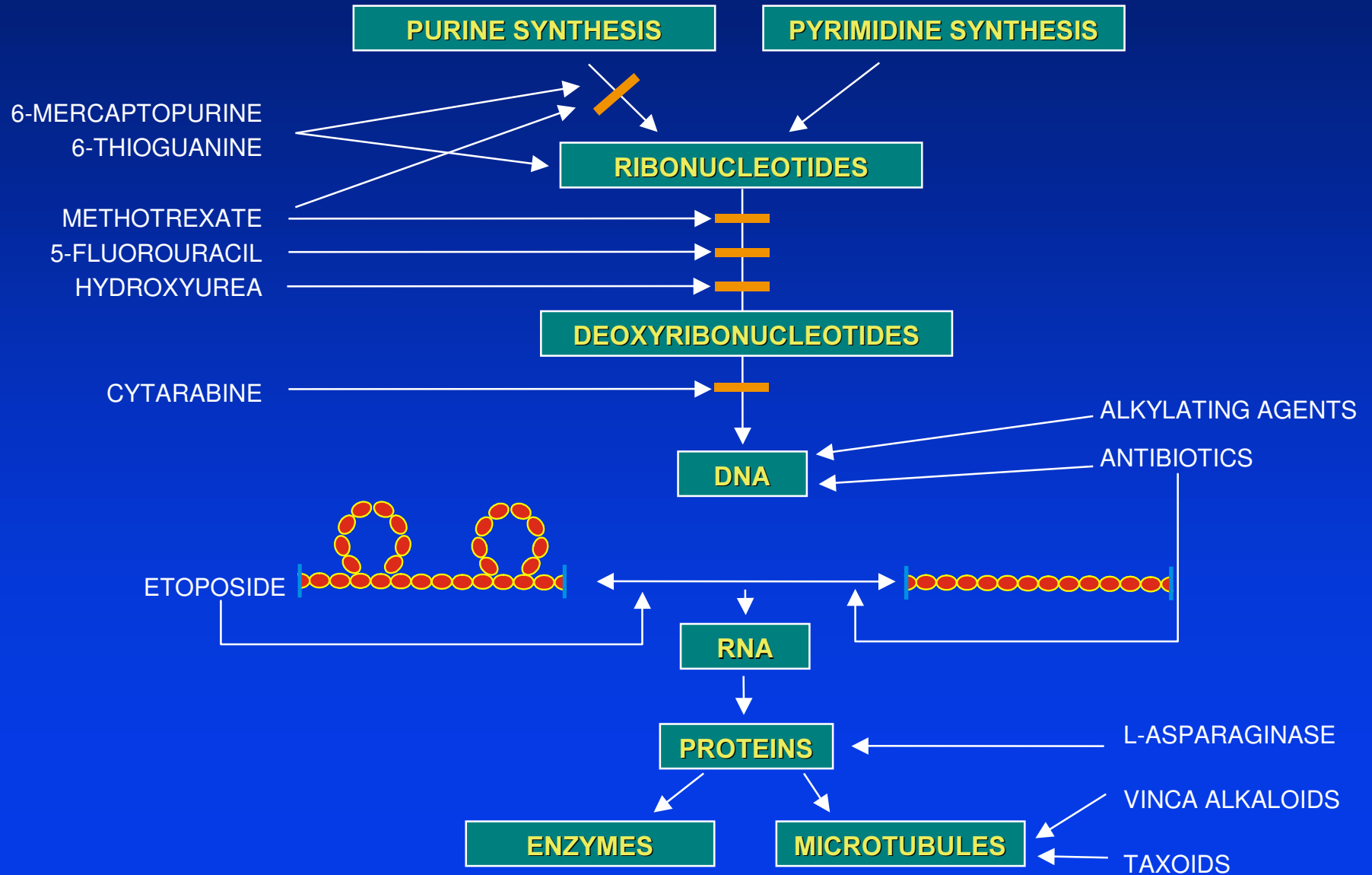
# ONCOLOGIA

## Sito di azione dei farmaci citotossici



# ONCOLOGIA

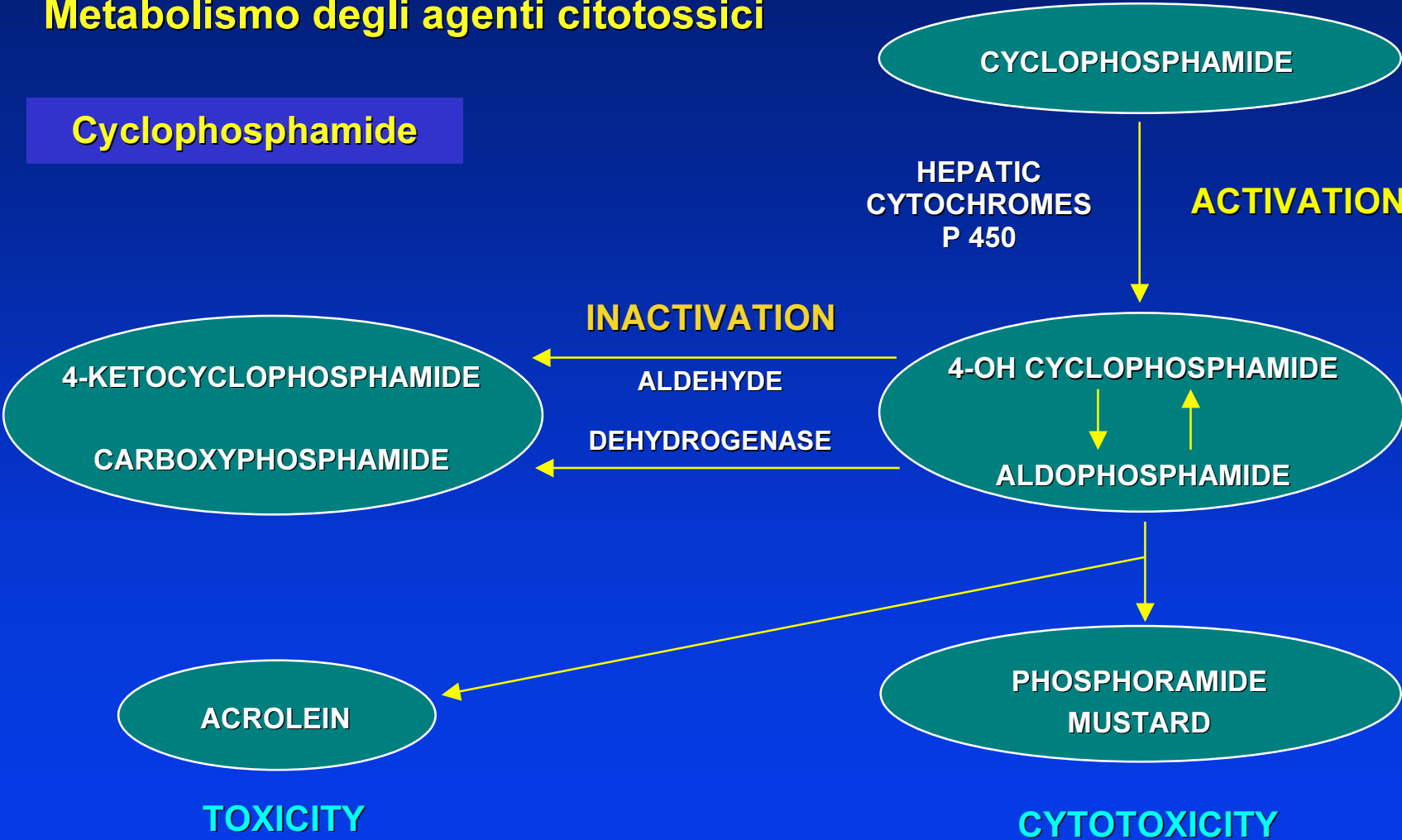
## Sito di azione dei farmaci citotossici



# ONCOLOGIA

## Metabolismo degli agenti citotossici

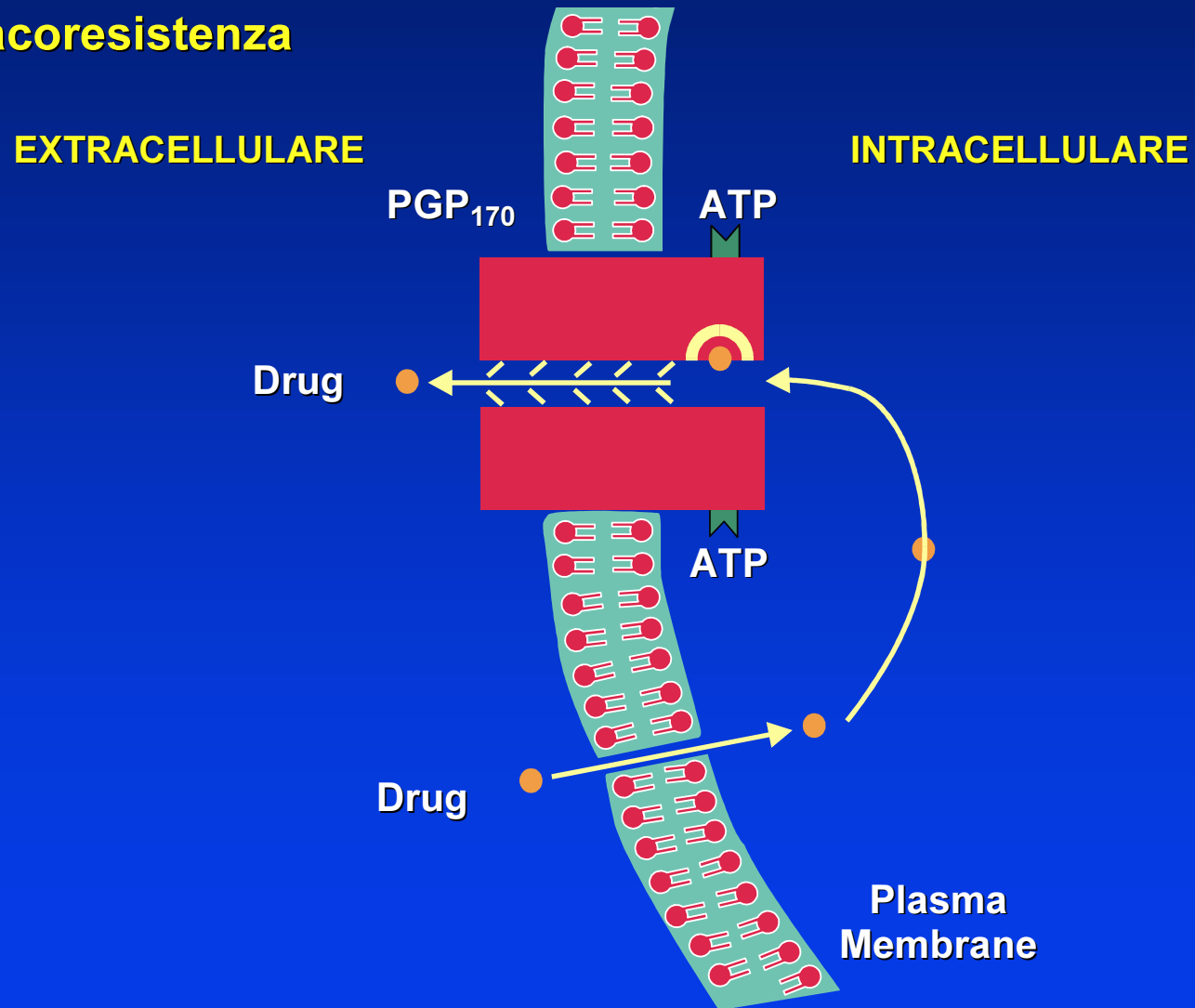
### Cyclophosphamide



# ONCOLOGIA

## Principi della chemioterapia

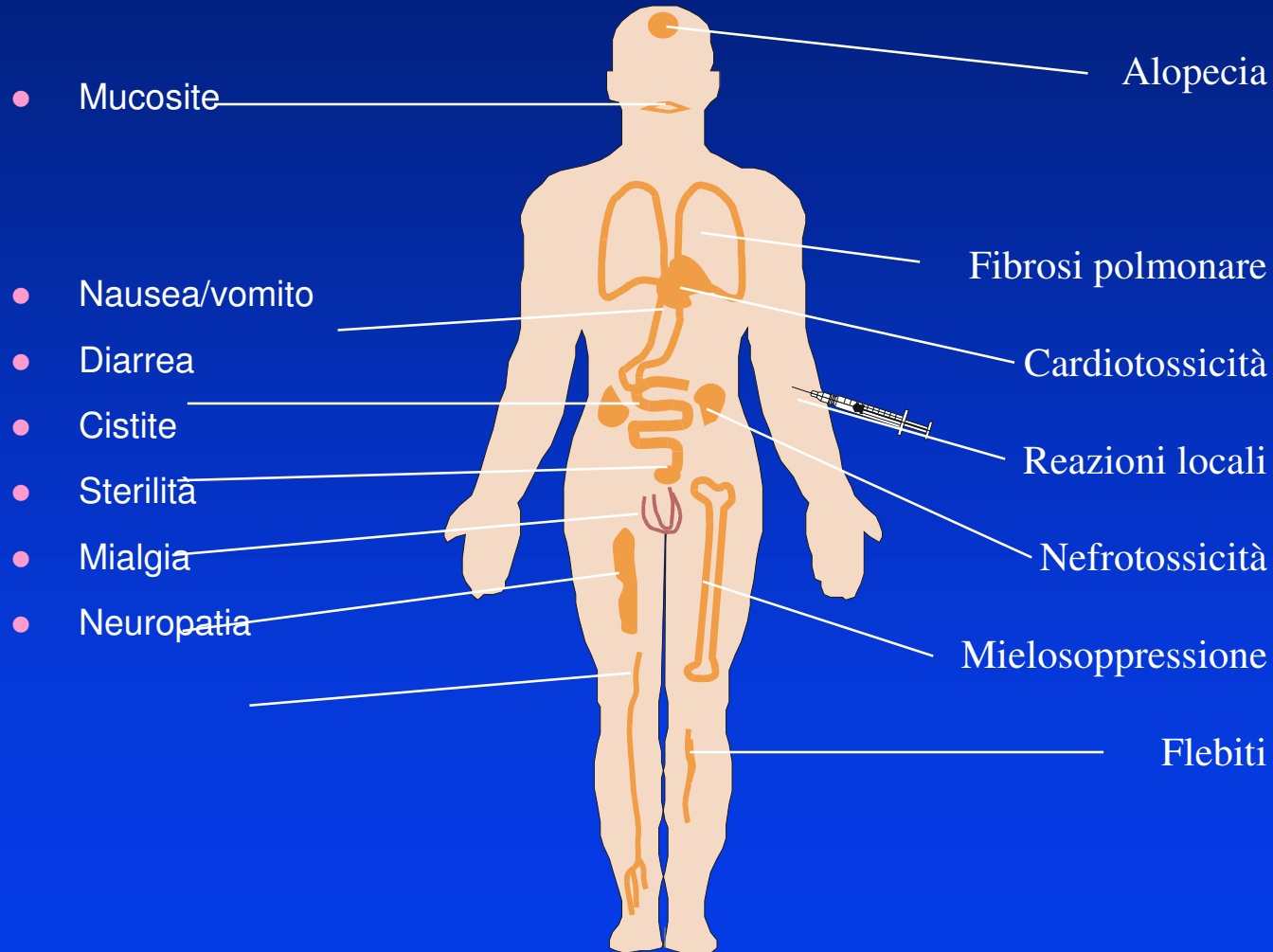
### Farmacoresistenza



# ONCOLOGIA

## Principi di chemioterapia

### EFFETTI COLLATERALI



# ONCOLOGIA

## Principi della polichemioterapia

**AUMENTATA EFFICACIA**



**DAVANTI AL PAZIENTE**

**TERAPIA “STANDARD”  
(EVIDENCE-BASED)**

**versus**

**TERAPIA “INDIVIDUALIZZATA”  
 (“TAILORED”)**

**#      *Terapie standardizzabili***

**#      *Tumori rari***

**#      *Particolarità del paziente (fisiche, psichiche,  
sociali, ecc.)***

***ONCOLOGIA***  
***Agenti Citotossici***

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

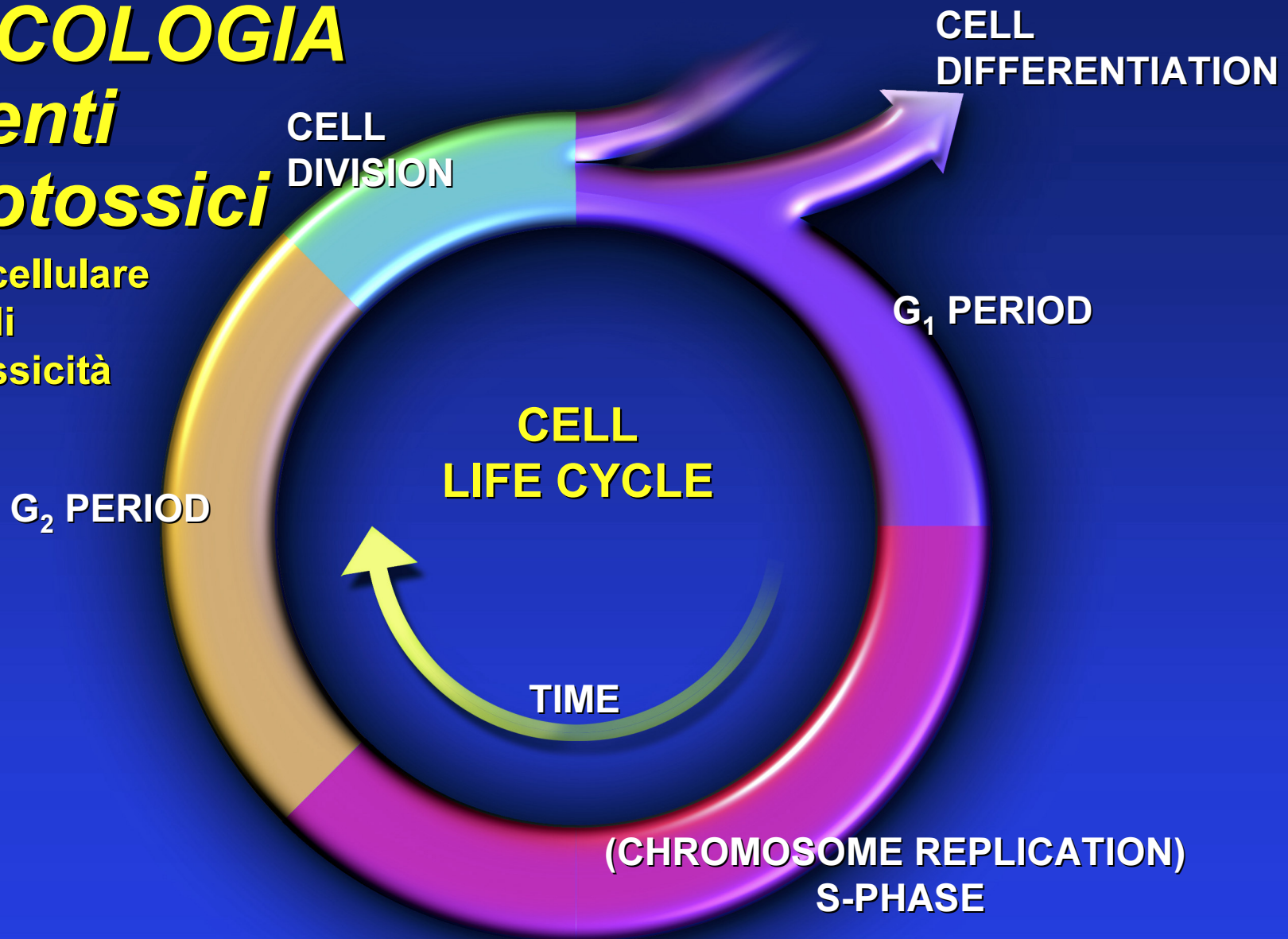
### **Effetti della chemioterapia**

- Tossicità selettiva basata sulle caratteristiche che distinguono le cellule tumorali da quelle normali.
- Effetti antineoplastici
  - Morte cellulare
  - Inibizione della crescita cellulare
  - Differenziazione cellulare

# ONCOLOGIA

## Agenti Citotossici

Ciclo cellulare  
e siti di  
citotossicità



# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Agenti alchilanti: Classi**

- Nitrogen mustards (eg, cyclophosphamide, melphalan)
- Aziridines (eg, thiotepa)
- Alkyl alkone sulfonates (eg, busulfan)
- Nitrosoureas (eg, carmustine)
- Nonclassic alkylating agents (eg, procarbazine)
- Platinum compounds (eg, carboplatin, cisplatin)

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Agenti alchilanti: Meccanismo di azione**

- Polyfunctional compounds
- Cytotoxicity results from alkylation of guanine and interference with DNA replication/transcription to RNA
- Cell-cycle–phase nonspecific

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Antibiotici antitumorali**

- Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin)
- Anthracenedione (ie, mitoxantrone)
- Mitomycin C
- Bleomycin
- Dactinomycin
- Plicamycin

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Antibiotici antitumorali: Meccanismo di azione**

- Polyfunctional agents
- Principal mechanism: binding directly to DNA, causing uncoiling/breakage of helix, impairment of DNA and RNA synthesis
- Other mechanisms
  - Free-radical formation
  - Chelation of important metals
  - Inhibition of topoisomerase II

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Antimetaboliti: Meccanismo d'azione**

- Replacing metabolites in key DNA/RNA replication molecules, thereby impairing function
- Competing with metabolites at catalytic sites of key enzymes
- Competing with metabolites at regulatory sites of key enzymes

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Antimetaboliti: Classi**

- Antifols (eg, methotrexate)
- Purine analogues (eg, thioguanine, pentostatin, cladribine)
- Pyrimidine analogues (eg, fluorouracil, cytarabine, gemcitabine)

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Inibitori del fuso mitotico**

- Vinca alkaloids (eg, vincristine, vinblastine, vinorelbine)
- Taxanes

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Inibitori delle Topoisomerasi : Classi**

- Podophyllotoxin derivatives (eg, etoposide, teniposide)
- Camptothecin derivatives (eg, topotecan, irinotecan)

# **EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI CITOSTATICI**

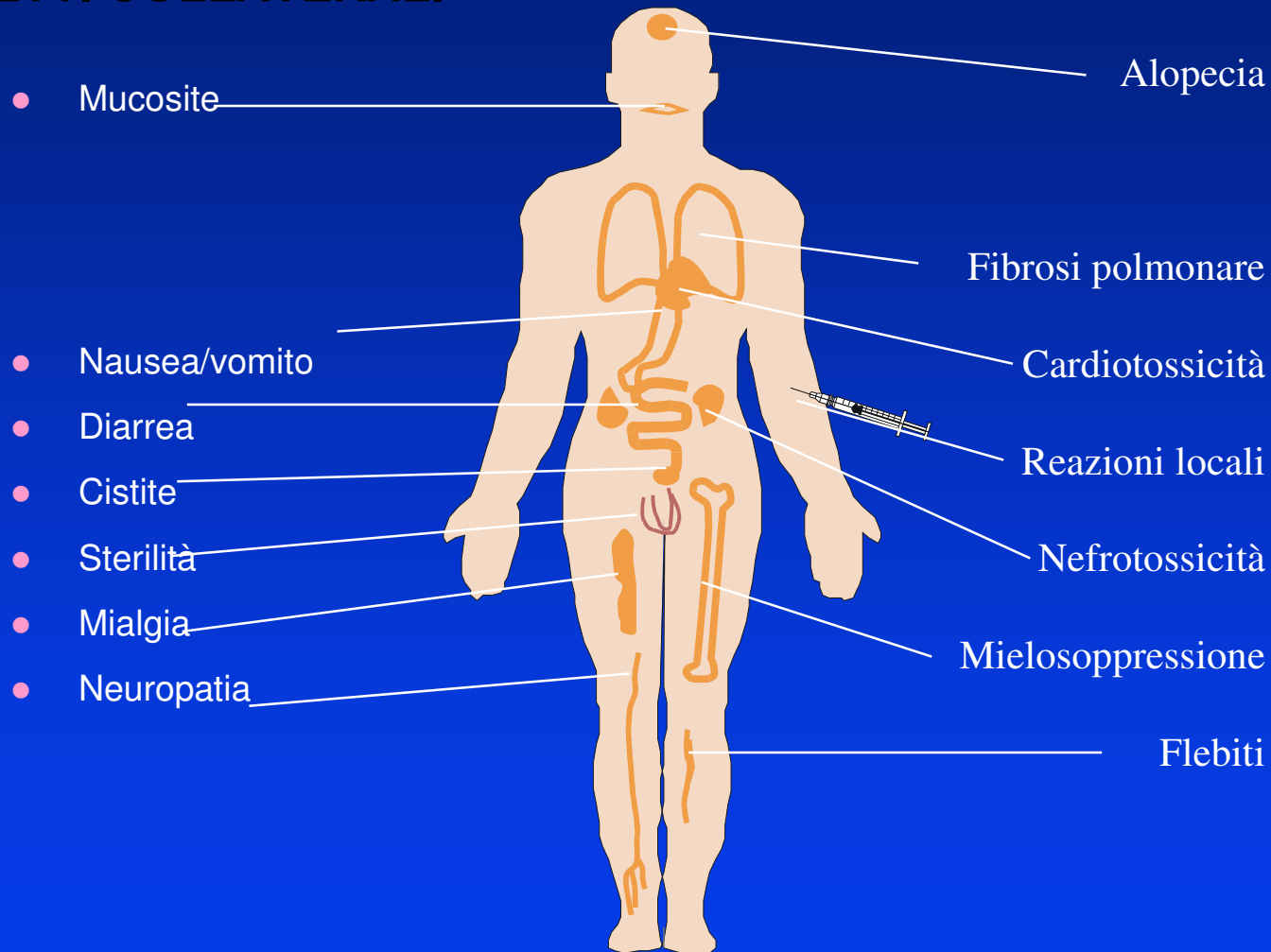
## PROBLEMI CLINICI COMUNI

Virtualmente tutti i chemioterapici provocano effetti collaterali, ma questi si presentano in forme diverse come inizio, incidenza, durata, disagio arrecato al paziente e gravità. La valutazione e il trattamento degli effetti collaterali e la relativa informazione al paziente presuppongono una conoscenza delle probabilità di risposta alla chemioterapia. L'informazione al paziente deve fondarsi su argomentazioni specifiche, in termini semplici e ben comprensibili. Alle spiegazioni verbali si dovrebbe accompagnare del materiale scritto. L'assistenza richiede un approccio sistematico incentrato su una valutazione individualizzata. Un'accurata raccolta di informazioni prima dell'inizio della terapia è particolarmente importante perché il medico possa individualizzare l'assistenza e prevenire o ridurre al minimo gli effetti collaterali e il disagio da trattamento *ctx o rt*. Il follow-up durante e dopo il trattamento è ugualmente importante e deve essere documentato. L'uso di forme innovative di archiviazione delle informazioni, così da rendere utilizzabile al meglio il tempo prezioso dell'equipe contribuisce a ottimizzare il trattamento del paziente e la qualità dell'assistenza fornita.

# ONCOLOGIA

## Principi di chemioterapia

### EFFETTI COLLATERALI



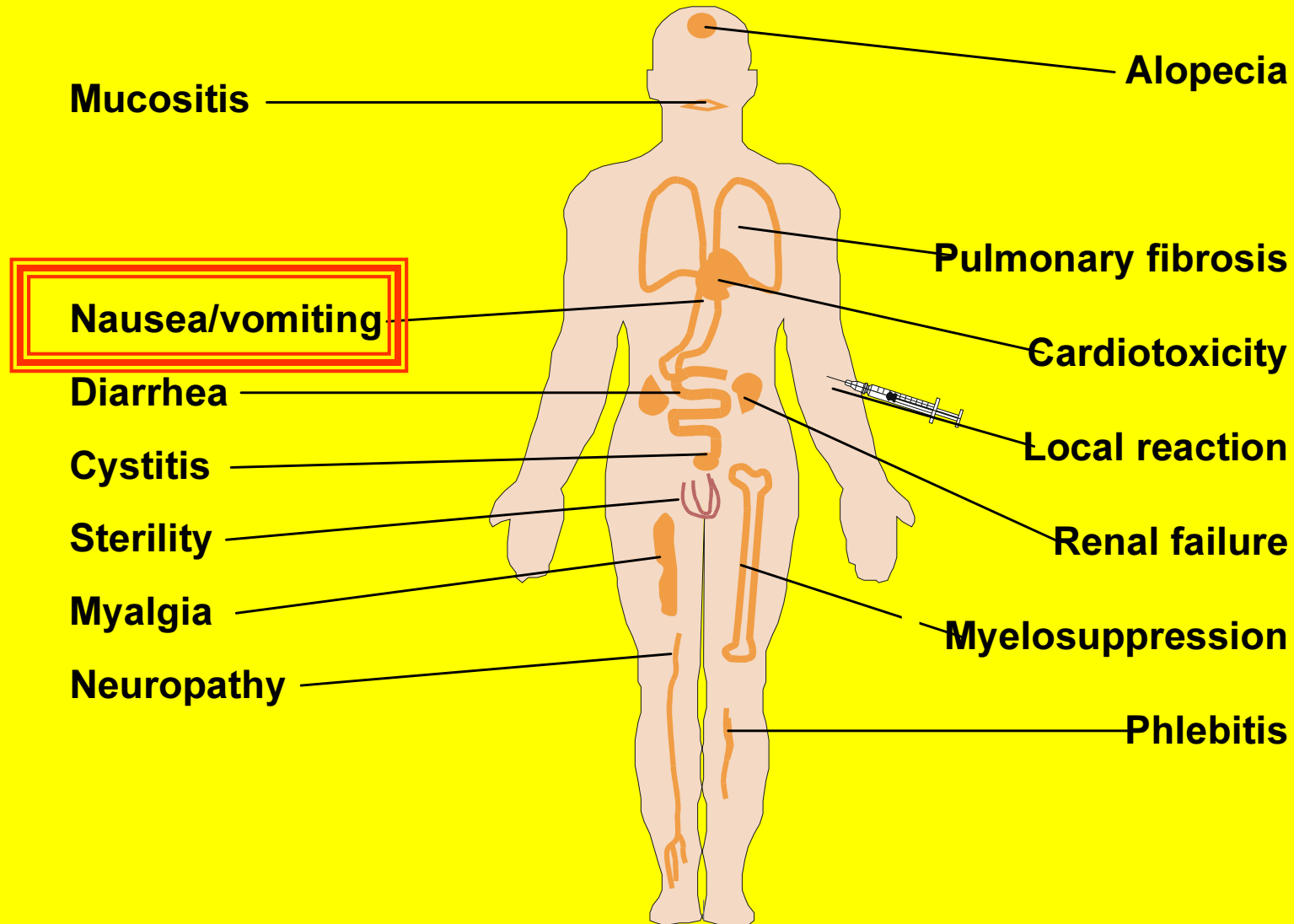
# ONCOLOGIA

## Principi della polichemioterapia

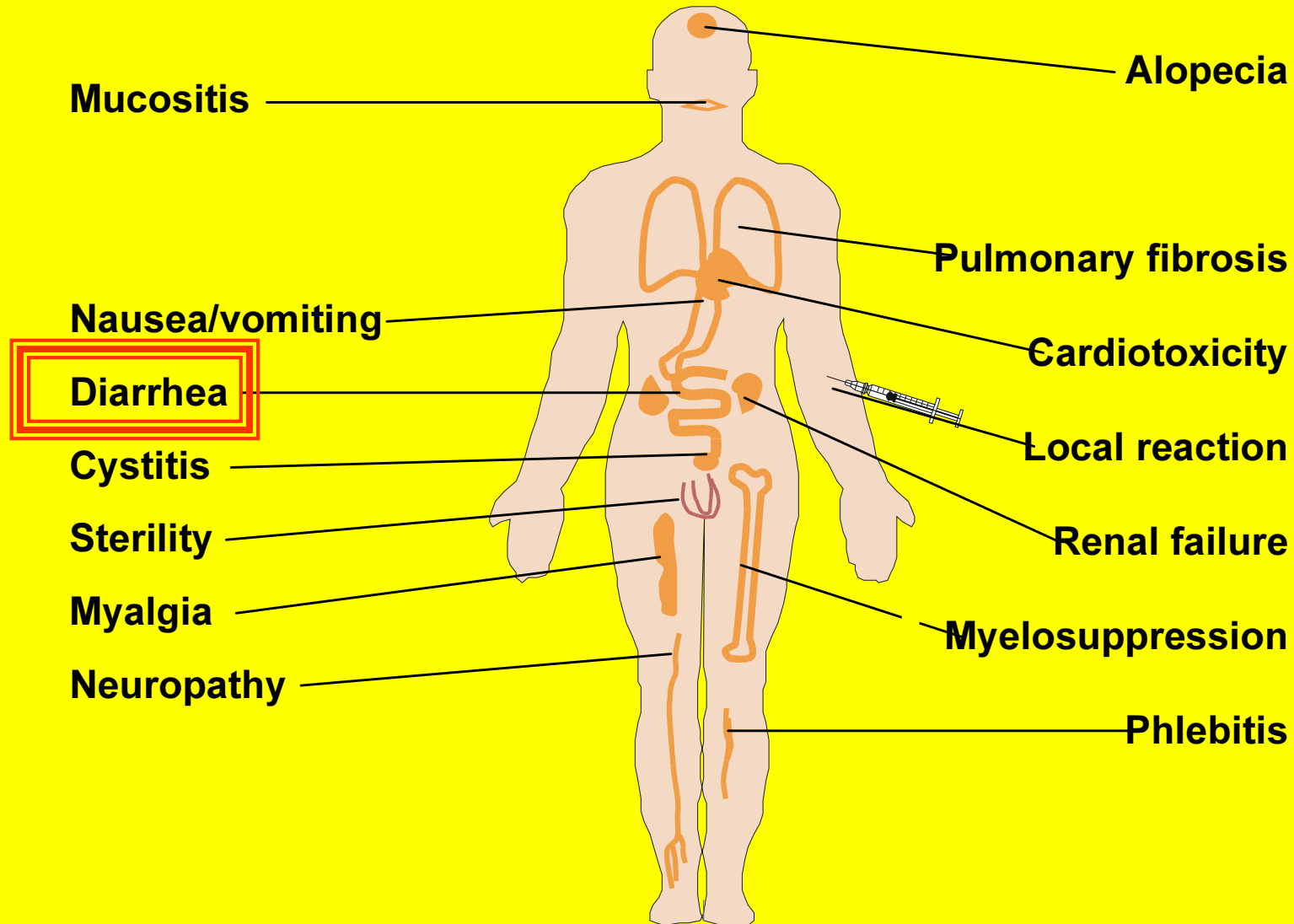
**AUMENTATA EFFICACIA**



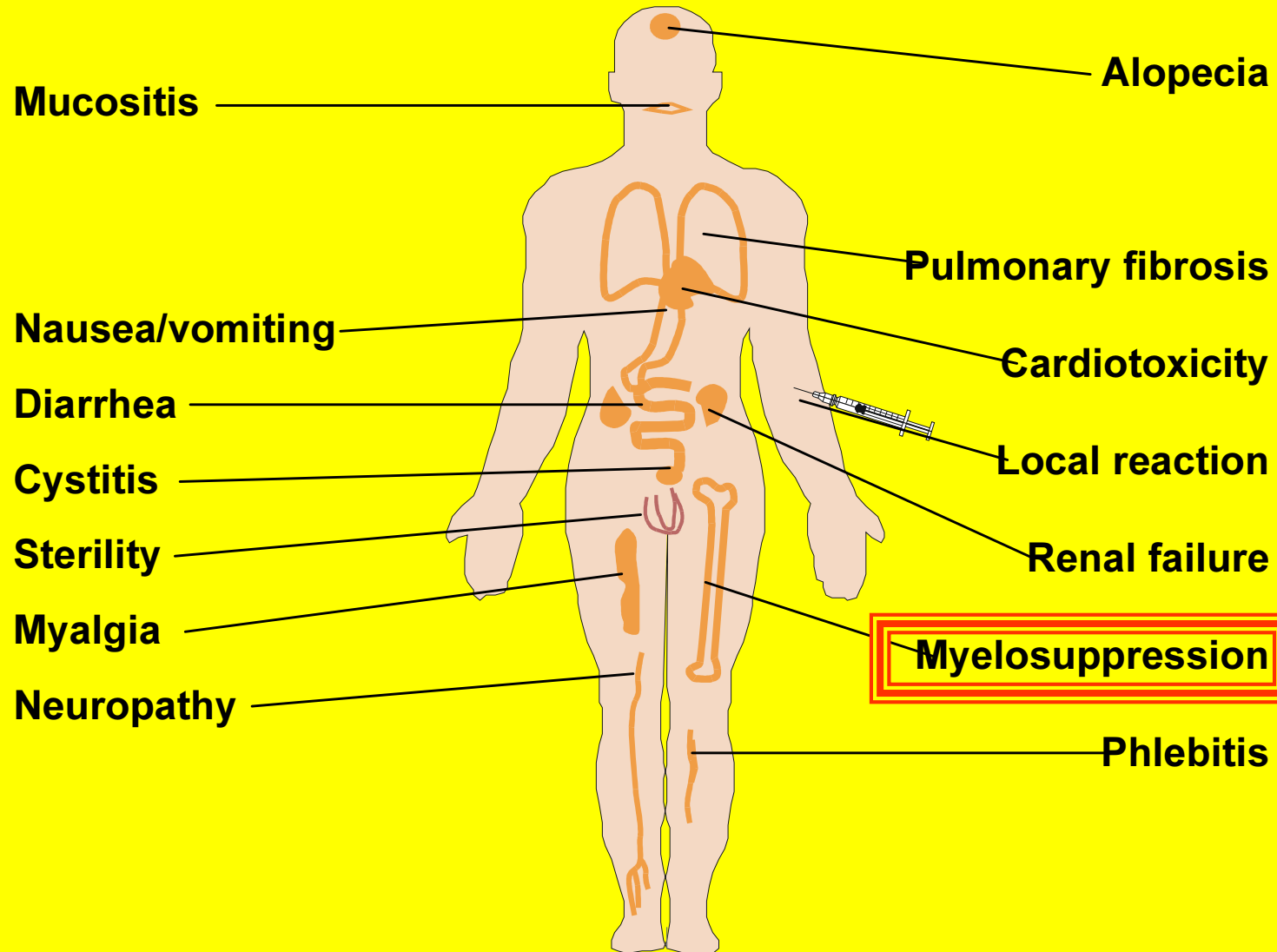
# *Side effects of chemotherapy*



# *Side effects of chemotherapy*



# Side effects of chemotherapy



## ALOPECIA

La maggior parte, se non la totalità, dei pazienti nutre ansia e paura per il rischio di perdere i capelli durante il trattamento.

I capelli sono parte integrante del corpo e dell'immagine corporea e i sanitari devono essere sensibili all'impatto che la perdita dei capelli può esercitare sull'individuo.

Opportuni interventi di supporto possono contribuire a ridurre al minimo il disagio del paziente

### *Chemioterapici alopecizzanti.*

#### *Alopecia*

##### *frequente*

##### *meno frequente*

Ciclofosfamide

Actinomicina D

Daunomicina

Adriamicina

Epirubicina

Etoposide

Taxolo

Topotecan

Vincristina

Vindesina

Bleomicina

Fluorouracile

Ifosfamide

Methotrexate

Mitomicina C

Mitoxantrone

# TOSSICITÀ SISTEMICHE DEI FARMACI CHEMIOTERAPICI

Danno cardiaco

Danno polmonare

Danno epatico

Danno renale

Reazioni da ipersensibilità

Disturbi neuroendocrini

Alterazioni metaboliche

**IPERURICEMIA...**

Possono essere suddivise in quattro gruppi:

- Tipo I: orticaria, angioedema, broncospasmo, ipotensione;
- Tipo II: anemia emolitica;
- Tipo III: deposito di immunocomplessi nei tessuti e conseguente danno tissutale;
- Tipo IV: dermatite da contatto, granulomi, reazioni da rigetto.

## Norme specifiche

- Sospendere il farmaco quando possibile.
- Sostituirlo con un composto analogo.
- Pretrattare il paziente con desametasone o con prednisone nelle ore precedenti la somministrazione del farmaco.
- Somministrare in alternativa Difenidramina o H<sub>2</sub>-antagonisti, sempre nelle ore precedenti.
- Tenere a disposizione, durante la somministrazione del farmaco epinefrina, corticosteroidi e difenidramina, per eventuali situazioni di emergenza, che possono interessare in particolare il sistema cardiovascolare provocando ipotensione e collasso vasomotorio.

## **Danno cardiaco**

Il danno da farmaci chemioterapici è legato prevalentemente all'uso delle antracicline: in particolare adriamicina e daunomicina. Altri farmaci, tra cui la ciclofosfamide, manifestano altri tipi di cardiotossicità.

Il danno cardiaco da antracicline si può manifestare con alterazioni elettrocardiografiche transitorie, o con grave cardiomiopatia.

## Danno polmonare

I farmaci più frequentemente responsabili del danno polmonare sono la bleomicina, il busulfano, la ciclofosfamide, il methotrexate, le nitrosuree, la mitomicina: la conseguenza comune è la *fibrosi polmonare*

## Danno epatico

Il *danno epatico* da farmaci chemioterapici é meno frequente di quanto atteso, e si manifesta nella forma di necrosi epatocellulare, *colestasi* o di alterazioni miste biochimiche e istopatologiche, con diverso rilievo clinico.

Una norma generale di prevenzione del danno epatico è la sospensione del farmaco non appena si manifesti un'alterazione dei tests di funzionalità epatica. Inoltre nell'insufficienza epatica, la ridotta eliminazione dei farmaci o un loro inadeguato metabolismo possono indurre un aumento della loro tossicità generale (per esempio la mielo e cardiotossicità dell'adriamicina, o la neurotossicità da vincristina): pertanto in presenza di segni di epatotossicità i dosaggi dei farmaci vanno adeguatamente ridotti.

## **DANNO RENALE E VESCICALE**

**Il danno renale è correlato in genere all'uso di taluni farmaci (cis-platino, methotrexate, nitrosouree, L-asparaginasi, mitramicina), mentre è raro con altri chemioterapici**

---

**CICLOFOSFAMIDE AD ALTE DOSI - IFOSFAMIDE**



**DANNO VESCICALE: *CISTITE EMORRAGICA***

## Classificazione degli effetti collaterali prodotti dai farmaci antitumorali.

### Effetti collaterali

• <b>Immediati</b>	Necrosi tissutale locale da stravasamento Nausea e vomito Brividi, febbre Eruzione cutanea, anafilassi Flebite Reazione cutanea di richiamo su area irradiata Iperuricemia, insufficienza renale Ipocalcemia	Mecloretrammina Quasi tutti i farmaci Bleomicina, dacarbazina Bleomicina, asparaginasi, taxolo Mecloretrammina Actinomomicina D In assenza di allopurinolo Mitramicina
• <b>Precoci</b>	Leucopenia e piastrinopenia Megaloblastosi Mucosite (stomatite, diarrea) Caduta dei capelli, alopecia Stipsi, ileo paralitico Ipercalcemia Psicosi Coagulazione intravascolare disseminata Pancreatite Ritenzione di liquidi Infiltrati polmonari Atassia cerebellare Ototossicità Danno renale	Quasi tutti i farmaci Methotrexate, Ara-C Methotrexate Antracicline, ciclofosfamide Vincristina, vindesina, Estrogeni Corticosteroidi Asparaginasi Asparaginasi Vari ormoni Methotrexate, bleomicina Fluorouracile Cisplatino Cisplatino, methotrexate
• <b>Ritardati</b>	Anemia Neurotossicità periferica Azoospermia, amenorrea Danno epato cellulare Ittero colostatico Iperpigmentazione Fibrosi polmonare Necrosi miocardica Sindrome cushingoide Mascolinizzazione Femminilizzazione Sindrome addisoniana	Antimetaboliti Vincristina, vindesina, taxolo Alchilanti, procarbazine Asparaginasi, nitrosouree Mercaptopurina Bleomicina Bleomicina, busulfan Antracicline Corticosteroidi Androgeni Estrogeni Busulfan
• <b>Tardivi</b>	Sterilità Fibrosi epatica Encefalopatia Osteoporosi Leucemia acuta, tumori solidi	Alchilanti, procarbazine Methotrexate Methotrexate Corticosteroidi Alchilanti, procarbazine

# SVILUPPO DEI FARMACI

IDENTIFICAZIONE DEI POSSIBILI COMPOSTI



STUDI IN VITRO



STUDIO IN ANIMALE



STUDI CLINICI

# GLI STUDI DI FASE I, II, III, IV

Study Phase	Objectives	Patient Population
<b>Phase I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Identify maximum tolerated dose</li><li>● Define key toxicities</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Small (3-6 patients/dose level)</li><li>● Various tumor types</li></ul>
<b>Phase II</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Evaluate tumor response</li><li>● Determine whether drug warrants Phase III study</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Larger than Phase I (10-50 patients/treatment group)</li><li>● More uniform disease characteristics</li></ul>
<b>Phase III</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Compare new treatment with standard</li><li>● Support marketing approval</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Larger than Phase II (100s of patients/treatment group)</li><li>● Same tumor type</li><li>● Broader patient pool</li></ul>
<b>Phase IV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Integrate clinical study experience into general clinical practice</li><li>● Monitor safety after approval</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Very large cohorts (100s-1000s)</li><li>● Represent general patient population</li></ul>

# *MECCANISMI DI RESISTENZA FARMACOLOGICA*

## **Eterogeneità delle cellule tumorali**

Prima della loro esposizione a una chemioterapia, all'interno di alcune sottopopolazioni di cellule cancerose si verificano mutazioni genetiche spontanee. Alcune di queste sottopopolazioni sono chemioresistenti e crescono fino a divenire il tipo cellulare predominante dopo che la chemioterapia ha eliminato le linee cellulari sensibili. Secondo l'ipotesi di Goldie-Coldman la probabilità che una popolazione tumorale abbia al suo interno cellule resistenti è in funzione del numero totale di cellule presenti. Questa ipotesi sottolinea l'alta probabilità che esistano cellule mutanti farmaco-resistenti già al momento della rilevabilità clinica.

# MECCANISMI DI RESISTENZA FARMACOLOGICA

## Resistenza a un singolo farmaco

- Enzimi catabolici

L'esposizione a un farmaco può indurre la produzione di enzimi catabolici, che conferiscono una farmaco-resistenza. Il farmaco viene catabolizzato più rapidamente all'interno della cellula, grazie all'amplificazione genica di specifici enzimi catabolici.

- Il glutatione (GSH)

E' essenziale per la sintesi dei precursori del DNA. Il GSH e i suoi enzimi reagiscono con i radicali liberi detossificandoli e sembrano svolgere un ruolo nell'inattivazione dei farmaci alchilanti attraverso un legame diretto, l'aumentato catabolismo, la detossificazione o riparazione dei danni indotti a livello del DNA.

- DNA topoisomerasi

Le topoisomerasi partecipano alla separazione e al ricongiungimento delle molecole di DNA durante la divisione cellulare.. Si ritiene che la topoisomerasi II sia in grado di promuovere la rottura della catena del DNA in presenza di antracicline e epipodofillotossine.

- Proteine di trasporto

L'esposizione ai farmaci può indurre la produzione di proteine di trasporto che rendono le cellule farmaco-resistenti. Esempi sono il trasporto del methetrexate e il gene della resistenza pleiotropica (MDR)

# MECCANISMI DI RESISTENZA FARMACOLOGICA

## Resistenza pleiotropica

La resistenza a molteplici farmaci, soprattutto agli antimetaboliti, può dipendere da mutazioni; questo processo sembra essere dovuto all'induzione o amplificazione del gene *mdr-1*. Il prodotto di questo gene è una glicoproteina di membrana prodotta dalle cellule caratterizzate da una resistenza intrinseca ai farmaci chemioterapici

# APPLICAZIONI CLINICHE DEI FARMACI CITOSTATICI: VARI TIPI DI CHEMIOTERAPIA

## APPLICAZIONI CLINICHE DEI FARMACI CITOTOSSICI

### Indicazioni

- Possibilità di guarigione per alcune neoplasie maligne
- Trattamento pallativo per alleviare i sintomi di pazienti con tumori metastatici
- Trattamento di pazienti asintomatici quando il tumore è aggressivo e trattabile oppure per diminuire la percentuale di ricadute oppure per aumentare l'intervallo libero da malattia.

### Controindicazioni

I farmaci chemioterapici sono relativamente o assolutamente controindicati nelle seguenti situazioni:

- Non esiste la possibilità di valutare la risposta del paziente alla terapia e di controllare e trattare adeguatamente le reazioni tossiche
- È probabile che il paziente non sopravviva a sufficienza

### Risposta del tumore alla chemioterapia

- Guaribilità
- Aumento della sopravvivenza
- Palliazione
- Risposte occasionali
- Inefficacia

# ***APPLICAZIONI CLINICHE DEI FARMACI CITOSTATICI: VARI TIPI DI CHEMIOTERAPIA***

## **Policхимиотерапия**

Agenti chemioterapici differenti sia per fase-specificità sia per tossicità sono frequentemente combinati per raggiungere il massimo effetto antineoplastico con la minima tossicità.

## **Chemioterapia adiuvante**

E' il trattamento che si intraprende quando, dopo l'asportazione del tumore primitivo, non vi sia evidenza di persistenza di malattia ma la presenza di certi fattori prognostici della neoplasia suggerisce una elevata probabilità di diffusione microscopica a distanza delle cellule neoplastiche.

Le basi del successo delle terapie adiuvanti sono rappresentate dai seguenti fattori:

1. Caratteristiche cinetiche della crescita neoplastica in fase iniziale sono favorevoli all'azione della chemioterapia
2. Probabilità di una resistenza cellulare sono minime
3. Carico neoplastico è limitato

## **Chemioterapia neoadiuvante o primaria**

Si intende la chemioterapia somministrata prima del trattamento loco-regionale del tumore primitivo allo scopo di ottenere una rapida riduzione della massa neoplastica primitiva (consentendo interventi meno demolitivi e mutilanti) e controllo della diffusione micrometastatica.

## ***VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ E DELL'EFFICACIA: CRITERI DI RISPOSTA, QUALITÀ DI VITA***

**VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ E DELL'EFFICACIA DELLA  
TERAPIA**

**L'attività e l'efficacia dei trattamenti antitumorali viene valutata  
attraverso:**

- 1. Risposta**
- 2. Sopravvivenza globale**
- 3. Sopravvivenza libera da malattia**
- 4. Qualità di vita**

**RISPOSTA:** è espressione dell'**attività** delle cure sulla malattia, presupposto necessario, ma non sufficiente al conseguimento di reali benefici per il paziente.

E' determinata secondo criteri quantitativi mediante il confronto tra la massa neoplastica totale misurata prima e dopo il trattamento.

L'**efficacia** delle cure, ovvero l'effettivo giovamento ottenuto dal paziente, è misurata dalla sopravvivenza, globale e libera da malattia e dalla qualità di vita.

Di recente sono state pubblicate nuove linee-guida per la valutazione della risposta al trattamento nei tumori solidi (RECIST), che dovrebbero sostituire quelle del WHO.

## RISPOSTA

**Tipi di lesioni.** Ai fini della valutazione della risposta le localizzazioni di malattia possono essere suddivise in: **misurabili, valutabili e non valutabili.**

Sono pertanto possibili alcune differenti situazioni cliniche:

- **Malattia misurabile bidimensionale.** Le lesioni misurabili consentono la determinazione in centimetri dei due diametri maggiori.  
Il loro prodotto fornisce la superficie massima della malattia.  
Le misurazioni successive verranno espresse in termini di variazione percentuale rispetto all'area iniziale.
- **Malattia misurabile unidimensionale.** Qualora sia misurabile un solo diametro della neoplasia possono essere utilizzati dei parametri di riferimento. Nelle adenopatie mediastiniche vengono definite “bulky” le lesioni il cui diametro sia superiore ad un terzo del diametro del torace a livello di D5-D6. Nelle adenopatie addominali vengono definite “bulky” le masse superiori a 10 cm. Nella definizione di epatomegalia viene fissato a 5 cm dall'ultima costa il limite inferiore del margine epatico misurato lungo la linea emiclaveare destra e al di sotto del processo xifoideo.
- **Malattia non misurabile, valutabile.** Nel caso in cui la malattia, benché clinicamente o radiologicamente evidente, non sia misurabile in centimetri (asciti, versamenti pleurici, linfangiti polmonari, metastasi cutanee, masse a bordi radiologicamente mal definibili) possono essere di aiuto altri metodi valutativi (la fotografia delle lesioni cutanee o di una massa neoplastica, la misurazione della circonferenza dell'addome in caso di ascite, la linfografia, la determinazione di alcuni marcatori).

## CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA OBIETTIVA

- **Risposta completa (RC).** Corrisponde alla regressione di tutti i sintomi e i segni della neoplasia per la durata minima di un mese. E' espressione dell'attività di un trattamento ed è tra gli obiettivi primari degli studi clinici di fase II. Nel caso in cui la RC sia confermata da una valutazione patologica si parla di risposta completa patologica. La relazione tra attività ed efficacia è spesso complessa e difficile da definire nella valutazione dei dati ottenuti da uno studio non randomizzato. I pazienti responsivi ad un determinato trattamento non necessariamente hanno un beneficio in termini di sopravvivenza; viceversa un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti responsivi non necessariamente è espressione dell'efficacia del trattamento. Scopo di uno studio controllato di fase III sarà proprio quello di chiarire l'effettivo rapporto attività/efficacia.
- **Risposta parziale (RP).** Corrisponde ad un diminuzione  $\geq 50\%$  della massa tumorale globale (data dalla somma delle superfici di tutte le lesioni misurabili) per almeno un mese.
- **Stazionarietà.** Regressione  $< 50\%$  oppure incremento  $< 25\%$  della massa tumorale globale.
- **Progressione (PD).** Corrisponde ad un aumento  $\geq 25\%$  della superficie di una o più lesioni o alla comparsa di nuove lesioni.
- **Ricaduta.** Comparsa di nuove lesioni o aumento  $\geq 50\%$  rispetto alla misurazione pre-terapia delle stesse, dopo un periodo di RC o RP.

## SOPRAVVIVENZA

**Sopravvivenza attuariale:** confronta il numero di pazienti morti o persi all'osservazione in un determinato periodo di tempo con il numero di soggetti persi all'osservazione in una popolazione di controllo, sana e tenuta costantemente in osservazione.

**Tasso di sopravvivenza osservato:** indica la percentuale di pazienti vivi alla fine di uno specifico intervallo di tempo, a partire dal momento della diagnosi.

**Tasso relativo di sopravvivenza:** permette di correggere il tasso di sopravvivenza rapportandolo alla normale attesa di mortalità in una popolazione omogenea e confrontabile.

**Tasso di sopravvivenza corretto:** calcola il tasso di sopravvivenza, tenendo conto del numero di morti per altre cause, tra i pazienti liberi da tumore al momento della morte.

**Sopravvivenza mediana:** è il lasso di tempo in cui il 50% dei pazienti è già deceduto e il 50% è ancora vivente. La sopravvivenza media è senza significato, dal momento che la sopravvivenza di pazienti con tumori simili può variare da poche settimane ad alcuni anni. La sopravvivenza mediana può essere utilizzata per confrontare studi clinici, ma può portare a conclusioni errate. In studi con risultati consolidati, un gruppo rilevante di pazienti può infatti sopravvivere per mesi o per anni dopo che è stata raggiunta la mediana di sopravvivenza, senza che questo aspetto emerga dal confronto.

**Sopravvivenza libera da malattia:** è la sopravvivenza senza evidenza di malattia, indice diretto dell'efficacia di un trattamento. Viene misurata dal momento del conseguimento della RC fino alla prima evidenza di recidiva. La probabilità che la sopravvivenza libera da malattia si tramuti in una guarigione definitiva è funzione della sua durata e del tipo di tumore:

1. Neoplasie caratterizzate da elevata aggressività biologica = probabilità di guarigione di oltre il 90% a tre anni;
2. Neoplasie ad andamento più lento: devono trascorrere almeno 5 anni (o più).

**Sopravvivenza globale:** corrisponde alla durata della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza dalla prima ricaduta alla morte (o al momento della valutazione).

## QUALITA' DI VITA

Nel disegno degli studi clinici si tende sempre più a considerare tra gli obiettivi del trattamento, accanto alla risposta ed alla sopravvivenza, la *qualità di vita*. Si sente, cioè, l'esigenza di misurare non solo l'attività e l'efficacia di un trattamento, ma anche il prezzo pagato dal paziente in termini di tossicità, inabilità fisica, capacità lavorativa, limitazioni della sua vita sociale, relazionale e psichica.

Si tratta di elementi riguardanti sia il benessere fisico, e pertanto più facilmente valutabili (Performance Status), che sfere di estrema soggettività e pertanto di difficile definizione e misurazione.

La qualità di vita viene valutata mediante questionari somministrati al paziente prima, durante e dopo il trattamento, comprendenti quesiti a cui egli deve rispondere con un voto (scala categorica) o un'indicazione su linea continua (scala analogica), evitando il più possibile la partecipazione diretta del medico.

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Agenti ormonali: Categorie**

- OT Additiva (es. estrogeni, progestinici, androgeni)
- OT Ablativa (es. ovariectomia, orchiectomia)
- OT Competitiva (es. antiestrogeni, antiprogestinici, antiandrogeni)
- OT Inibitoria (es. inibitori dell'aromatasi, LH-RH analoghi)

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Agenti ormonali: Meccanismo d'azione**

- Modulano l'attività degli ormoni su recettori del nucleo o del citoplasma (con conseguente sintesi di mRNA / sintesi proteica / modifica del funzionamento cellulare)

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### Esempi di agenti ormonali

- Megestrol acetato (ca. mammario ed endometriale)
- Tamoxifen per ca. mammario (raramente per altri, es.melanoma)
- LH-RH agonisti in combinazione con flutamide o altri (blocco androgenico totale) nel ca. prostatico
- Prednisone come parte della terapia di combinazione (per Hodgkin, non-Hodgkin, mieloma, and leucemia linfatica acuta) e come terapia palliativa (ca. mammario e prostatico)

# **ONCOLOGIA**

## ***Agenti Citotossici***

### **Agenti Biologici**

- **Citochine (es. interleukina-2, interferone alpha, colony stimulating factors)**
- **Agenti Immunomodulanti (es. bacillus Calmette-Guérin, levamisolo)**
- **Octapeptidi (es. octreotide)**

# **ONCOLOGIA**

## **Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) : Meccanismo d'azione**

- Produced normally by mononuclear phagocytes, endothelial cells, fibroblasts, neutrophils
- Acts to control number of circulating blood neutrophils
- Improves neutropenia and reduces infection in solid-tumor patients receiving myelosuppressive therapy

## **“ENDPOINTS” = INDICI DI RISULTATO**

### **# MALATTIA AVANZATA / METASTATICA**

- **% di Risposte Obiettive (Objective Response Rate)**
- **Durata della risposta , mediana (Median Response Duration)**
- **Tempo libero da progressione, mediano  
(Progression Free Survival)**
- **Sopravvivenza mediana (Overall Survival)**  
e .....
- **“Quality of life”**
- **“Clinical benefit”**
- **“Cost-effectiveness”**  
ecc. ecc.

### **# TERAPIE ADIUVANTI**

- **Sopravvivenza (Overall Survival)**
- **Sopravvivenza libera da malattia (Disease Free Survival)**

# TERMINOLOGIA 1

Nella malattia metastatica o localizzata,  
se vi sono lesioni misurabili o valutabili :

**Risposta completa (CR)**: scomparsa di ogni evidenza di malattia in 2 valutazioni a 4 settimane di distanza.

**Risposta parziale (PR)**: ↓  $\geq 50\%$  delle dimensioni complessive di tutte le lesioni misurate in 2 rilevazioni a 4 settimane di distanza, in assenza di nuove lesioni.

**Malattia stabile (SD)**: ↓  $\leq 50\%$  o ↑  $< 25\%$  delle dimensioni complessive di tutte le lesioni misurate.

**Progressione di malattia (PD)**: ↑  $> 25\%$  delle dimensioni delle lesioni misurate o comparsa di nuove lesioni.

**Risposte obiettive (RO)**: CR+PR

# TERMINOLOGIA 2

## Sopravvivenza globale (OS)

intervallo di tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e l'exitus della paziente, non necessariamente dovuto alla malattia.

## Tempo alla progressione (TTP)

intervallo di tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la data di ricaduta o di comparsa della progressione o dell'ultimo controllo se il paziente è libero da progressione.

(nel caso di terapia adiuvante, si parla anche di

Tempo alla Ricaduta)

**E poi**

**arrivò il**

**Gleevec ...**

## **LE TIROSINA CHINASI RECETTORIALI**

**Se vi sono mutazioni nei geni che codificano per i recettori cellulari di membrana tiroxina chinasi, i recettori acquisiscono capacità trasformante e possono indurre la proliferazione cellulare e la trasformazione neoplastica della cellula.**

**Geni da ricordare:**

- **ABL** (sul cromosoma 22) = **in gioco nel determinare la Leucemia Mieloide Cronica attraverso la traslocazione e fusione con il gene BCR** (sul cromosoma 9)
- **Gene del EGFR =che codifica per il Recettore del Fattore di Crescita Epidermico o HER1 iperespresso nel Ca della mammella con indice prognostico negativo, nei glioblastomi, nei tumori del polmone, nel carcinoma prostatico, nei tumori gastrici più invasivi, nei tumori ovarici più aggressivi, nei tumori del distretto testa-collo.**
- **Gene del Recettore del Fattore di Crescita HER2 iperespresso nel Ca della mammella**

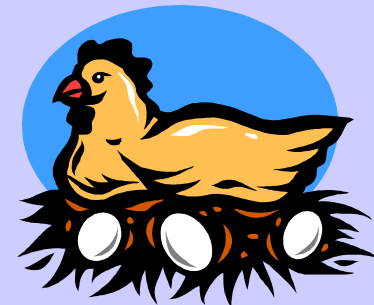
Poiché le TIROSINA CHINASI RECETTORIALI hanno questa potenzialità cancerosa sono stati preparati nuovi farmaci che tendono ad inibire questo meccanismo.

**Transtuzumab (Herceptin)**

**Imatinib o STI 571 *Signal Transduction Inhibitor* (Glivec)**

**ZD 1839 (Iressa)**

.....altri sono in fase di « cova »



**IMATINIB MESILATO – STI 571**  
(inibitore del segnale di trasduzione)

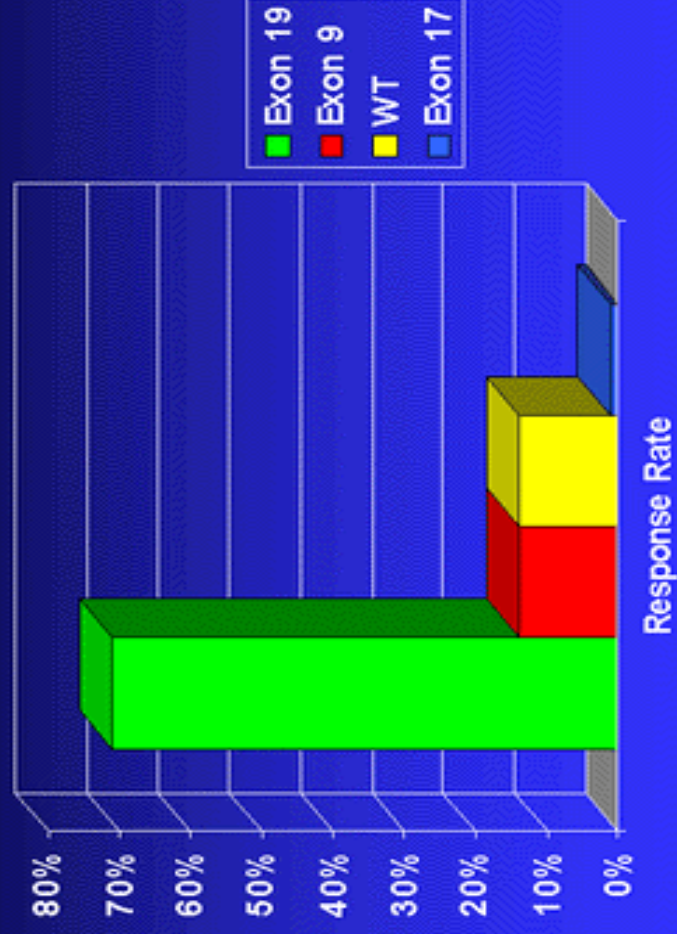
Nome Commerciale: GLIVEC (Novartis)

Formulazione: capsule da 100mg

Azione: inibitore dell'attività tirosinchinasica dell'oncogene BCR-ABL, specifico per le cellule bersaglio positive per il cromosoma Philadelphia. L'effetto citolitico è di tipo apoptotico. Interferisce con i meccanismi di proliferazione e morte cellulare. L'attività tirosinchinasica della proteina prodotta dall'ibrido BCR-ABL, è elevata e persistente e causa LMC. Glivec occupa competitivamente il sito della tirosinchinasi che lega ATP non permettendo in tal modo la sua funzione fosforilativa. Inibisce anche il recettore per il PDGF-beta (altra tirosino-chinasi).

Indicazioni: LMC Ph+ dopo fallimento della terapia con Interferon alfa, o in fase accelerata o in crisi blastica; Tumori stromali del tratto gastrointest.: GIST maligni in operabili o metastatici, positivi al KIT CD117. LMC Ph-neg con traslocazione t(5;12) mediante inibizione PDGF-beta.

# Response rate in GLST according to mutational status for c-KIT



From: Blanke et al, Proc.ASCO 20,#1, 2001

[asco]

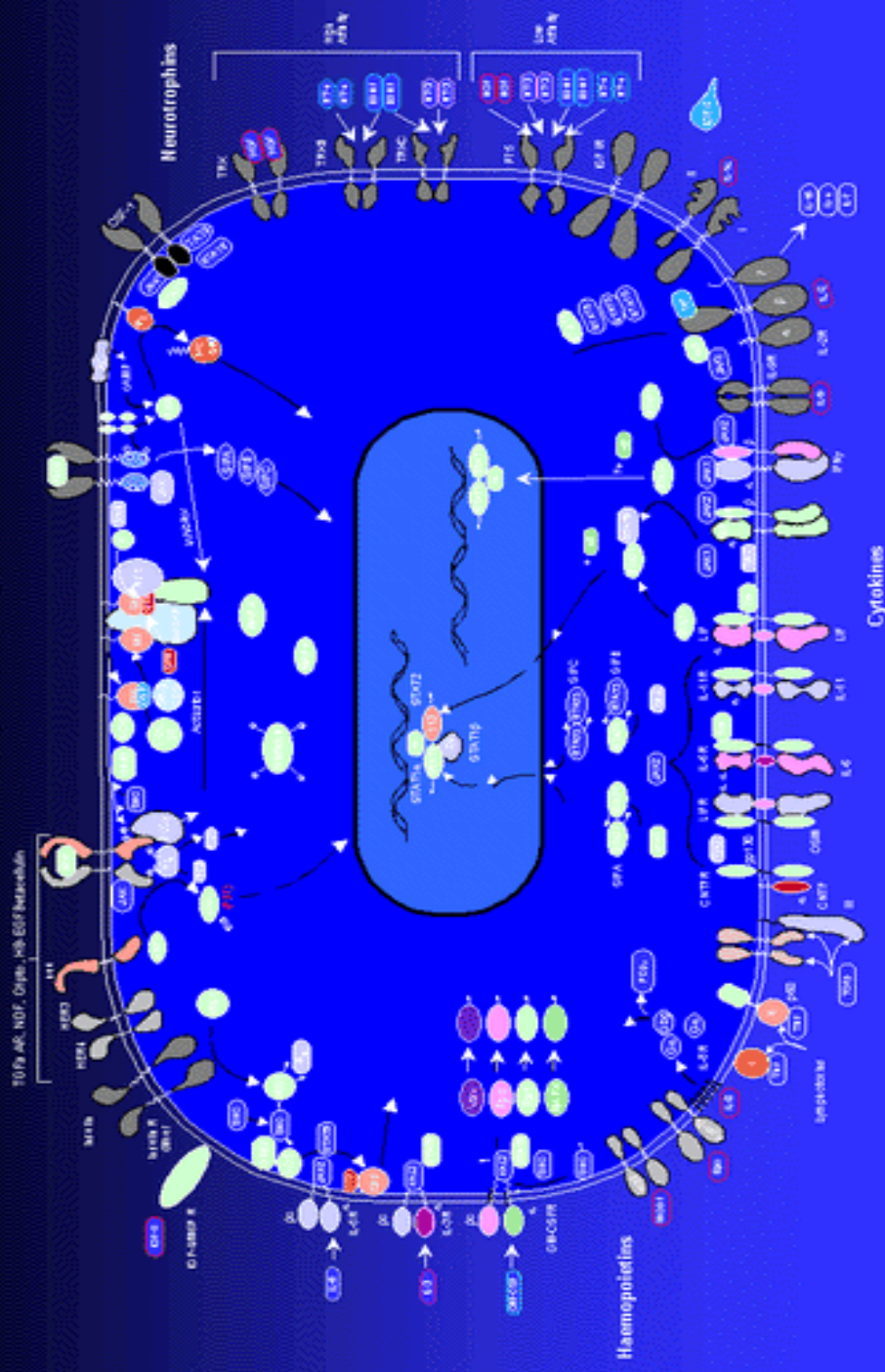
1

## ***Le recenti ricerche di biologia molecolare***

- Hanno aumentato in modo rilevante la nostra conoscenza sulla crescita tumorale
- Hanno portato all'identificazione di una lunga lista di potenziali nuovi target per i farmaci antitumorali

# Growth Factor/Cytokine Receptor Systems

## Growth Factor/Tyrosine Kinase Systems



# THERE ARE MULTIPLE TARGETS BEING DETECTED ON MICROARRAY FOR WHICH WE ALREADY HAVE THERAPEUTIC DRUGS

● Thymidine phosphorylase	Xeloda
● Bcr-abl	Gleevec
● Her2/neu	Herceptin
● EGFR	Iressa, OSI 774
● Cox-2	Celebrex
● Bcl2	G3139 antisense
● ERCC-3	MGI 114
● Farnesyl Transferase	R115777, SCH66336
● PDF5	Sulindac sulphone
● MLH1/MLH2	Gemcitabine
● Ornithine decarboxylase	Deflornithine
● CD52	CAMPATH
● GST	PNU166196, Tik 286
● CD-33	Myelotarg
● CD-20	Rituximab
● ER	Tamoxifen

# ***IL TARGET IDEALE PER LA TERAPIA MOLECOLARE***

- E' presente nella maggioranza dei pazienti con una specifica patologia
- E' riconosciuto come l'anomalia causale
- Ha un'unica attività che è
  - richiesta per indurre la malattia
  - non è indispensabile per la normale funzione cellulare

***Il targeting molecolare  
del trattamento antineoplastico  
richiede alcune modifiche  
nel disegno dei trial clinici***

- **Nella selezione del paziente**
- **Basandosi sugli effetti dei farmaci nei modelli di studio: anche nella selezione degli endpoint (criteri di valutazione finale)**

# EGFR expression in human tumors

## Tumors showing high EGFR expression

- NSCLC 40-80%
- Prostate 40-80%
- Gastric 33-74%
- Breast 14-91%
- Colorectal 25-77%
- Pancreatic 30-50%

## High expression generally associated with

- Invasion
- Metastasis
- Late-stage disease
- Chemotherapy resistance
- Hormone-therapy resistance
- Poor outcome

- Ovarian 35-70%

# ***Molti agenti cosiddetti citostatici hanno mostrato un'attività citotossica nell'uomo***

- Risposte obiettive sono state osservate con
  - inibitori dell'EGFR (carcinoma della mammella, NSCLC, tumori del capo-collo)
  - inibitori della Farnesyl Transferasi (AML, carcinoma della mammella)
- Ma i tassi di risposta sono generalmente bassi (10-15%)

# ***CHE COSA DOVRA' CAMBIARE ?***

- Se un farmaco con target molecolare suggerisce nei modelli in vivo un'attività di "cell-kill" (quindi il trattamento è citotossico), il principale cambiamento nel disegno dei trial sarà nella selezione dei pazienti
- Se il farmaco con target molecolare suggerisce nei modelli in vivo soltanto una inibizione della crescita (quindi il trattamento è citostatico), il principale cambiamento nel disegno dei trial sarà sia nella selezione dei pazienti che nell' endpoint degli studi