

Chemioterapia antineoplastica

La medicina antitumorale e' cambiata drammaticamente dopo che sono state scoperte terapia in grado di curare forme tumorali prima letali (es cancro del testicolo, linfomi, leucemie).

Inoltre grazie alle terapie di supporto (antiemetici, fattori stimolanti le colonie) oggi possiamo essere piu aggressivi riguardo all'utilizzo dei farmaci citotossici.

Inoltre i farmaci utilizzati come antineoplastici vengono ora utilizzati (a dosaggi piu bassi) anche in altre condizioni quali ad esempio malattie autoimmuni (artrite reumatoide, metotrexato e ciclofosfamide), Crohn (6-mercaptopurina), psoriasi (metotrexato), e nei pz trapiantati (metotrexato e azatioprina).

Si tratta comunque di farmaci con un basso IT

Tabella 60.1 Agenti alchilanti

Tipo di farmaco	Principio attivo	Patologia
Mostarde azotate	Mecloretamina Ciclofosfamide Ifosfamide	Linfoma di Hodgkin Leucemia linfocitica acuta e cronica; linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin; mieloma multiplo; neuroblastoma; cancro della mammella, dell'ovaio, del polmone; tumore di Wilms; cancro della cervice e del testicolo sarcoma dei tessuti molli
	Melfalan Clorambucile	Mieloma multiplo Leucemia linfocitica cronica; macroglobulinemia
Derivati della metil-idrazina	Procarbazina (<i>N</i> -metil-idrazina, MIH)	Linfoma di Hodgkin
Alchil-solfonati Nitrosouree	Busulfano	Leucemia mieloide cronica, trapianto di midollo
	Carmustina (BCNU)	Linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin; glioblastoma
	Streptozocina (streptozotocina)	Insulinoma pancreatico maligno; carcinoide maligno
	Bendamustina	Linfoma non Hodgkin
Triazeni	Dacarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimidazolo carbossamide)	Melanoma; linfoma di Hodgkin; sarcoma dei tessuti molli
	Temozolomide	Gliomi maligni
Complessi di coordinazione del platino	Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino	Cancro del testicolo, dell'ovaio, della vescica, dell'esofago, del polmone, tumori della testa e del collo, cancro del colon, cancro della mammella

Tabella 60.2 Antimetaboliti

Tipo di farmaco	Principio attivo	Patologia
Analoghi dell'acido folico	Metotrexato (ametopterin)	Leucemia linfocitica acuta; coriocarcinoma; cancro della mammella, della testa e del collo, del polmone; sarcoma osteogenico; cancro della vescica
	Pemetrexed	Mesotelioma; cancro del polmone
Analoghi della pirimidina	Fluorouracile (5-fluorouracile, 5-FU), capecitabina	Cancro della mammella, del colon, dell'esofago, dello stomaco, del pancreas, della testa e del collo; lesioni cutanee premaligne (uso topico)
	Citarabina (citosina arabinoside)	Leucemia linfocitica acuta e mieloide acuta; linfoma non Hodgkin
	Gemcitabina	Cancro del pancreas, dell'ovaio, del polmone
	5-Azacitidina	Mielodisplasia
	5-Azadeossicitidina	Mielodisplasia
Analoghi della purina e inibitori correlati	Mercaptopurina (6-mercaptopurina, 6-MP)	Leucemia linfocitica acuta e mieloide acuta; linfoma non Hodgkin a piccole cellule
	Pentostatina	Leucemia a cellule capellute; leucemia linfocitica cronica; linfoma non Hodgkin a piccole cellule
	Fludarabina	Leucemia linfocitica cronica
	Clofarabina	Leucemia linfocitica acuta
	Nelarabina	Leucemia a cellule T, linfoma

Tabella 60.3 Prodotti naturali

tipo di farmaco	Principio attivo	Patologia
Alcaloidi della vinca	Vinblastina	Linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin; cancro del testicolo
	Vinorelbina	Cancro della mammella e del polmone
	Vincristina	Leucemia linfocitica acuta; neuroblastoma; tumore di Wilms; rhabdomyosarcoma; linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin
Taxani	Paclitaxel, docetaxel	Cancro dell'ovaio, della mammella, del polmone, della prostata, della vescica, della testa e del collo
Etoposidofillotossina	Etoposide	Cancro del testicolo, del polmone a piccole cellule e altri tumori polmonari; cancro della mammella; linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin; leucemia mieloide acuta; sarcoma di Kaposi
	Teniposide	Leucemia linfoblastica acuta nei bambini
Camptotecine	Topotecan	Cancro dell'ovaio; cancro del polmone a piccole cellule
	Irinotecan	Cancro del colon
Antibiotici	Dactinomicina (actinomicina D)	Coriocarcinoma; tumore di Wilms; rhabdomyosarcoma; cancro del testicolo; sarcoma di Kaposi
	Daunorubicina (daunomicina, rubidomicina)	Leucemia linfocitica acuta e mieloide acuta
	Doxorubicina	Sarcoma dei tessuti molli, sarcoma osteogenico e altri sarcomi; linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin; leucemia acuta; cancro della mammella, tumori maligni dell'apparato genitourinario, cancro della tiroide, del polmone e dello stomaco; neuroblastoma e altri sarcomi nei bambini e negli adulti
Enfina	Yondelis	Sarcoma dei tessuti molli; cancro dell'ovaio
Antracenedioni	Mitoxantrone	Leucemia mieloide acuta; cancro della mammella e della prostata
	Bleomicina	Cancro del testicolo e della cervice; linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin
	Mitomicina C	Cancro dello stomaco, dell'ano, del polmone
Enzimi	L-Asparaginasi	Leucemia linfocitica acuta

Chemioterapia antineoplastica

terapie mirate

Nuove strategie per lo sviluppo di farmaci antitumorali sono state messe a punto negli ultimi 20 anni soprattutto sulla base delle conoscenze acquisite riguardo alle basi molecolari della trasformazione neoplastica.

Lo studio della biologia dei tumori ha portato a scoprire bersagli completamente nuovi e specifici (terapia mirata).

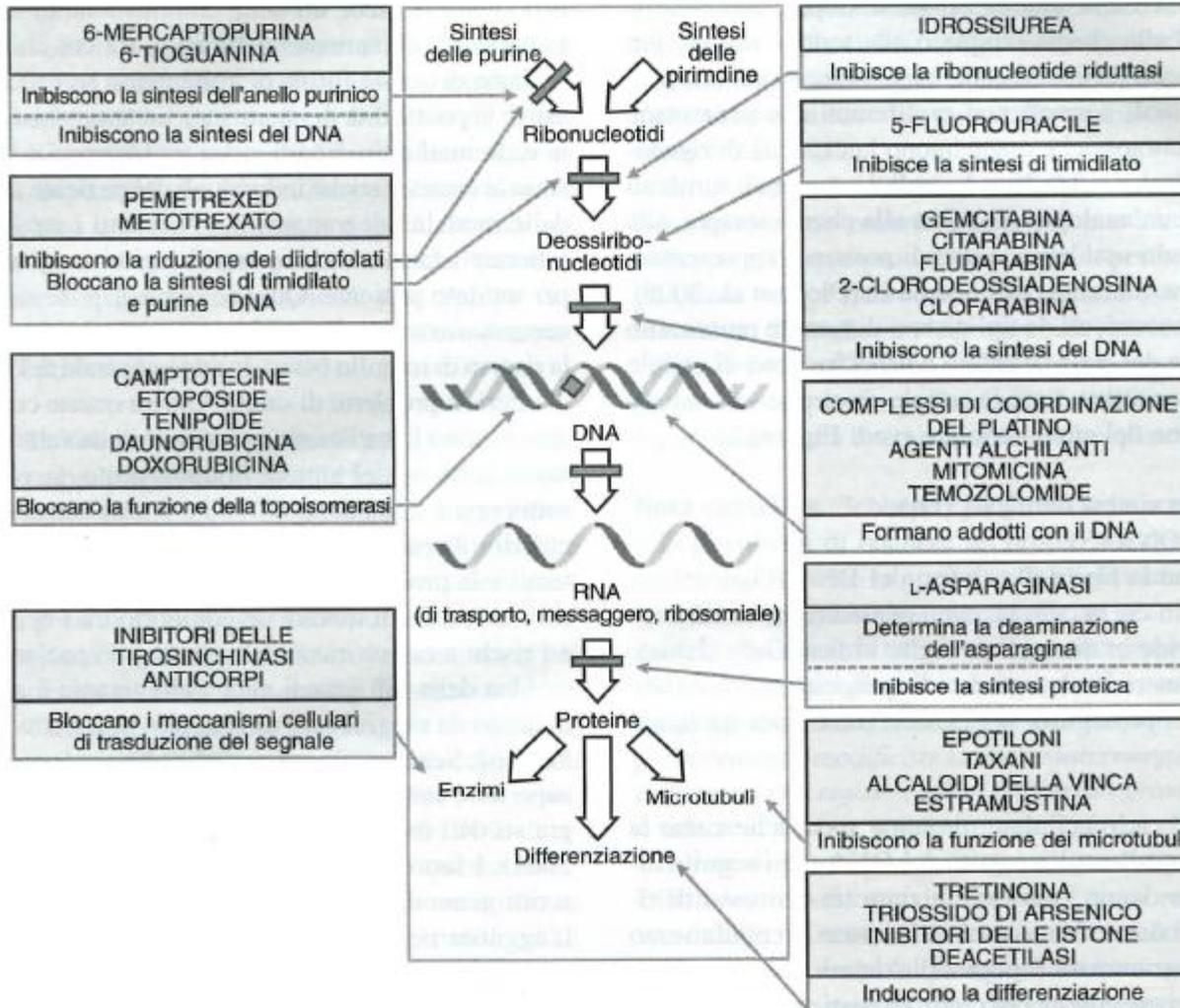
Sebbene alcuni farmaci per la terapia mirata abbiano effetti straordinari contro specifici tumori e' poco probabile che nell'immediato futuro le terapie innovative rimpiazzino i classici farmaci citotossici (ma bisogna esser cauti nel far previsioni). Piuttosto terapie mirate e agenti citotossici continueranno a essere usati in associazione.

Tabella 60.5 Altri farmaci utilizzati nella chemioterapia antineoplastica

Tipo di farmaco	Principio attivo	Patologia
Urea sostituita	Idrossiurea	Leucemia mieloide cronica; policitemia vera; trombocitosi essenziale
Agenti differenzianti	Tretinoina, triossido di arsenico	Leucemia promielocitica acuta
	Inibitori delle istone deacetilasi (vorinostat)	Linfoma cutaneo a cellule T
Inibitori delle tirosinchinasi	Imatinib	Leucemia mieloide cronica; GIST; sindrome di ipereosinofilia
	Dasatinib, nilotinib	Leucemia mieloide cronica
	Gefitinib, erlotinib (inibitori dell'EGFR)	Cancro del polmone non a piccole cellule
	Sorafenib	Cancro epatocellulare, cancro del rene
	Sunitinib	GIST, cancro del rene
	Lapatinib	Cancro della mammella
Inibitori del proteosoma	Bortezomib	Mieloma multiplo
Modificatori della risposta biologica	Interferone α , interleuchina 2	Leucemia a cellule capellute; sarcoma di Kaposi; melanoma; carcinoide; carcinoma a cellule renali; linfoma non Hodgkin; micosi fungoide; mieloma multiplo; leucemia mieloide cronica
Immunomodulatori	Talidomide	Mieloma multiplo
	Lenalidomide	Mielodisplasia (sindrome 5q); mieloma multiplo
Inibitori di mTOR	Temsirolimus, everolimus	Cancro del rene
Anticorpi monoclonali		(Vedi Tab. 62.1 e 62.2)

GIST (*gastrointestinal stromal tumor*), tumore stromale gastrointestinale; EGFR (*epidermal growth factor receptor*), recettore del fattore di crescita dell'epidermide; mTOR (*mammalian target of rapamycin*) bersaglio della rapamicina nei mammiferi.

Riassunto dei meccanismi e dei siti d'azione di alcuni agenti chemioterapici utili nella terapia antineoplastica.



farmaci antineoplastici

Integrazione terapeutica – il trattamento del pz oncologico richiede e' complesso e richiede una abile commistione di strategie diverse (farmaci, irradiazione, chirurgia). Lo scopo rimane quello di trovare un equilibrio tra i benefici a lungo termine e i rischi cui si sottopone ogni singolo pz.

Test molecolari – si utilizzano sempre piu frequentemente test molecolari per identificare sia i pz con maggiore probabilita' di trarre benefici dalla terapia sia quelli con piu alto rischio di tossicita'. Negli anni a venire i test molecolari diverranno sicuramente fondamentali per la chemioterapia antineoplastica.

Nota cautelare – la tossicita' dei farmaci antineoplastici varia notevolmente tra i diversi pz. E' fondamentale seguire costantemente il pz e riconoscere AE precocemente, modificare la dose o interrompere la somministrazione di farmaci che causino AE gravi. Tali effetti se riconosciuti tardivamente possono diventare irreversibili e condurre a danno d'organo permanente.

farmaci citotossici

Durante la prima guerra furono notati gli effetti del gas mostarda che causava dopo esposizione massiva aplasia del midollo osseo e ulcerazioni GI.

Goodman & Gilman dopo aver dimostrato efficacia nei confronti di un linfoma murino diedero inizio a studi clinici confermando la efficacia delle mostarde azotate in pz affetti da linfoma così avviando la l'era moderna della chemioterapia antineoplastica.

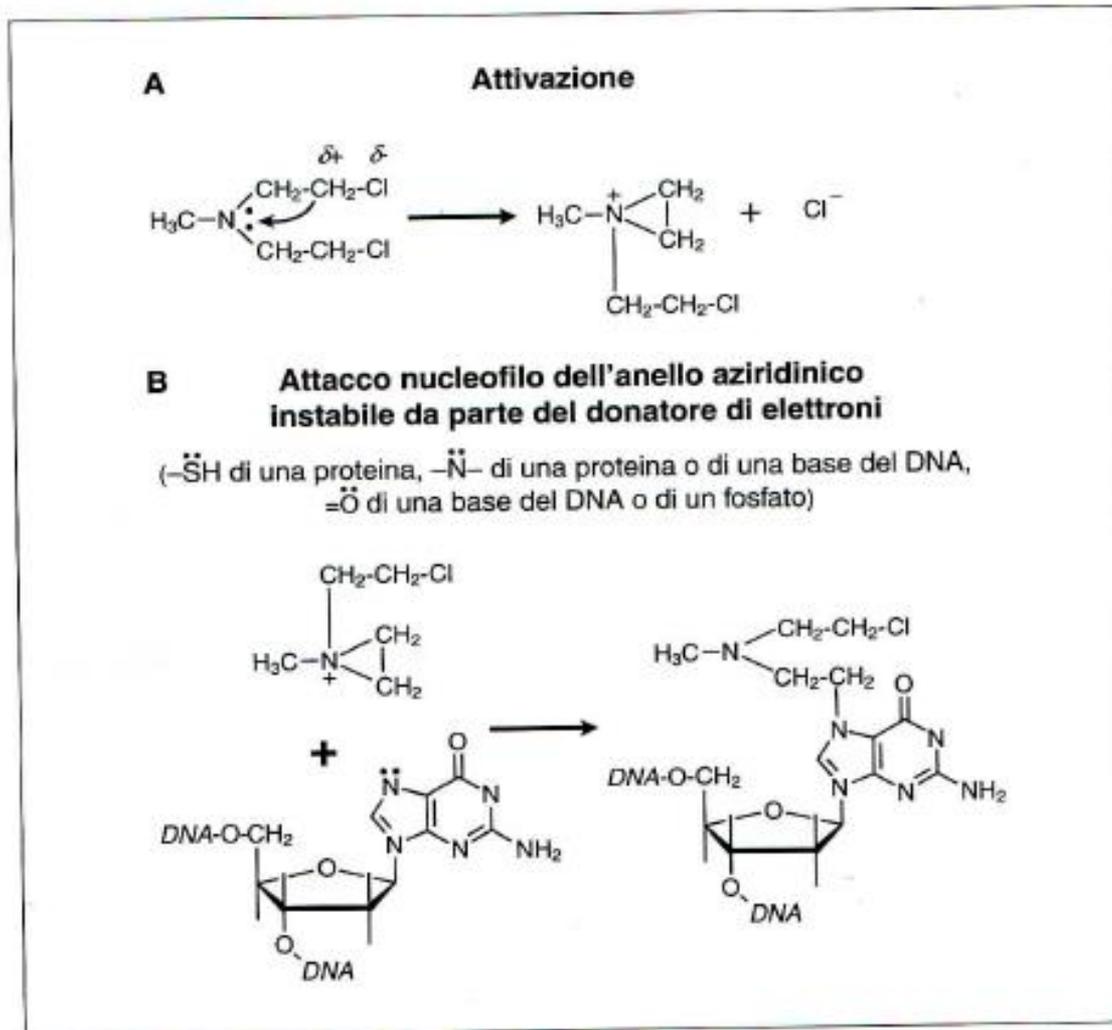
farmaci citotossici:

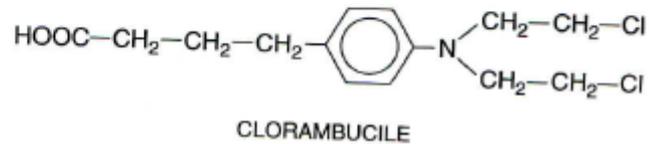
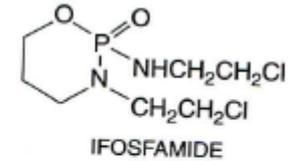
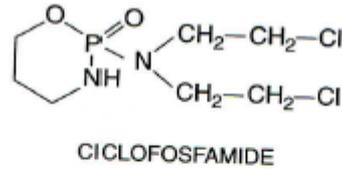
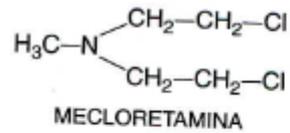
Agenti alchilanti & complessi del platino

Antimetaboliti

Prodotti naturali

Agenti alchilanti





La capacità degli agenti alchilanti di interferire con l'integrità e la funzione del DNA e di indurre morte cellulare nei tessuti in rapida proliferazione costituisce la base delle loro attività terapeutiche e tossiche.

La letalità della alchilazione del DNA dipende dal riconoscimento dell'addotto, dalla generazione di rotture delle catene di DNA da parte degli enzimi riparativi e dalla integrità della risposta apoptotica.

Nella funzione di checkpoint (controllo danno DNA) gioca un ruolo importante p53. Le cellule tumorali con p53 mutato non vanno incontro ad apoptosi e mostrano resistenza agli agenti alchilanti.

Meccanismi resistenza agli agenti alchilanti

- Ridotta permeabilità
- Aumentata concentrazione intracellulare agenti detossificanti (es glutathione)
- Aumentata attività dei sistemi di riparazione DNA
- Perdita della capacità di riconoscimento degli addotti e difetti del checkpoint
- Compromissione delle vie apoptotiche

Tossicità agenti alchilanti

Midollo osseo – la maggioranza di questi farmaci causa tossicità dose limitante agli elementi del midollo osseo. Intensa mielosoppressione con caduta massima della conta dei granulociti a 6-10 giorni e recupero in 2-3 settimane. L'immunità viene depressa da questi agenti che sono per questo impiegati anche nel trattamento delle malattie autoimmuni.

Mucose – gli agenti alchilanti provocano ulcerazioni della mucosa orale, denudazione della mucosa intestinale e alopecia.

Neurotossicità – alcuni farmaci possono causare alterazioni stato mentale, crisi epilettiche, atassia cerebellare.

Leucemogenesi – incidenza di leucemie dopo 4 anni dalla terapia può arrivare al 4% nei pz trattati.

Tossicità extramidollare

Farmaco	MTD, ^a mg/m ²	Aumento rispetto alla dose standard	Principali tossicità d'organo
Ciclofosfamide	7000	7 volte	Cardiaca, VOD epatica
Ifosfamide	16 000	2.7 volte	Renale, SNC, VOD epatica
Tiotepa	1000	18 volte	GI, SNC, VOD epatica
Melfalan	180	5.6 volte	GI, VOD epatica
Busulfan	640	9 volte	GI, VOD epatica
Carmustina (BCNU)	1050	5.3 volte	Polmonare, VOD epatica
Cisplatino	200	2 volte	NP, renale
Carboplatino	2000	5 volte	Renale, NP, VOD epatica

^a Dose massima tollerata (*maximum tolerated dose*, MTD; cumulativa) in protocolli di trattamento.

GI, gastrointestinale; SNC, sistema nervoso centrale; NP, neuropatia periferica; VOD (*veno-occlusive disease*), malattia veno-occlusiva.

Ciclofosfamide

Ciclofosfamide e' ben assorbita dopo somministrazione orale ed e' attivata a 4-idrossiciclofosfamide. Il metabolismo della ciclofosfamide produce metaboliti tossici come la acroleina che causa cistite emorragica. La comparsa di ematuria in un pz trattato con ciclofosfamide e' motivo di discontinuazione della terapia.

Usi terapeutici

Spettro di attivita' molto ampio

Componente essenziale di numerose associazioni per linfomi, K mammella e ovaio, tumori solidi nei bambini.

Viene utilizzata anche nei regimi associati a trapianto del midollo e nelle malattie autoimmuni.

nitrosouree

Le nitrosouree (carmustina e lomustina) attraversano rapidamente la BBB e svolgono quindi un ruolo importante nel trattamento dei tumori cerebrali.

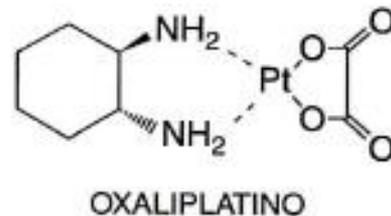
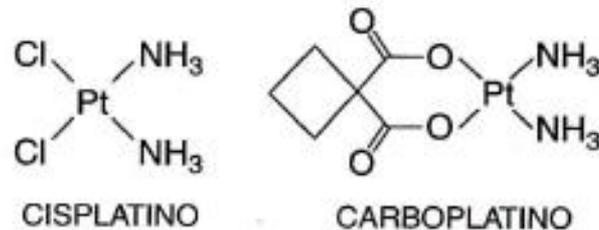
Causano una grave mielosoppressione

Usi terapeutici: gliomi

platino

I complessi di coordinazione del platino hanno una attività antineoplastica ad ampio spettro e sono divenuti la base per il trattamento di un gran numero di tumori.

Sebbene non siano formalmente agenti alchilanti essi si legano covalentemente ai siti nucleofili sul DNA e condividono molte caratteristiche farmacologiche con gli alchilanti.



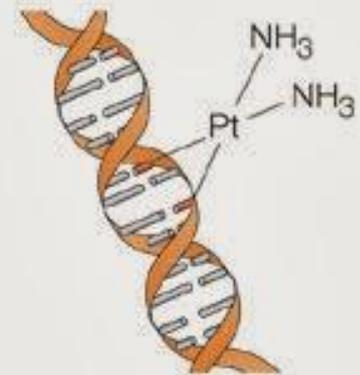
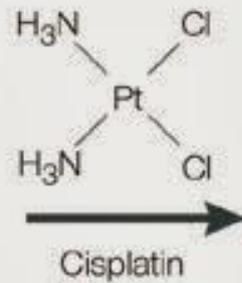
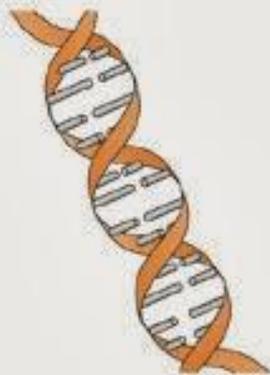
Platino MoA

Cisplatino, carboplatino e oxaliplatino entrano nella cellula grazie al trasportatore del rame CTR1, e vengono estrusi dai trasportatori ATP7A, ATP7B e dalla multidrug resistance protein 1 (MRP1). L'espressione variabile di questi trasportatori concorre a al determinare resistenza.

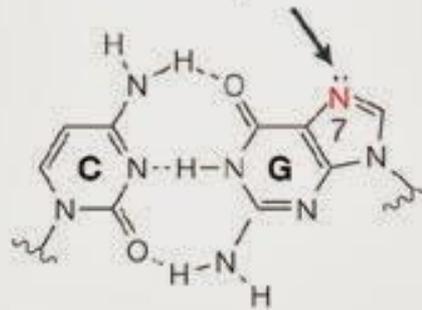
All'interno delle cells, cloruro, cicloesano e ossalato dei tre analoghi vengono spiazzati da molecole di H₂O producendo molecole cariche positivamente e fortemente reattive.

L'N in posizione 7 della guanina e' un sito particolarmente reattivo portando alla formazione di legami crociati G-G intrafilamento. Gli addotti DNA platino inibiscono la replicazione e la trascrizione e portano a rotture del singolo e del doppio filamento, inducendo apoptosi.

Gli analoghi del platino sono mutageni, teratogeni, e cangerogeni. La terapia con questi farmaci e' associata ad un aumento di 4 volte del rischio di sviluppare leucemia.



Guanine N⁷ position



Replication inhibition
Transcription inhibition
Cell-cycle arrest
DNA repair
Cell death

cisplatino

Viene somministrato unicamente iv

Per prevenire la tossicità renale si somministrano prima del trattamento 1-2 litri di fisiologica.

Usi terapeutici

in combinazione con altri farmaci e' in grado di curare il 90% dei K testicolo

In combinazione con paclitaxel induce remissione completa della maggior parte delle pz con K ovarico

Il cisplatino sensibilizza le cells alla radioterapia

Tossicità:

Mielosoppressione moderata

Neuropatia periferica motoria e sensitiva

ototossico.

Grave nausea e vomito (5-HT3 anta, NK-1 anta, corticosteroidi)

Aumenta incidenza leucemie

Carboplatino

Meno reattivo del cisplatino

Relativamente ben tollerato

Tossicità dose limitante mielosoppressione

Rappresenta una alternativa efficace nei pz che non tollerano il cisplatino a causa di insuff renale, nausea refrattaria, perdita udito, neuropatia.

Oxaliplatino

Spettro di attività antitumorale distinto dagli altri composti.

Oxaliplatino e' attivo contro K stomaco e colon retto

Oltre alla formazione di addotti, oxaliplatino riduce la espressione della timidilato sintasi l'enzima bersaglio di 5-fluorouracile così favorendo un sinergismo con potenziamento tra i due farmaci.

Usi terapeutici – approvato in associazione a 5-FU per il trattamento del K colon/retto

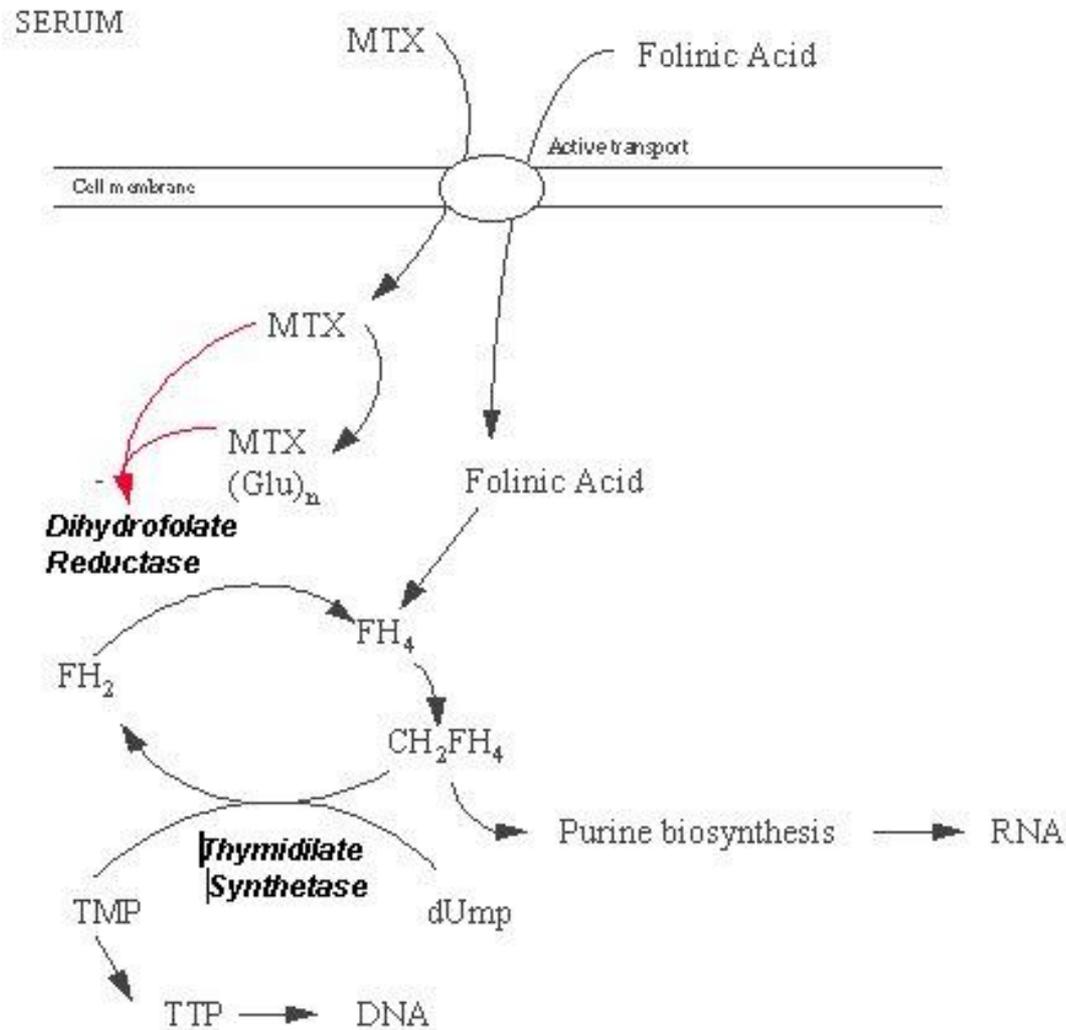
Tossicità dose limitante neuropatia periferica

farmaci antimetaboliti

Tabella 60.2 Antimetaboliti

Tipo di farmaco	Principio attivo	Patologia
Analoghi dell'acido folico	Metotrexato (ametopterin)	Leucemia linfocitica acuta; coriocarcinoma; cancro della mammella, della testa e del collo, del polmone; sarcoma osteogenico; cancro della vescica
	Pemetrexed	Mesotelioma; cancro del polmone
Analoghi della pirimidina	Fluorouracile (5-fluorouracile, 5-FU), capecitabina	Cancro della mammella, del colon, dell'esofago, dello stomaco, del pancreas, della testa e del collo; lesioni cutanee premaligne (uso topico)
	Citarabina (citosina arabinoside)	Leucemia linfocitica acuta e mieloide acuta; linfoma non Hodgkin
	Gemcitabina	Cancro del pancreas, dell'ovaio, del polmone
	5-Azacitidina	Mielodisplasia
	5-Azadeossicitidina	Mielodisplasia
Analoghi della purina e inibitori correlati	Mercaptopurina (6-mercaptopurina, 6-MP)	Leucemia linfocitica acuta e mieloide acuta; linfoma non Hodgkin a piccole cellule
	Pentostatina	Leucemia a cellule capellute; leucemia linfocitica cronica; linfoma non Hodgkin a piccole cellule
	Fludarabina	Leucemia linfocitica cronica
	Clofarabina	Leucemia linfocitica acuta
	Nelarabina	Leucemia a cellule T, linfoma

Analoghi acido folico



metotrexato

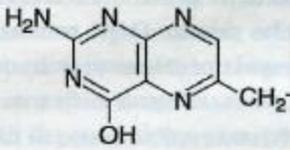
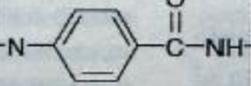
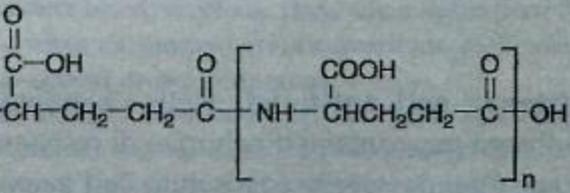
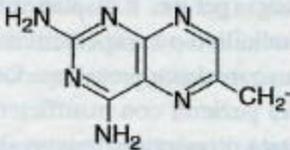
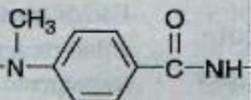
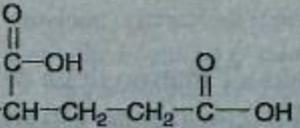
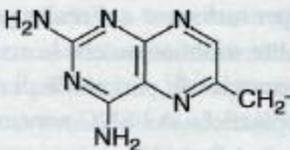
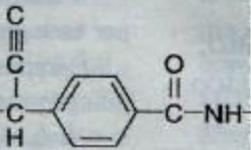
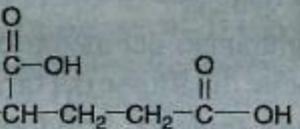
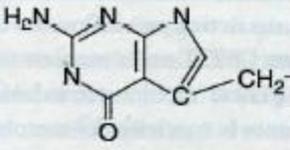
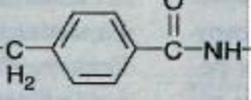
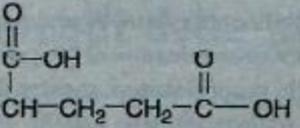
E' stato il primo composto in grado di eradicare un tumore solido (coriocarcinoma).

Mostra un ampio spettro di azione

E' impiegato anche nella terapia delle malattie autoimmuni

Il MTX e' molto polare e necessita di trasporto attivo (come il folato). Esistono 3 trasportatori. L'importanza di questo trasporto e' documentata da fatto che cells di leucemia linfoblastica acuta che sovraesprimono un trasportatore del MTX mostrano una sensibilita' estrema al farmaco.

Una volta entrato nelle cells il MTX viene poliglutamato (PG). Questo processo e' importante perche ' agisce come meccanismo di intrappolamento prolungando la permanenza del farmaco all'interno delle cells. Inoltre i composti MTX-PG conferiscono attivita antitimidilato sintasi alla molecola.

	Anello pteridinico	Acido <i>p</i> -aminobenzoico	Residui glutamlici (da 1 a 6)
ACIDO FOLICO			
METOTREXATO			
PRALATREXATO			
PEMETREXED			

metotrexato

Il blocco esercitato da MTX sulla DHFR abbatte le conc intracellulari di folati ridotti interrompendo il trasferimento di metili cruciali per la sintesi ex novo di purine e conseguente blocco della sintesi di DNA e RNA.

Come la maggior parte degli antimetaboliti il MTX e' solo parzialmente selettivo per le cells tumorali ed e' tossico per tutte le cells in rapida divisione.

Meccanismi resistenza antifolati

- Alterazioni del trasporto di membrana
- Espressione di isoforme di DHFR con ridotta affinità'
- Aumentate concentrazioni di DHFR
- Ridotta capacità di sintetizzare MTX-PG
- Aumentata espressione del trasportatore di efflusso MRP (multidrug resistance protein)

metotrexato

MTX e' rapidamente assorbito dal GI

Si lega alle proteine plasmatiche per il 50%

Si accumula come MTX-PG per settimane nei reni e per mesi nel fegato.

Usi terapeutici

Farmaco determinante per la leucemia linfoblastica acuta del bambino

Coriocarcinoma, 90% guarigione in caso di diagnosi precoce, 75% nei casi avanzati (MTX seguito da dactinomicina).

In combinazione con altri farmaci MTX viene utilizzato nei linfomi, K mammella, testa/collo, ovaie vescica.

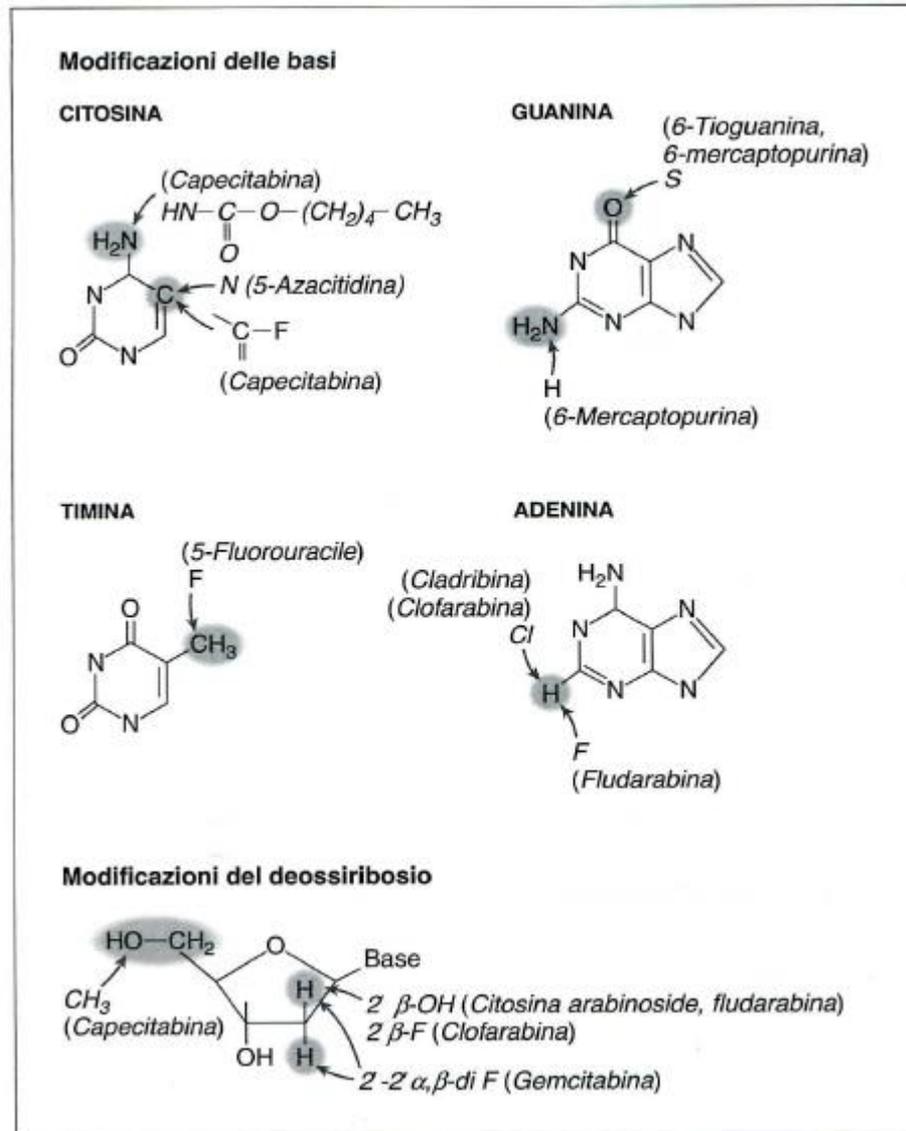
Tossicità

Mielosoppressione e tox GI si risolvono in 2 settimane

In px nefropatici si puo' osservare prolungata depressione del midollo

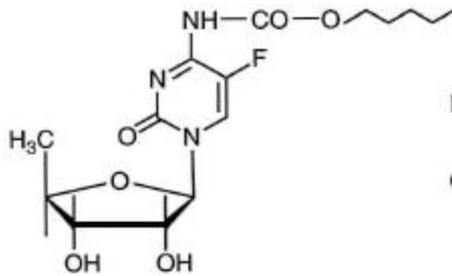
Fibrosi e cirrosi epatica

Analoghi delle basi azotate

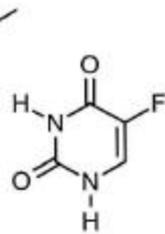


Analoghi delle pirimidine

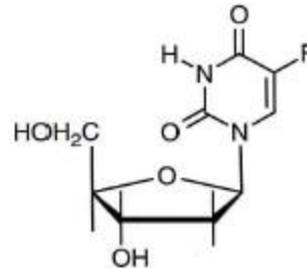
Analoghi fluoropirimidinici



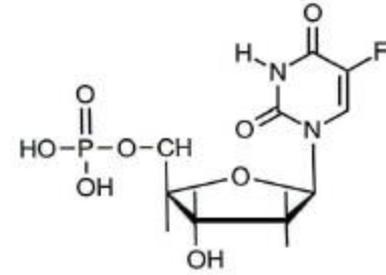
CAPECITABINA



5-FLUOROURACILE
(5-FU)

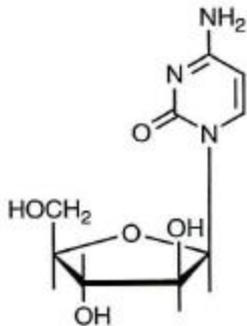


5-FLUORODEOSSIRIDINA
(FLOXURIDINA)

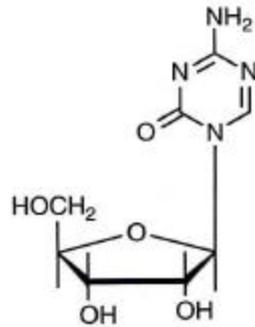


5-FLUORODEOSSIRIDINA
MONOFOSFATO
(METABOLITA ATTIVO)

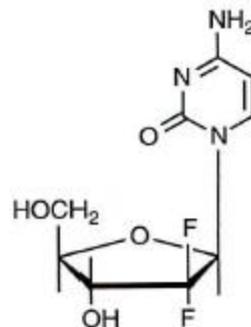
Analoghi della citidina



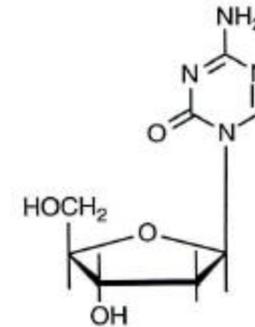
CITOSINA ARABINOSIDE
(CITARABINA; Ara-C)



5-AZACITIDINA



2',2'-DIFLUORODEOSSICITIDINA
(GEMCITABINA)



DECITABINA

5-fluorouracile (5-FU)

Come mostrato, 5-FU deve essere convertito per via enzimatica a nucleotide (ribosilazione e fosforilazione) per svolgere la propria attività citotossica.

FdUMP inibisce la timidilato sintasi.

5-FU è scarsamente assorbito per via orale e quindi viene somministrato per via parenterale.

Viene metabolizzato prevalentemente nel fegato da parte della diidropirimidina deidrogenasi (DPD). Alcuni pazienti carenti per questo enzima possono manifestare una marcata tossicità in risposta a dosi convenzionali di farmaco.

Usi terapeutici

Raramente usato in monoterapia

In combinazione con cisplatino per K testa/collo e con oxaliplatino per K colon (terapia standard).

Tossicità

Tossicità GI, Mielosoppressione con anemia e trombocitopenia,

Sindrome mani/piedi (eritemi, desquamazione, e dolore nel palmo delle mani e nella pianta dei piedi).

Tossicità cardiaca

Citosina arabinoside (Ara-C)

Ara-C penetra nelle cells tramite il trasportatore hENT uno dei diversi trasportatori dei nucleosidi. La espressione di hENT nelle cellule della leucemia linforblastica acuta correla con la sensibilita a Ara-C. Una singola mutazione puntiforme di hERT conferisce alle cells leucemiche resistenza.

Ara-C e' metabolizzata fino all'80% da parte della mucosa GI per cui va somministrata per via endovenosa. Puo' essere somministra iv in bolo o in infusione.

Usi terapeutici

Induzione e mantenimento della remissione nella leucemia mielocitica acuta e leucemia mieloide cronica in fase attiva, leucemia promielocitica acuta, linfomi ad elevato grado di malignita'.

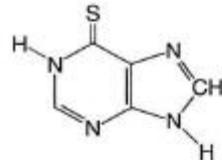
Viene somministrata per via IT nelle leucemie meningee.

Tossicita

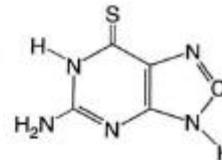
Potente mielosoppressore (grave leucopenia, trombocitopenia e anemia)

Tossicita GI e epatica, edema polmonare non cardiogeno e dermatite.

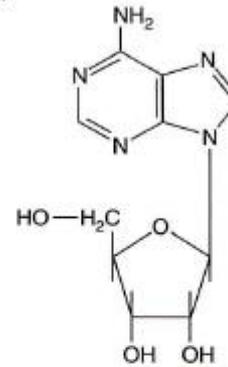
Analoghi delle purine



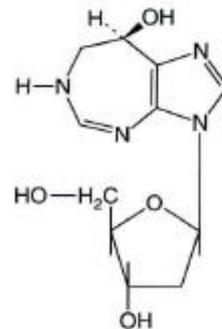
MERCAPTOPURINA



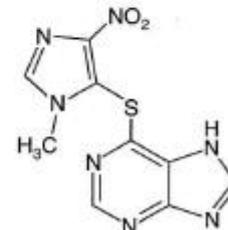
TIOGUANINA



ADENOSINA



PENTOSTATINA
(2'-DEOSSICOFORMICINA)



AZATIOPRINA

6 mercaptopurina (6-MP)

I nucleotidi formati da 6-MP inibiscono la sintesi ex novo delle purine e vengono incorporati negli acidi nucleici.

6-MP viene convertita in 6-tioGMP e poi incorporata nel DNA dove causa rotture della catena e spaiamento delle basi. La rottura della catena dipende dalla presenza di un sistema MMR integro, la cui assenza comporta resistenza.

Assorbimento per via orale incompleto e biodisponibilità ridotta da effetto primo passaggio.

Si somministra iv.

Usi terapeutici

Terapia di mantenimento nella leucemia linfoblastica acuta. Effetto sinergico con MTX.

Tossicità

Mielosoppressione che si manifesta più lentamente rispetto al MTX.

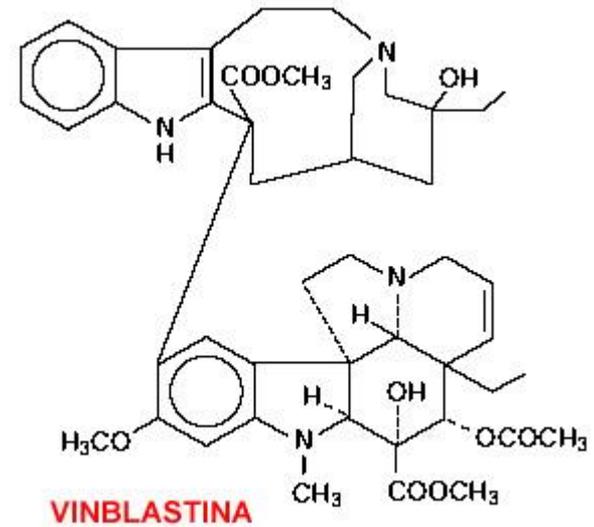
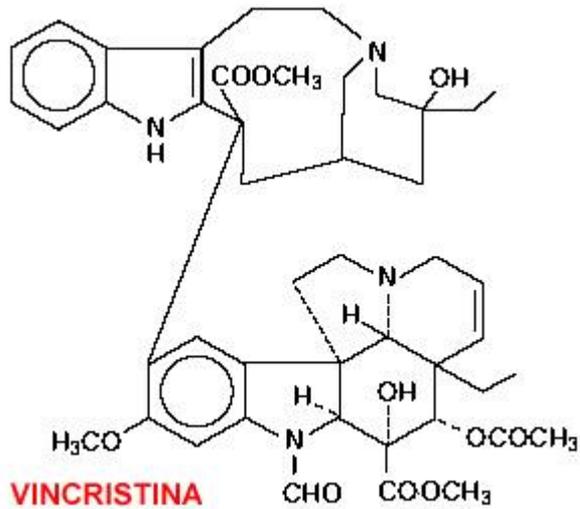
Anoressia e nausea (stomatite e diarrea rare)

Ittero

Tabella 60.3 Prodotti naturali

tipo di farmaco	Principio attivo	Patologia
Alcaloidi della vinca	Vinblastina	Linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin; cancro del testicolo
	Vinorelbina	Cancro della mammella e del polmone
	Vincristina	Leucemia linfocitica acuta; neuroblastoma; tumore di Wilms; rhabdomyosarcoma; linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin
Taxani	Paclitaxel, docetaxel	Cancro dell'ovaio, della mammella, del polmone, della prostata, della vescica, della testa e del collo
Etoposidofillotossina	Etoposide	Cancro del testicolo, del polmone a piccole cellule e altri tumori polmonari; cancro della mammella; linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin; leucemia mieloide acuta; sarcoma di Kaposi
	Teniposide	Leucemia linfoblastica acuta nei bambini
Camptotecine	Topotecan	Cancro dell'ovaio; cancro del polmone a piccole cellule
	Irinotecan	Cancro del colon
Antibiotici	Dactinomicina (actinomicina D)	Coriocarcinoma; tumore di Wilms; rhabdomyosarcoma; cancro del testicolo; sarcoma di Kaposi
	Daunorubicina (daunomicina, rubidomicina)	Leucemia linfocitica acuta e mieloide acuta
	Doxorubicina	Sarcoma dei tessuti molli, sarcoma osteogenico e altri sarcomi; linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin; leucemia acuta; cancro della mammella, tumori maligni dell'apparato genitourinario, cancro della tiroide, del polmone e dello stomaco; neuroblastoma e altri sarcomi nei bambini e negli adulti
Enfinocandine	Yondelis	Sarcoma dei tessuti molli; cancro dell'ovaio
Antracenedioni	Mitoxantrone	Leucemia mieloide acuta; cancro della mammella e della prostata
	Bleomicina	Cancro del testicolo e della cervice; linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin
	Mitomicina C	Cancro dello stomaco, dell'ano, del polmone
Enzimi	L-Asparaginasi	Leucemia linfocitica acuta

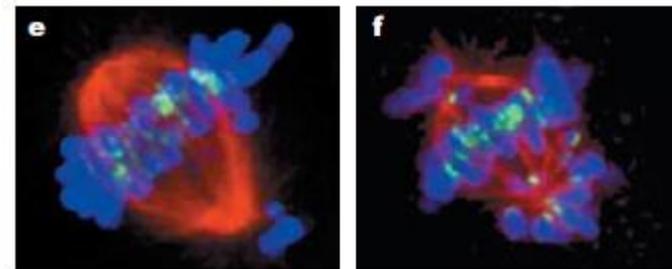
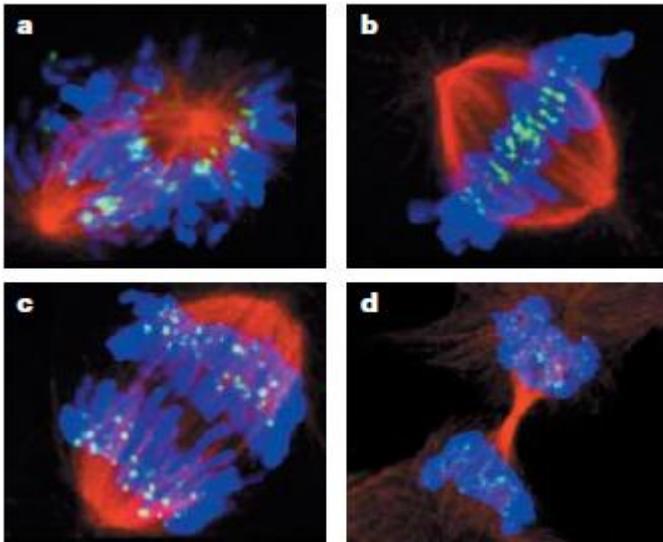
Alcaloidi della Vinca



Alcaloidi della Vinca

MoA: sono farmaci ad azione ciclo-specifica bloccando le cells durante la fase mitotica.

Quando le cells vengono incubate con questi farmaci i microtubuli si dissolvono e formano dei cristalli che contengono 1 mole di vinblastina e 1 mole di tubulina. La divisione cellulare si arresta in metafase. I cromosomi si possono disperdere nel citoplasma (esplosione mitotica) o possono associarsi in raggruppamenti anormali in forma di palla o di stella. Le cells vanno incontro a apoptosi



vinblastina

Sommimistrazione iv (attenzione stravaso, dolore e ulcere)

Metabolizzato da fegato e escreto con la bile.

In pz epatopatici riduzione della dose del 50%

Emivita circa 20 h

Usi terapeutici

K testicolo. Componente della terapia linfoma di hodgking. E' attiva anche nel sarcoma di kaposi, neuroblastoma, K mammella e coriocarcinoma.

Tossicita

Mielosoppressione che si normalizza in 2 settimane.

Manifestazioni neurologiche

Disturbi GI

Raramente alopecia e stomatite

vincristina

Caratteristiche farmacocinetiche sovrapponibili a vinblastina

Usi terapeutici

In associazione a glicocorticoidi per leucemia infantile

In associazione a alchilanti per sarcomi pediatrici.

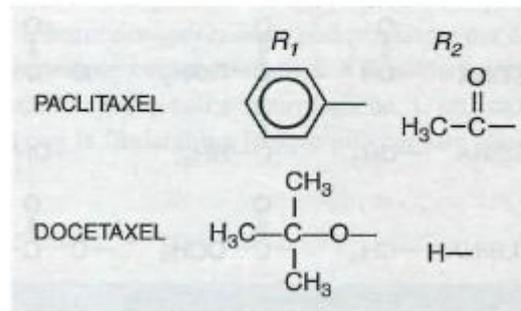
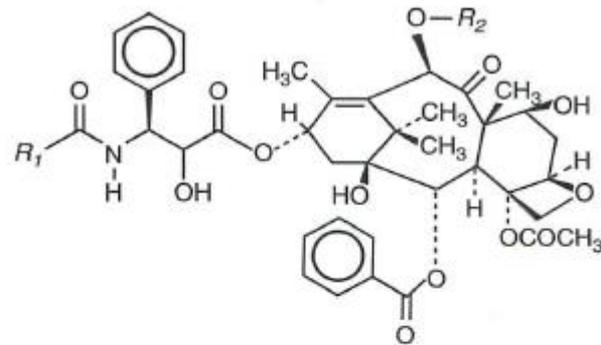
Farmaco meglio tollerato nei bambini che negli adulti

K testicolo. Componente della terapia linfoma di hodgking. E' attiva anche nel sarcoma di kaposi, neuroblastoma, K mammella e coriocarcinoma.

Tossicità

Soprattutto neurologica

taxani



paclitaxel

Isolato dalla corteccia di frassino nel 1971. problemi di formulazione dovuti alla scarsa solubilità in acqua. Approvato nel 2005 da FDA come soluzione per infusione iv come nanoparticelle legate a albumina. Viene somministrato con una infusione di 3h ogni 3 settimane.

MoA: il farmaco possiede la proprietà di PROMUOVERE la formazione dei microtubuli e INIBIRE il loro disassemblaggio. Ciò causa la formazione di gomitoli di microtubuli e di strutture aberranti.; a fa seguito il blocco della mitosi e poi la morte cellulare per apoptosi.

Usi terapeutici

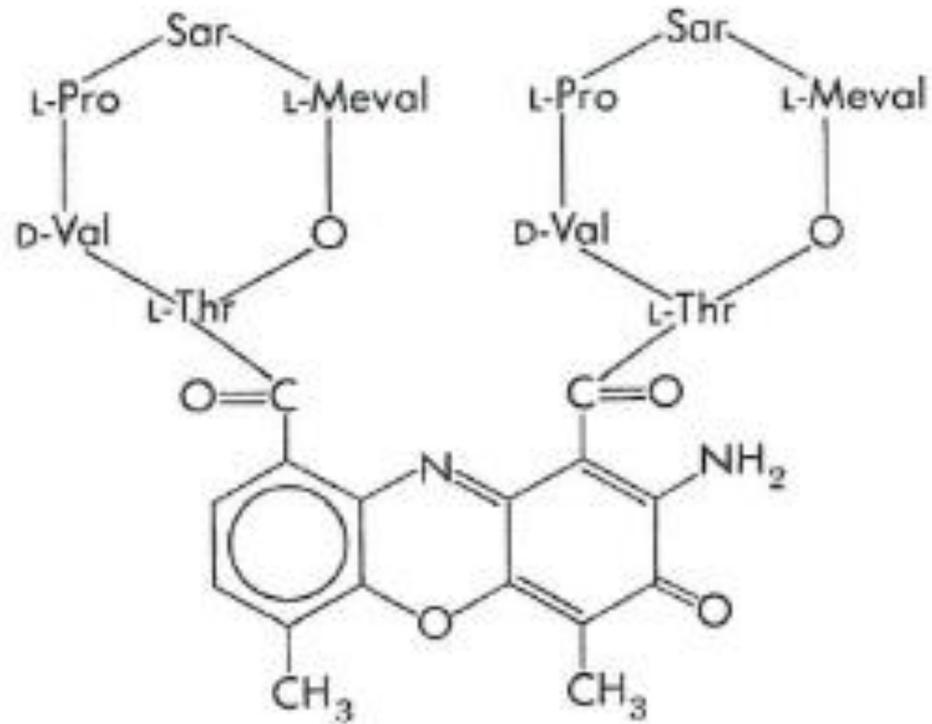
Componente importante per il trattamento dei K metastatico di ovaio, mammella, polmone, stomaco e colon, e testa/collo.

Tossicità

Mielosoppressione che si normalizza in 3 settimane.

Neuropatia periferica dose limitante (neuropatia sensitiva a calza e guanto)

Antibiotici



(DACTINOMICINA
Sar = sarcosina
Meval = N-metilvalina)

Dactinomicina (actinomicina D)

Cromopeptide – il cromoforo e' responsabile del colore giallo rosso.

MoA: si legano alla doppia elica di DNA formando un complesso estremamente stabile che blocca la trascrizione del DNA da parte della RNA polimerasi.

Su base molare e' la piu potente sostanza ad attivita' antitumorale.

Viene somministrata per via iv. Scarsamente metabolizzata emivita di circa 30 ore.

Usi terapeutici

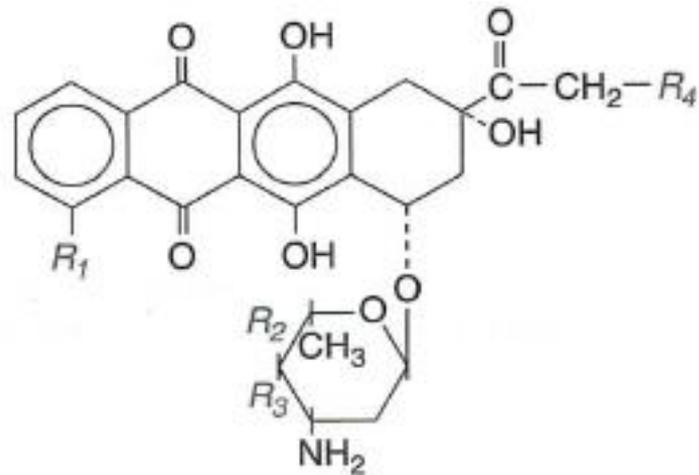
Rabdomiosarcoma e sarcomi dei tessuti molli. Coriocarcinoma (associata a MTX).

Tossicita

Sintomi GI molto intensi

Mielosoppressione

Antracicline



	DOXORUBICINA	DAUNORUBICINA	EPIRUBICINA	IDARUBICINA
$R_1 =$	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
$R_2 =$	H	H	OH	H
$R_3 =$	OH	OH	H	OH
$R_4 =$	OH	H	OH	H

Antracicline

MoA: numerosi effetti biochimici sono stati descritti che possono contribuire agli effetti terapeutici e tossici
Questi composti si possono intercalare al DNA influenzando direttamente trascrizione e replicazione
Formano un complesso a 3 con DNA e topoisomerasi II
Generano radicali liberi (forse importante per la cardiotossicità)

Vengono somministrate per via iv . Sono metabolizzate dal fegato e escrete con la bile

Doxorubicina

Usi terapeutici

K ovarico, kaposi, mieloma multiplo (associazione con bortezomib) e linfomi (associazione con alchilanti e alcaloidi della vinca), sarcomi.

Tossicità

Mielosoppressione dose limitante

Sintomi GI molto intensi

Importante cardiotossicità (acuta e soprattutto cronica, insuff cardiaca a distanza di anni dal trattamento)

Tabella 60.5 Altri farmaci utilizzati nella chemioterapia antineoplastica

Tipo di farmaco	Principio attivo	Patologia
Urea sostituita	Idrossiurea	Leucemia mieloide cronica; policitemia vera; trombocitosi essenziale
Agenti differenzianti	Tretinoina, triossido di arsenico	Leucemia promielocitica acuta
	Inibitori delle istone deacetilasi (vorinostat)	Linfoma cutaneo a cellule T
Inibitori delle tirosinchinasi	Imatinib	Leucemia mieloide cronica; GIST; sindrome di ipereosinofilia
	Dasatinib, nilotinib	Leucemia mieloide cronica
	Gefitinib, erlotinib (inibitori dell'EGFR)	Cancro del polmone non a piccole cellule
	Sorafenib	Cancro epatocellulare, cancro del rene
	Sunitinib	GIST, cancro del rene
	Lapatinib	Cancro della mammella
Inibitori del proteosoma	Bortezomib	Mieloma multiplo
Modificatori della risposta biologica	Interferone α , interleuchina 2	Leucemia a cellule capellute; sarcoma di Kaposi; melanoma; carcinoide; carcinoma a cellule renali; linfoma non Hodgkin; micosi fungoide; mieloma multiplo; leucemia mieloide cronica
Immunomodulatori	Talidomide	Mieloma multiplo
	Lenalidomide	Mielodisplasia (sindrome 5q); mieloma multiplo
Inibitori di mTOR	Temsirolimus, everolimus	Cancro del rene
Anticorpi monoclonali		(Vedi Tab. 62.1 e 62.2)

GIST (*gastrointestinal stromal tumor*), tumore stromale gastrointestinale; EGFR (*epidermal growth factor receptor*), recettore del fattore di crescita dell'epidermide; mTOR (*mammalian target of rapamycin*) bersaglio della rapamicina nei mammiferi.

Terapia mirate: inibitori delle kinasi e Ab monoclonali

Gli anticorpi monoclonali verranno trattati in una lezione dedicata

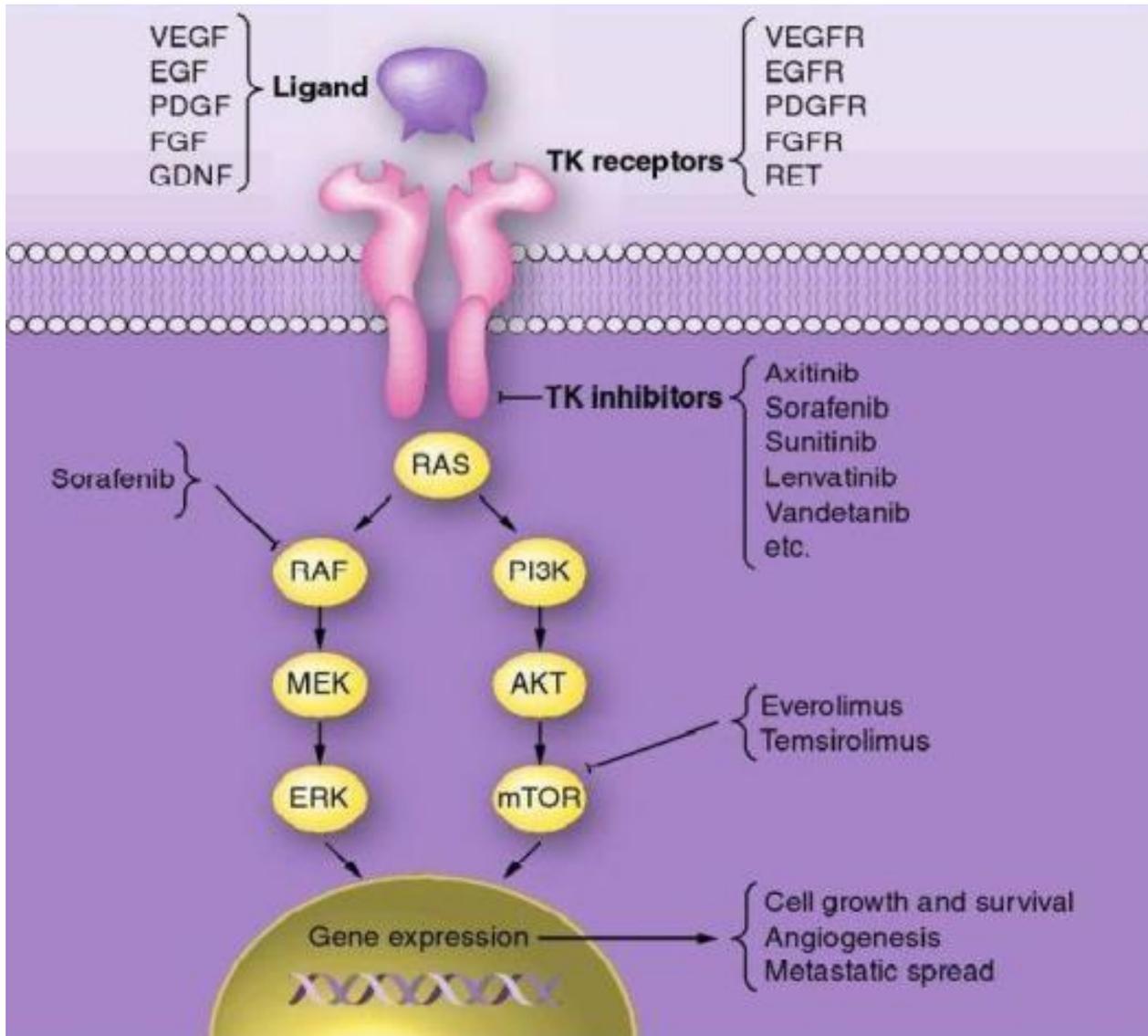
Nel genoma umano troviamo 55 geni che codificano per kinasi

Possiamo classificare le chinasi in tre categorie

Tyr PK (recettori e proteine citoplasmatiche)

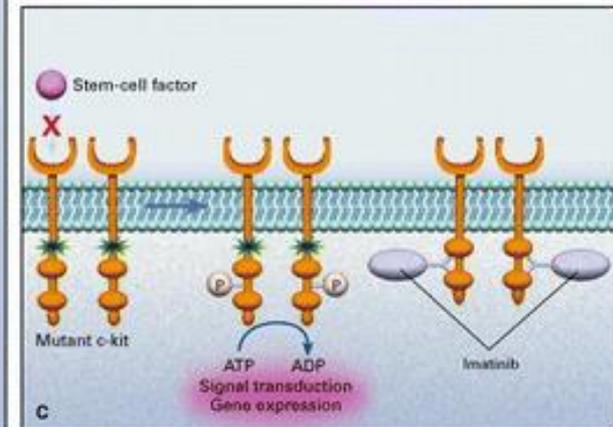
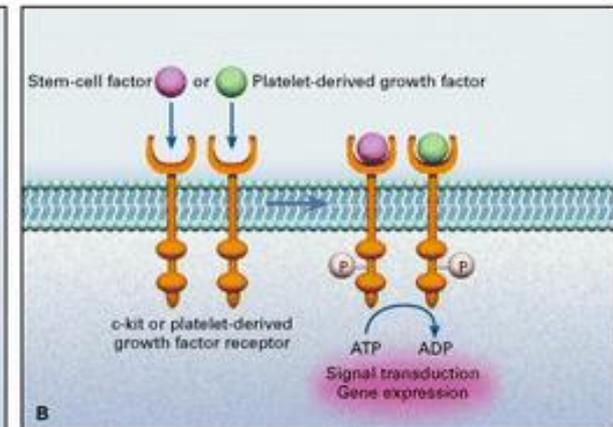
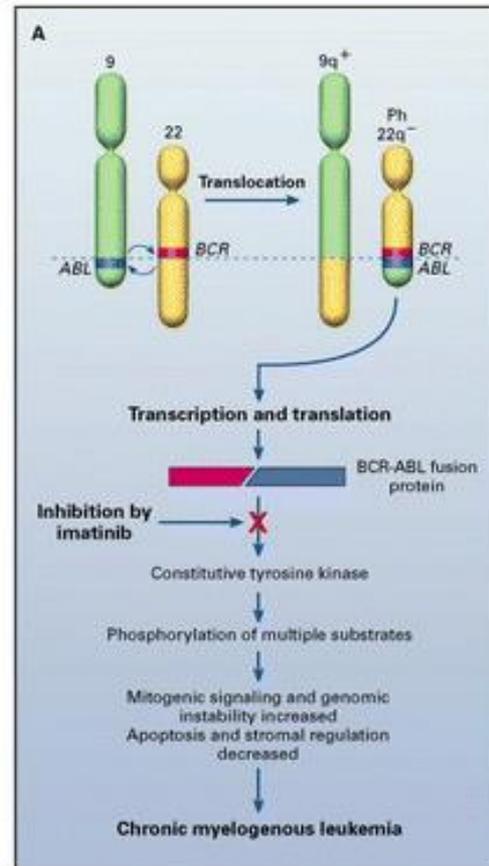
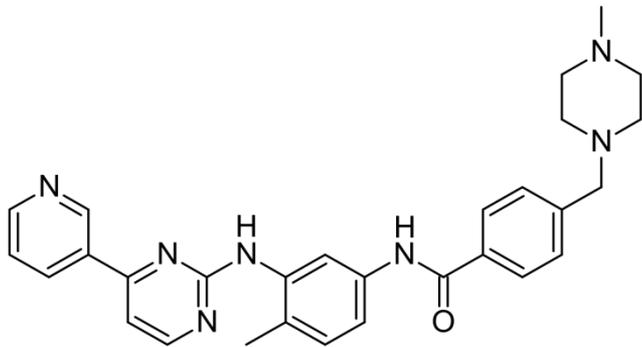
Ser/Thr PK

Tyr - Ser/Thr PK



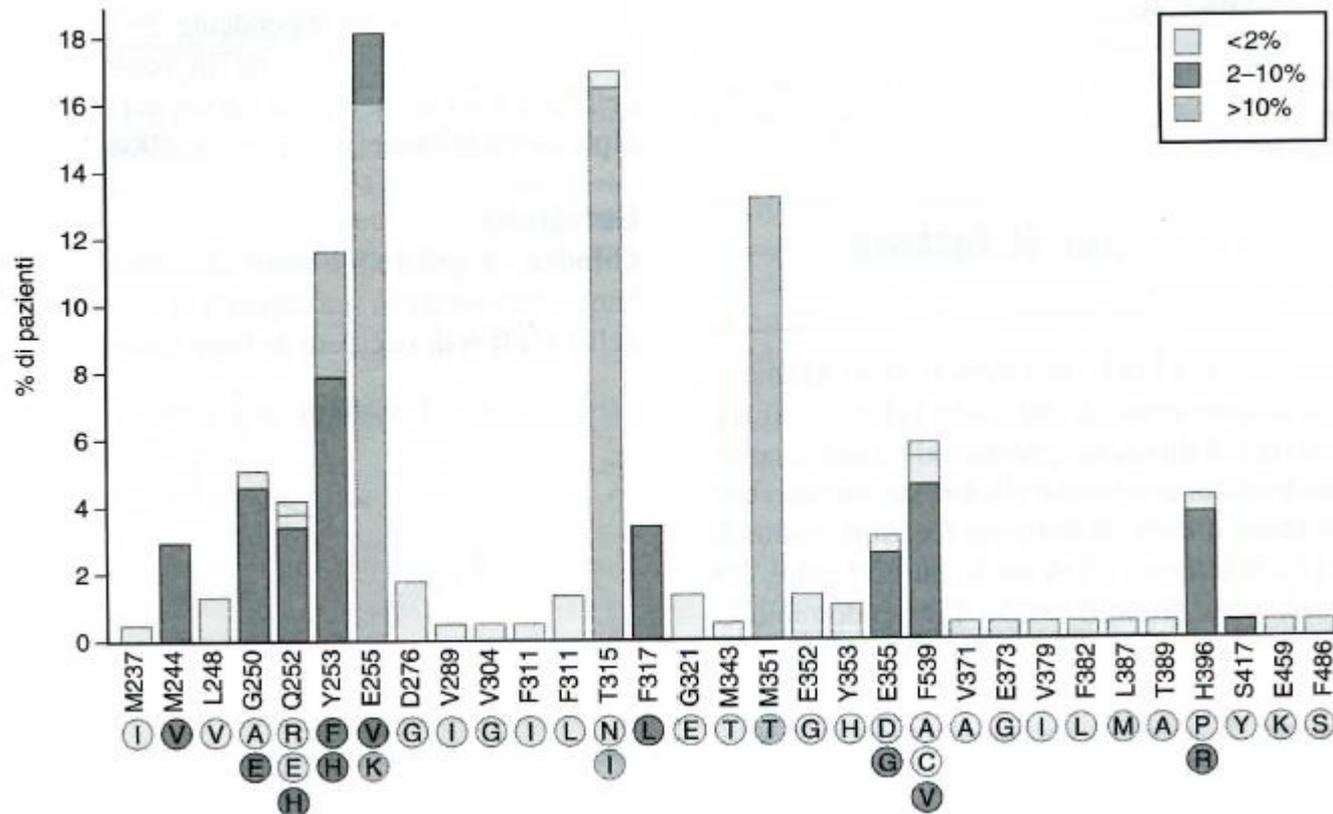
BCR-ABL kinasi - Imatinib

Imatinib e' stato il primo inibitore di TK a ricevere approvazione da FDA (leucemia mieloide cronica)



BCR-ABL kinasi - Imatinib

La resistenza a imatinib si puo' sviluppare per mutazioni puntiformi della chinasi.



BCR-ABL kinasi - Imatinib

Usi terapeutici: leucemia mieloide cronica, imatinib e composti correlati (dasatinib e nilotinib) induce remissione nel 90% dei pazienti nella fase cronica di malattia.

tumori stromali gastrointestinali (GIST) (mutazione c-KIT),
leucemia mielomonocitica cronica (mutazione PDGFR)

Tossicità:

Disturbi GI

Edemi

Mielosoppressione rara

epatotossicità

Inibitori EGFR

EGFR noto anche come Erb1 e' un recettore di membrana essenziale per crescita e differenziamento delle cells epiteliali. La attivazione del recettore stimola diverse vie di signaling incluse MAPK, PI3K/Akt, e STAT. Molti tumori epiteliali mostrano sovraespressione o mutazioni attivanti di EGFR.

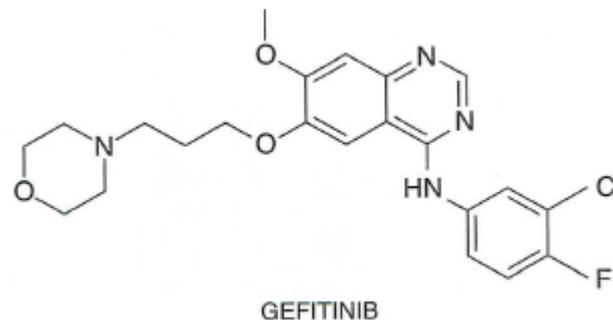
Due classi distinte di farmaci hanno come bersaglio EGRF:

Gli inibitori delle kinasi gefitinib e erlotinib

mAb (cetuximab e panitumab)

Gefitinib

MoA: inibisce la TK di EGFR in modo competitivo bloccando il sito di legame di ATP.



Gefitinib

Somministrazione orale. 250 mg, Emivita 40 ore. Metabolismo epatico CYP3A4

Usi terapeutici:

K polmonare non a piccole cells. Efficacia molto variabile. Gli studi in cui i pazienti sono stati stratificati in base a mutazioni attivanti di EGFR hanno dimostrato benefici nel 70% dei pazienti con mutazione (1% in quelli senza mutazioni attivanti).

Terapia di prima linea solo nei pazienti con mutazioni attivanti.

Tossicità:

Diarrea e eruzioni cutanee (50% dei pazienti).

Nausea e vomito, prurito, anoressia e affaticamento

Pneumopatia interstiziale rara ma potenzialmente fatale

Erlotinib

Somministrazione orale (lontano dai pasti). 150 mg, Emivita 36 ore.
Metabolismo epatico CYP3A4

MoA: come gefitinib

Usi terapeutici:

K polmonare non a piccole cells (seconda linea).

K pancreatico non operabile (in associazione a gemcitabina)

Tossicità:

Diarrea e eruzioni cutanee, anoressia e affaticamento

Preumopatia interstiziale rara ma potenzialmente fatale

La resistenza agli inibitori di EGFR si sviluppa frequentemente.

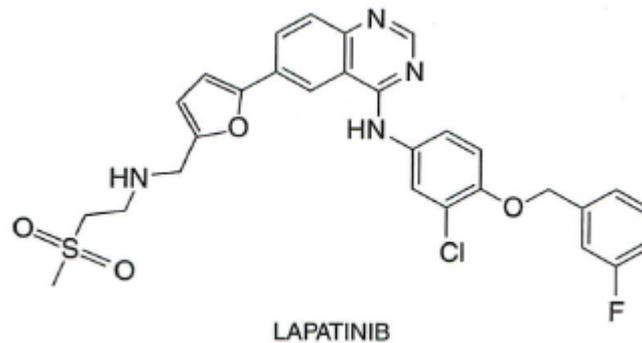
Inibitori di HER2 / neu

HER2 e' sovraespresso nel 30% dei K della mammella nei quali causa scarsa risposta alle terapie ormonali e ai farmaci citotossici. In questi pz le recidive sono piu frequenti e la sopravvivenza globale minore.

Due farmaci hanno come bersaglio HER2:
inibitore delle kinasi lapatinib
mAb (trastuzumab)

lapatinib

MoA: inibisce la TK di HER2 in modo competitivo bloccando il sito di legame di ATP. E' attivo su forme tronche del recettore che sono resistenti a trastuzumab.



lapatinib

Somministrazione orale. 1250 mg, Emivita 14 ore. Metabolismo epatico CYP3A4

Usi terapeutici:

K mammella con amplificazione HER2 refrattario a trastuzumab in combinazione con capecitabina. In studi di fase III ha diminuito incidenza di metastasi cerebrali.

Tossicità:

Diarrea e crampi.

Acne

Inibitori angiogenesi

Folkman nel 1971 ha aperto il campo della terapia antiangiogenetica ipotizzando che l'induzione della formazione dei nuovi vasi fosse un tratto essenziale della patologia neoplastica.

Le cellule cancerose secernono fattori angiogenetici che inducono la formazione di nuovi vasi che assicurano il flusso di sostanze al tumore. Tali fattori includono

VEGF

FGR

TGFbeta

PDGR

In molti modelli animali il blocco di queste molecole arresta la crescita del tumore.

Un ulteriore meccanismo è stato proposto da Jain (2009). I capillari tumorali hanno una elevata permeabilità con conseguente aumento della pressione interstiziale. Ciò inibisce gli scambi sanguigni nei tessuti. Gli anticorpi anti-VEGF normalizzano la pressione interstiziale e migliorano gli scambi. Aumentando anche la capacità dei farmaci antineoplastici di raggiungere il tumore. Tale ipotesi sembra convalidata dalla sinergia osservata quando la chemioterapia citotossica è combinata con anticorpi anti-VEGF.

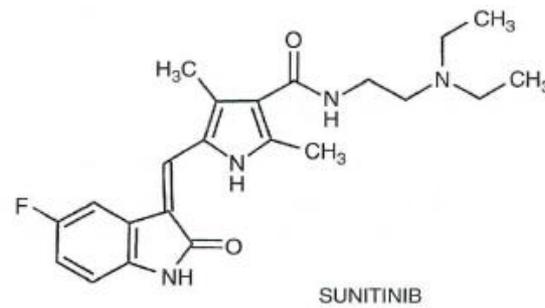
Tre classi di sostanze hanno come bersaglio VEGFR

mAB bevacizumab

Recettore solubile escina, aflibercept (in studio)

Inibitori della TK di VEGFR, sunitinib

sunitinib



Somministrazione orale. 50mg/die (4 settimane di trattamento seguite da 2 senza terapia). Substrato del CYP3A4 e formazione di un metabolita attivo la cui emivita e' di 80 ore.

MoA: inibisce in modo competitivo il legame di ATP a TK di VEGFR. E' attivo anche su altre kinasi (PDGFR, RET, c-KIT)

Usi terapeutici:

K renale metastatico,

GIST resistenti a imatinib

Tossicità:

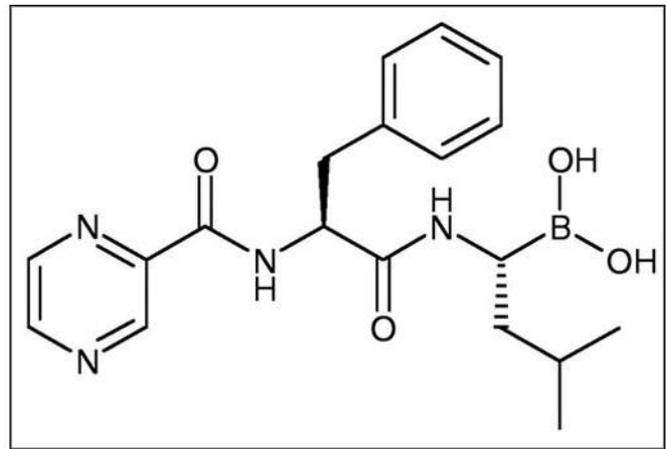
Sanguinamento, ipertensione, proteinuria

Meno frequenti tromboembolie e perforazione intestinale.

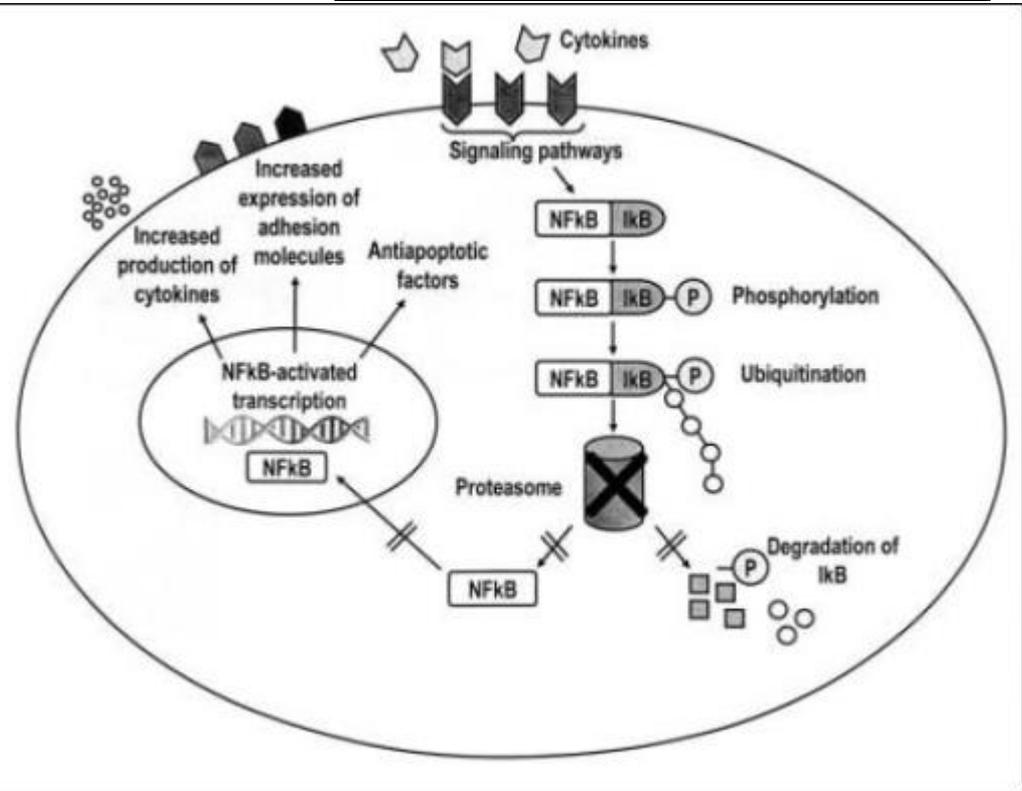
Insuff cardiaca (associata e ipertensione) e sindrome mani/piedi

Inibitori proteosoma

Bortezomid



MoA: inibitore della attivita chimotripsino simile del proteosoma. I κ B non viene piu degradato sequestrando NF κ B nel citoplasma e quindi prevenendo la sua attivita antiapoptotica. Bortezomid sensibilizza le cells tumorali agli agenti citotossici.



Bortezumid

Somministrazione iv. 1250 mg, Emivita 24 ore. Metabolismo epatico CYP3A4

Usi terapeutici:

Terapia iniziale Mieloma multiplo. Fino al 30% di risposte complete in associazione ad altri farmaci (doxorubicina, desametasone)

Linfoma a cellule mantellari

Tossicità:

Trombocitopenia

Affaticamento

Neuropatia periferica

Ipotensione

rapamicina

Somministrazione iv. Emivita 30 ore. Metabolismo epatico CYP3A4

Usi terapeutici:

Carcinoma renale

Linfoma a cellule mantellari

Tossicità:

Eruzioni cutanee

Anemia e Affaticamento

Iperglicemia e ipertrigliceridemia

Infiltrati polmonari (con tosse e dispnea sospendere la terapia)