

**LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO
INTEGRATO DEL CANCRO DEL POLMONE NON
~~MICROCITOMA~~**

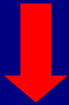
I RADIOPROTETTORI

Rita Ceccherini

TARANTO, 20 GENNAIO 2006

L'EFFETTO CITOPROTETTIVO E' SELETTIVO PER I TESSUTI SANI

WR-2721



**DEFOSFORILAZIONE
IN VIVO**

WR-1065



**TESSUTI SANI
ELEVATA ATTIVITA' ALP
VASCOLARIZZAZIONE**

T/2 di WR-2721

1- 3 minuti

CLEARANCE

7minuti

**OLTRE IL 90% WR-2721
RIMOSSO DAL PLASMA
IN 6' E CAPTATO DAI
TESSUTI SANI COME
WR-1065**

**UPTAKE DEL TUMORE
TRASCURABILE**

CITOPROTEZIONE DA AMIFOSTINA

**WR-1605 OSSIDATO A
DISULFIDE**



**ELIMINAZIONE DI RADICALI
LIBERI**



**PROTEZIONE DNA E MEMBRANE
CELLULARI**

CITOPROTEZIONE DA AMIFOSTINA

OSSIDAZIONE WR-1065 AL DISULFIDE WR-33278

→ CONSUMO O₂ (RADIOPROTEZIONE DA ANOSSIA)

WR-33287 ACCELERA RIPARAZIONE DNA

→ > PROLIFERAZIONE CELLULARE → >
RIPARAZIONE MUCOSE, EPITELI, ENDOTELIO

REGOLAZIONE DIRETTA O INDIRETTA (IPOSSIA)

DI PROTEINE COLLEGATE CON RIPARAZIONE
DNA E INIBIZIONE APOPTOSI (GLUTATIONE,

BCL2, HIF-1a)

**IL TIMING DEL PICCO DELLE VARIE ATTIVITA' PUO'
NON COINCIDERE**

ASCO Clinical Practice Guidelines for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants

J.C.O. 17:3333, 1999; J.C.O. 20:2895, 2002

Impiego AMIFOSTINA raccomandato per ridurre l'incidenza di xerostomia acuta e tardiva nei tumori della regione testa-collo



**200 mg/mq i.v in 3'
15-30' prima della RT**

PROBLEMI NON ANCORA RISOLTI

- **AMIFOSTINA E' EFFICACE IN TUTTI I TUMORI?**
- **QUALE E' LA DOSE OTTIMALE DI AMIFOSTINA CON RT E CON CHEMIO-RT?**
- **QUALE E' LA MIGLIORE SCHEDULA DI SOMMINISTRAZIONE?**
- **AMIFOSTINA RIDUCE L'INCIDENZA DI MUCOSITI?**
- **E' FATTIBILE LA SOMMINISTRAZIONE S.C.?**
- **E' VANTAGGIOSA?**

CARCINOMA POLMONARE LOCALMENTE AVANZATO

- **Radio-chemioterapia: effetto sinergico con miglioramento controllo locale e della sopravvivenza**
- **considerevole aumento della tossicità acuta**
- **interruzioni del trattamento o necessità di riduzione di dose**
- **pesante impatto sulla QoL (dolore, disidratazione, infezioni fungine, necessità di alimentazione parenterale)**
- **tossicità polmonare tardiva con fibrosi polmonare permanente**

RTOG TRIALS

Esofagite G3

RT: 1.3%

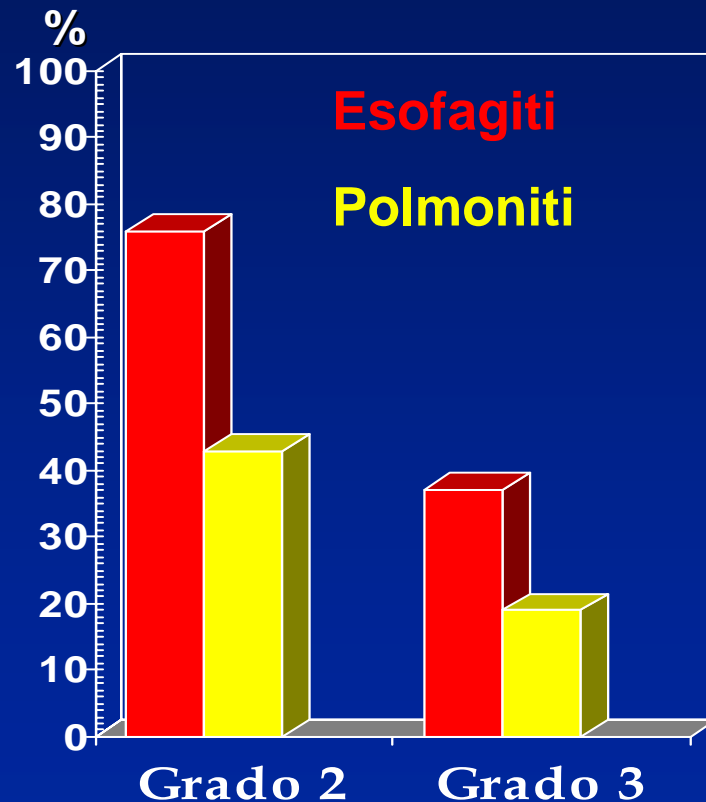
CT → RT: 6%

CT+RT: 34%

probabilità esofagiti G3 >
12 volte se RT+CT

Non esistono fattori
predittivi

RT + CISPLATINO: 585 PAZIENTI



CARCINOMA POLMONARE

71 pazienti
NSCLC IIIa-b
RT 2 Gy/die x 6 sett.
Taxol 60 mg/mq o
Carbo AUC 2 sett.

RANDOM



AMI

340 mg/mq i.v.
15'prima RT

no AMI

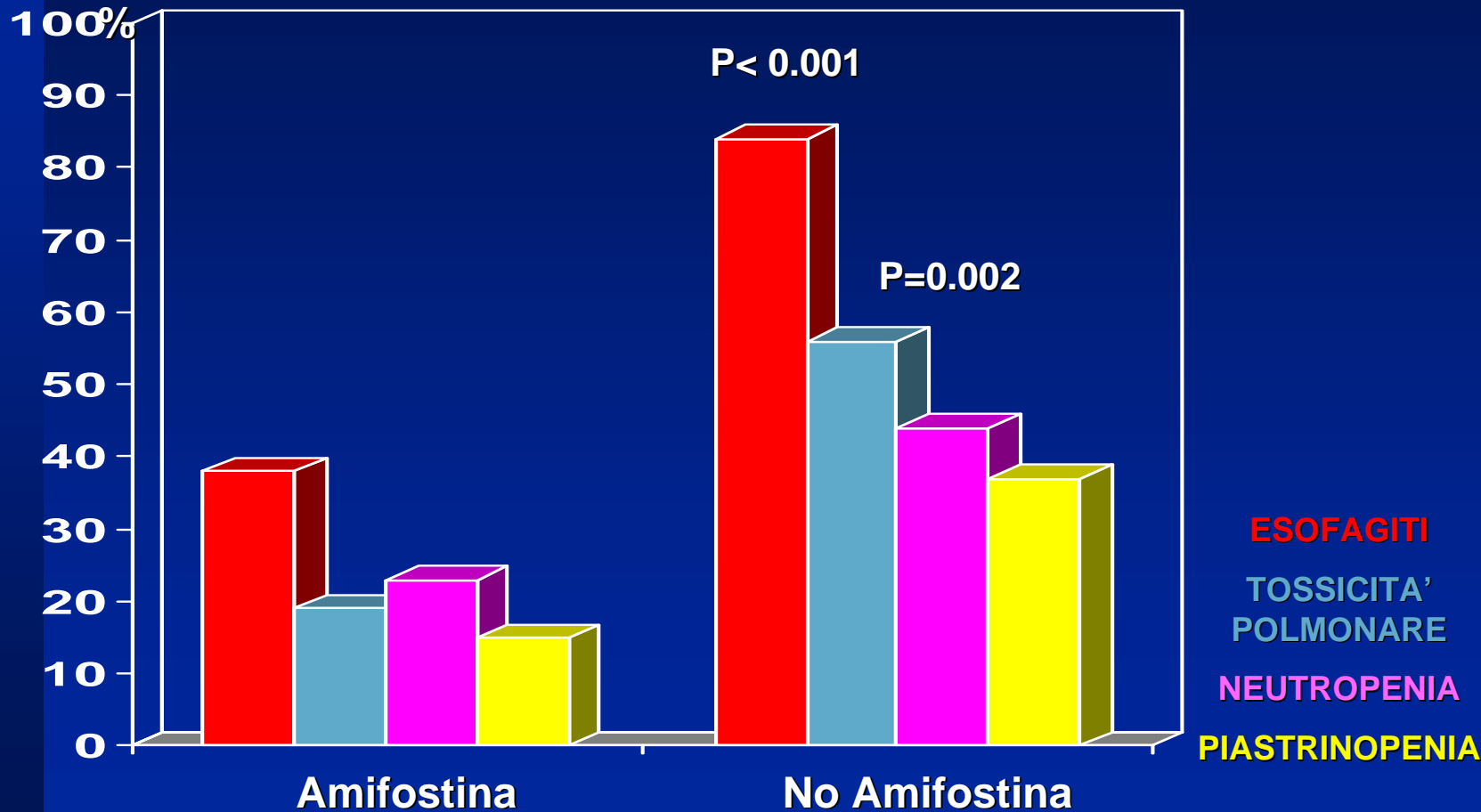
END POINTS PRIMARI

- esofagiti \leq G3
- toss. polmonare \leq G3
- neutropenia \leq G3
- piastrinopenia \leq G3

END POINT SECONDARIO

EFFICACIA TRATTAMENTO

CARCINOMA POLMONARE



RR: 88.8% vs 82.2% p=0.498

CARCINOMA POLMONARE

62 pazienti
NSCLC IIIa-b

RT 69.6 Gy (58 frazioni
1.2 Gy b.i.d)

VP-16 p.o. 50 mg b.i.d
30'prima RT giorni 1-10
29-39 e cis 50 mg/mq
giorni 1-8-29-36

RANDOM



AMI

no AMI

AMI 500 mg i.v. biweekly
20'prima chemioterapia

END POINTS PRIMARI

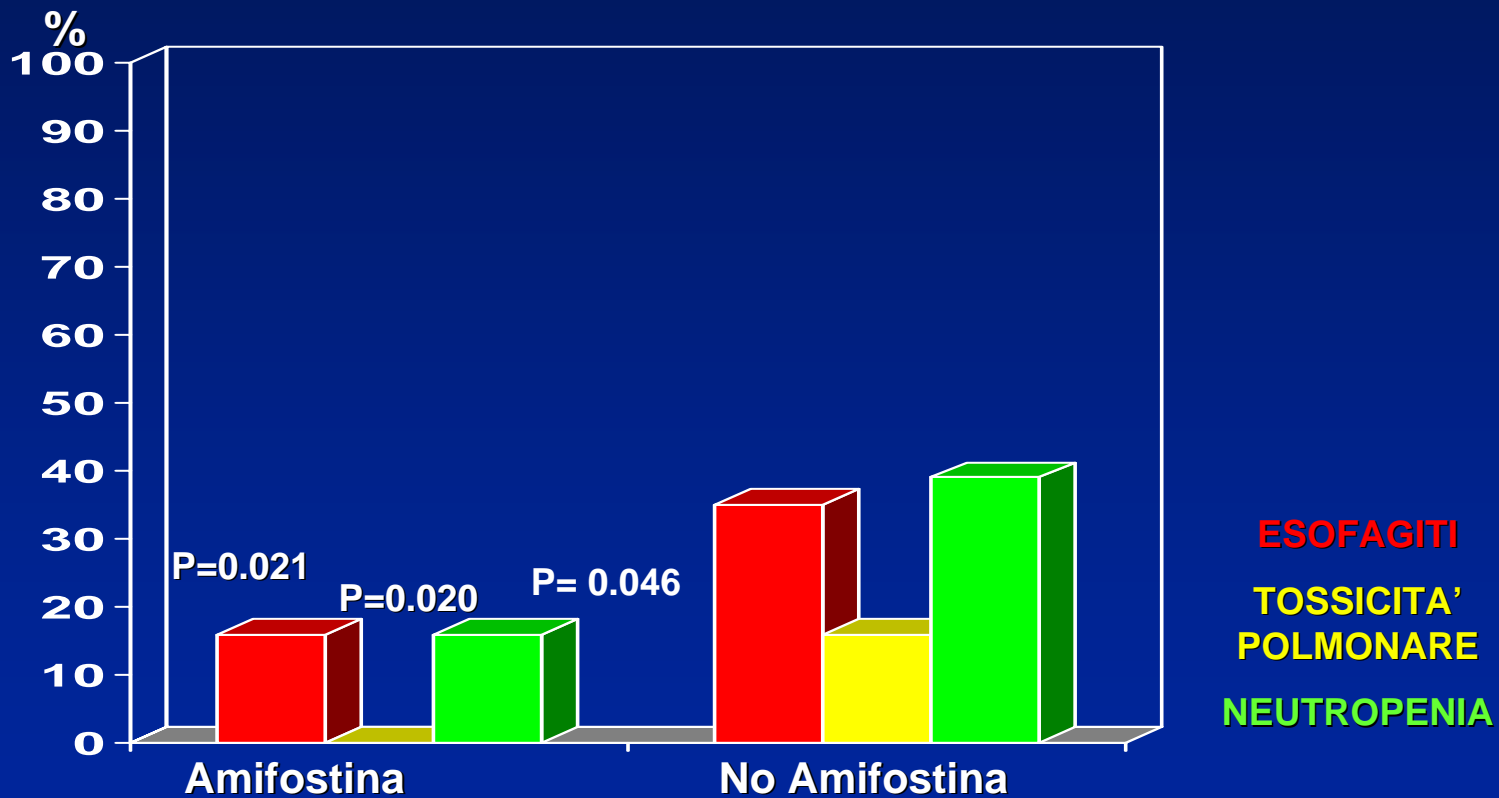
Riduzione tossicità G3-4

- esofagiti
- toss. Polmonare
- neutropenia

END POINT SECONDARIO

EFFICACIA TRATTAMENTO

CARCINOMA POLMONARE



Sopravvivenza 19 vs 20 mesi (n.s.)

CARCINOMA POLMONARE

243 pazienti

NSCLC IIIa-b

Tax-carbo X 2

RT 69.6 Gy (58 frazioni
1.2 Gy b.i.d)

taxolo 50 mg/mq +
carboAUC 2 settimanale

RANDOM



AMI

no AMI

AMI 500 mg i.v. 4 volte prima
della RT pomeriggio

Esofagiti G3

30% vs 34% (N.S)

Dai diari dei pazienti:

- **Migliore deglutizione**
- **Minore dolore**
- **Minore perdita di peso**

Motivi di discussione sui risultati I°

Tossicità da Amifostina:

solo il 72% dei pazienti randomizzati hanno ricevuto la terapia

Amifostina associata a

- Nausea acuta (p= 0.3)
- Vomito (p= 0.007)
- Ipotensione (p=0.0001)

Migliore compliance con la somministrazione s.c?

Motivi di discussione sui risultati II°

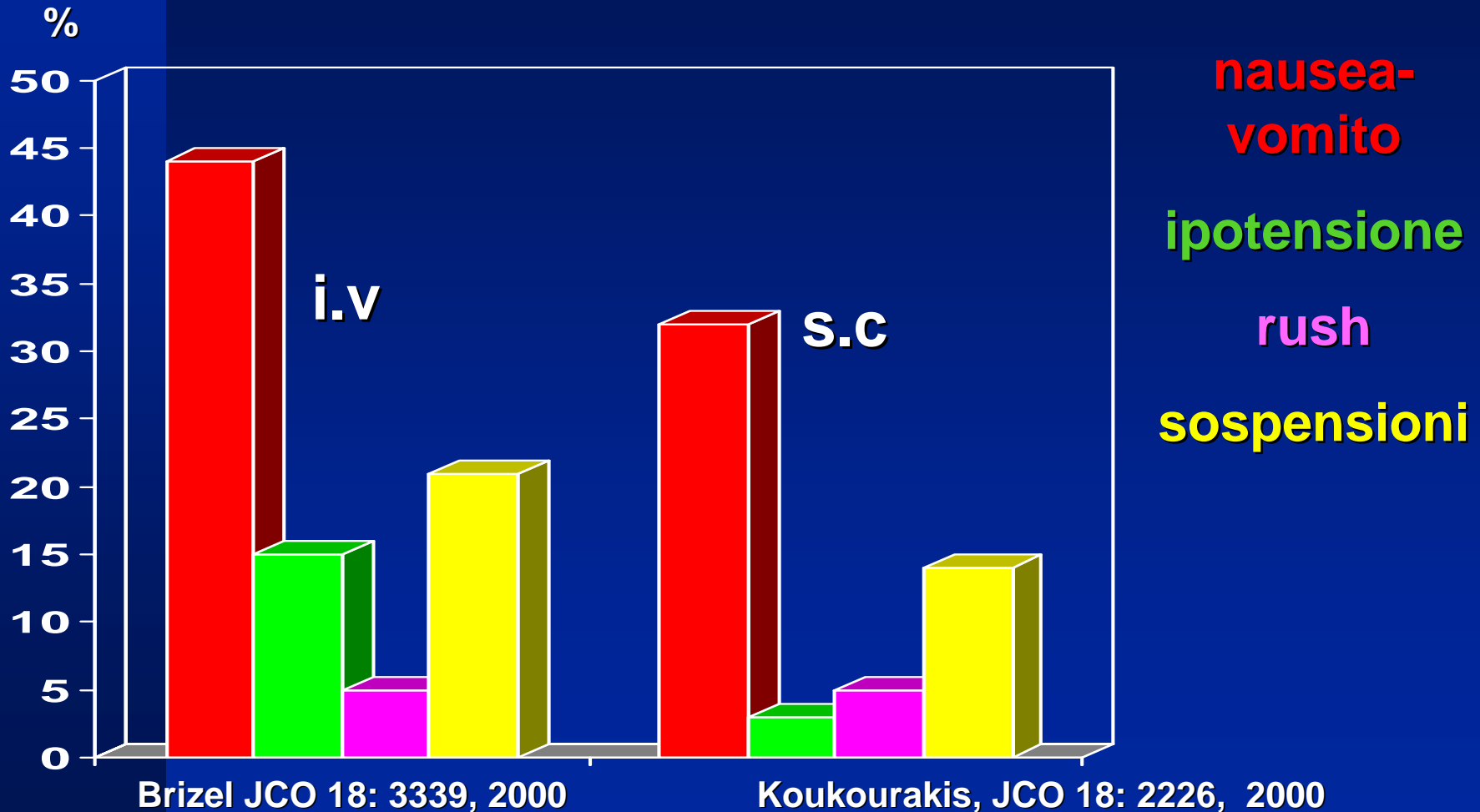
- **Studi sui roditori con RT frazionata dimostrerebbero migliore protezione quando amifostina usata nella frazione del mattino (Fazenbaker, Proc ASCO 2003)**
- **Altri studi deporrebbero per la necessità di somministrazione per entrambe le frazioni di RT (Cassat, Sem Oncol :31, 2003)**
- **E' poi indicata la RT frazionata ? RTOG 94-10 ha dimostrato una sopravvivenza migliore per CT+RT dose singola giornaliera (21% sopravvivenza a 4 anni) vs CT+RT frazionata (17% sopravvivenza a 4 anni)(Curran ProcASCO 2003)**

SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA DI AMIFOSTINA

Studi preclinici hanno dimostrato che la somministrazione i.v e s.c determina una analoga concentrazione nei tessuti del metabolita attivo

Nel ratto uguali dosi di amifostina somministrate i.v e s.c.hanno dimostrato un analogo effetto protettivo sulle mucositi radioindotte

AMIFOSTINA: TOSSICITA' I.V. vs S.C.



AMIFOSTINA I.V. E S.C.: DIFFERENZE

I.V.

SPAZIO

- **Posto letto**

TEMPO:

- **20' (80-90%)**
- **30-40' (10-20%)**

ACCESSO VENOSO

EFFETTI COLLATERALI

S.C.

SPAZIO:

- **sedia**

TEMPO

- **1-3'**

NO ACCESSO VENOSO

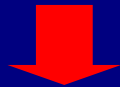
RIDOTTI EFFETTI

COLLATERALI

ESPERIENZA DI TRIESTE

104 PAZIENTI

CHEMIO-RT



AMIFOSTINA

500 MG TOTALI

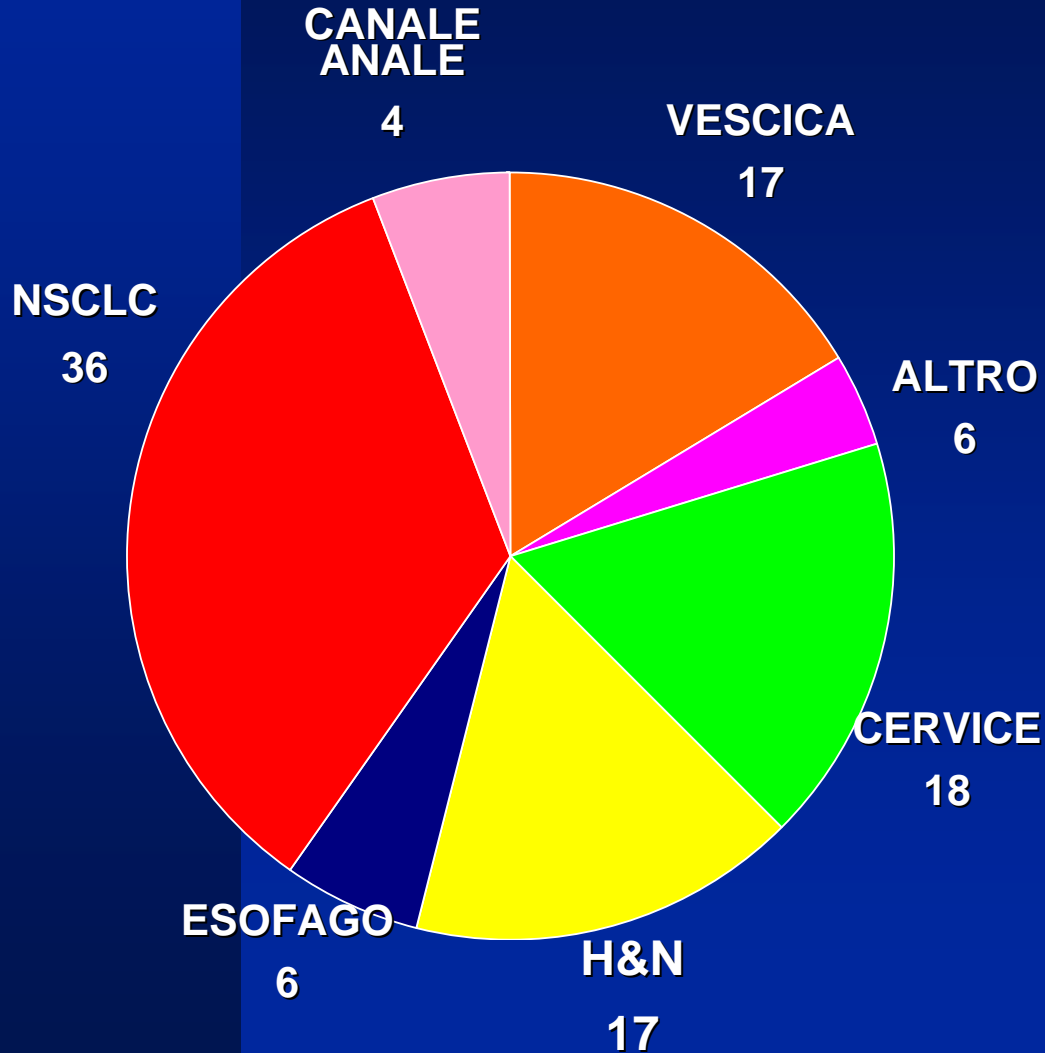
BISETTIMANALE

S.C

OBIETTIVI

- **RIDUZIONE MUCOSITI DA CHEMIO-RT**
- **EFFICACIA DELLA SOMMINISTRAZIONE BISETTIMANALE**
- **EFFICACIA E FATTIBILITA' DELLA SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA**

AMIFOSTINA BISETTIMANALE CON CHEMIO-RT



CERVICE - NSCLC

DOCETAXEL bisettimanale
DOCETAXEL CARBOPLATINO

VESCICA

CISPLATINO ogni 21 giorni
o
GEMCITABINA settimanale

H&N-CANALE ANALE
ESOFAGO
CISPLATINO-5FU ic

AMIFOSTINA S.C. : TOSSICITA'

	G1	G2	G3
Nausea	4	3	3*
Astenia	2	-	4*
Ipotensione	3	4*	-
Febbre	-	3*	-
Allergia	-	2*	-
Dolore locale	8	-	-
Eritema locale	3	-	-

* SOSPENSIONI DEL TRATTAMENTO 16 pazienti (15.4 %)

AMIFOSTINA S.C: RISULTATI

104 PAZIENTI

- **17 INTERRUZIONI DEL TRATTAMENTO (da 3 a 10 giorni)**
- **2 SOSPENSIONI DEFINITIVE**
- **NESSUNA RIDUZIONE DI DOSE**

TOSSICITA' da CHEMIO-RT

CERVICE UTERINA E VESCICA (35 CASI)

- 1 PROCTITE G3**
- 1 INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO**
- 1 SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO**
- 6 SOSPENSIONI AMIFOSTINA**

NSCLC (36 CASI)

- 6 ESOFAGITI G3**
- 8 INTERRUZIONI DEL TRATTAMENTO**
- 4 SOSPENSIONI AMIFOSTINA**

TOSSICITA' da CHEMIO-RT

H&N - ESOFAGO (23 CASI)

- 8 MUCOSITE G3**
- 7 INTERRUZIONI**
- 1 SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO**
- 3 SOSPENSIONI AMIFOSTINA**

CANALE ANALE (4 CASI)

- 4 MUCOSITE G3**
- 1 INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO**
- 1 SOSPENSIONE AMIFOSTINA**

CONCLUSIONI

- LA SOMMINISTRAZIONE DI AMIFOSTINA RIDUCE L'INCIDENZA DI MUCOSITI DA CHEMIO-RT
- LA SOMMINISTRAZIONE S. C. E' EFFICACE, SEMPLICE E CON MINORI EFFETTI COLLATERALI DELLA SOMMINISTRAZIONE I.V.
- LA SOMMINISTRAZIONE BISETTIMANALE POTREBBE ESSERE SUFFICIENTE (MENO COSTOSA, MENO TOSSICA)

