

# Chemotherapy... Radiotherapy

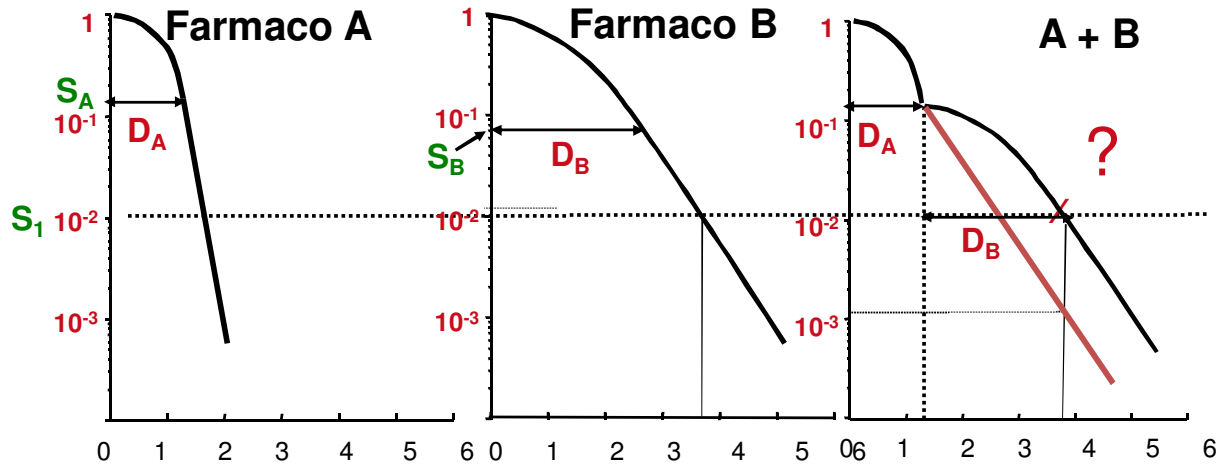
MATTIA F. Osti



## Chemotherapy and radiotherapy

- CHT + RT increases CR but also side effects
  - Dose Enhancement Ratio (DER)
    - Effect produced by a single dose divided by the effect produced by the dose plus its combination with a drug
- $$\frac{\text{Dose with Radiation Alone}}{\text{Dose with Radiation + Drug}} \text{ for the same biological effect}$$
- Therapeutic Gain Factor
    - Relation between DER to tumor and DER to normal tissues (limiting dose)

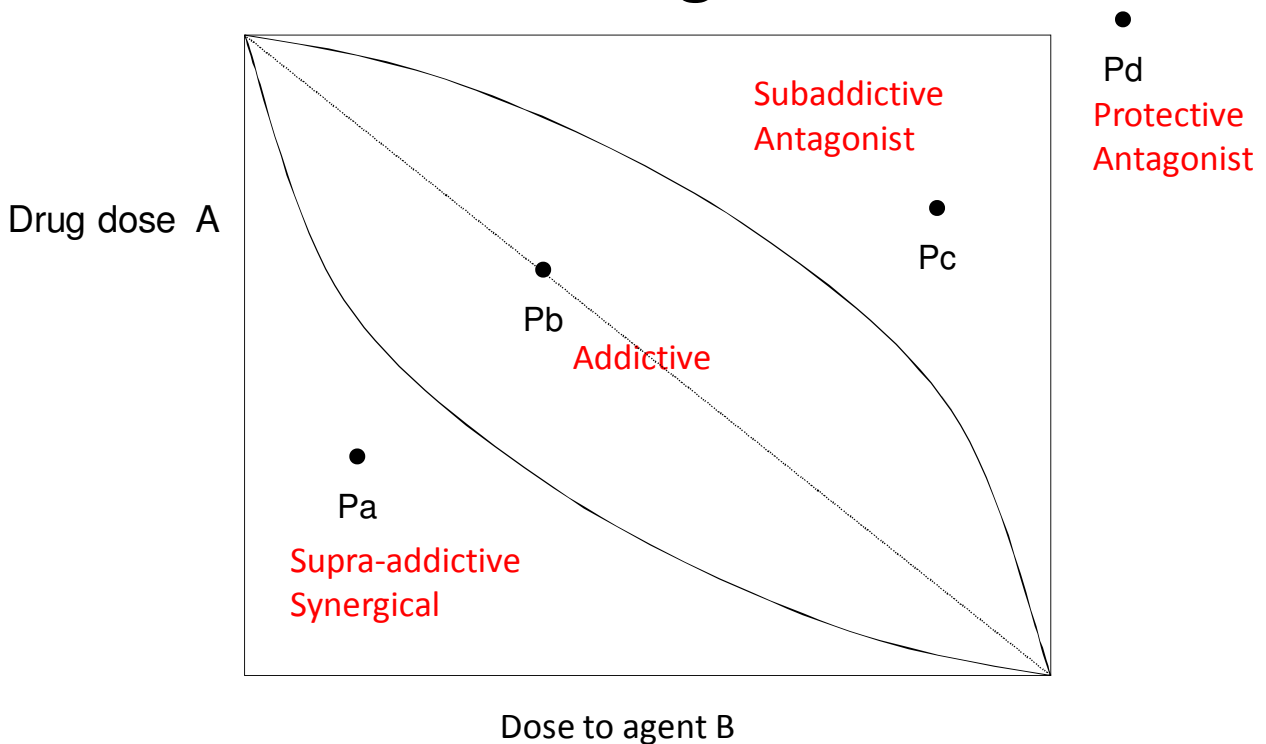
# Sinergy vs Addictivity



Synergical effect happens whether  $S_1 = S_A \times S_B$   
 Only without shoulder.

Tannock et al: *The Basic Science of Oncology 4th Ed.*

# Isobologram



Steel and Peckham, 1959

# Chemotherapy and radiotherapy

- Metanalysis showed that chemotherapy (NAD, concomitant, Adj) produces advantage in survival in HNSCC (no nasopharynx) of 4.4% at 5 yrs

Bourhis et al *PASCO* 22:488, 2004

- Concomitant RCHT produces better results: 6.5-8% at 5 yrs,
- Best association with CDDP with higher incidence of side effects both early and late

Pignon et al *IJROBP* 69: S112, 2007

## Interaction radiotherapy-chemotherapy

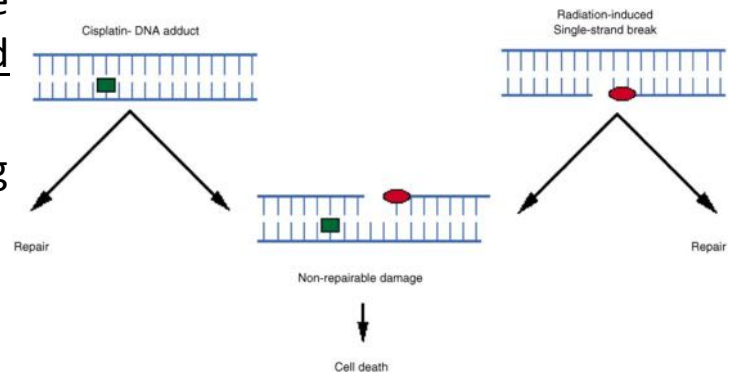
- MOLECULAR LEVEL:
  - Increase damage to DNA
  - Inhibition or alteration DNA RT damage repair
- CELLULAR LEVEL:
  - Cytokinetic Cooperation
  - Sincronization
  - Proapoptotic effect
- TUMOR-SPECIFIC EFFECTS:
  - Re-oxygenation and tumoral shrinkage
  - Proliferation inhibition
  - Angiogenesis inhibition
  - Tumoral Specificity

# DNA DAMAGE INCREASE

- RT damages DNA causes SSB and DSB.
- SSB early repair; DSB requires t1/2 about 55 min. Not repaired DSB lethal damage
- Cisplatin: binds guanine residuals producing crosslink intra- and interchain abducts

⊙ Lethal damage as sequence of CDDP abducts DNA and RT induced SSB

⊙ The 2 events happening alone would not be lethal



Begg AC, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990  
 Yang LX, *Radiat Res* 1995

# DNA DAMAGE INCREASE

- Etoposide (Topoisomerase II $\alpha$  inhibitor): stabilizes TOPOIIA-DNA complexes, formation SSB.
- Major Efficacy Phase S
- Supra-addictive effect during radiation mainly with cells in G2 phase (radiation-induced G2-block)

Giocanti N, *Cancer Res* 1993

- Supraddictive effect as consequence to conformational chromatin modifications during DNA repair

Yu YQ, *Int J Radiat Biol* 2000



**Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Cisplatin and Etoposide for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104**

*JCO* Jul 15, 2002:3054-3060

- Median Survival:
- 27.2 mo concomitant arm
- 19.7 mo sequential arm
- OS a 2-, 3- e 5 yrs:
- Conc: 54.4%, 29.8%, 23.7%
- Seq: 35.1%, 20.2%, 18.3%

Concomitant Arm higher incidence of side effects

## Inhibition or alteration of RT damage repair

- Rational: drugs which reduce RT induced damage to DNA.
- Synthesize and repair mechanism share various common pathways

Major Efficacy!!



Major Toxicity?!

Antimetabolites

5FU, gemcitabine, fludarabine, Iododesoxiuridine (IrdUrD)

# Inhibition or alteration of RT damage repair

- 5FU inhibits thymidylate synthetases (TS), with reduction of triphosphates nucleotides, redistribution of cellular cycle, fragmentation of DNA and cell death

Pindeo HM, *J Clin Oncol* 1988

- 5FU incorporated by DNA (bolus infusion) and in RNA (continuous infusion)
- Radiosensitivity due to fraction incorporated by DNA

Lawrence TS, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 – McGinn CJ, *J Natl Cancer Inst* 1996



505 pts RT arm  
506 pts RCHT arm  
**Increase downsizing and downstaging in RCHT arm!!**

# Inhibition or alteration of repair of the RT induced damage

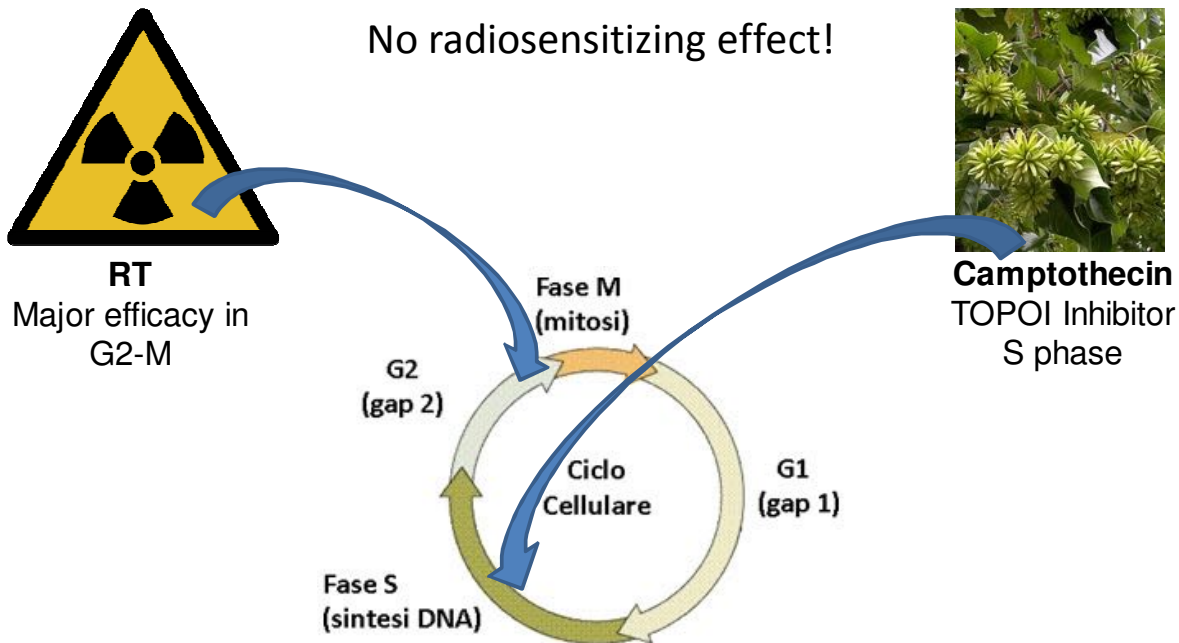
- Gemcitabine: cycle specific drug (S phase),
- Action: incorporation in DNA (as 5FU) and depletion of pool of triphosphate nucleotides. Radiosensitizing effect

Lawrence TS, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 – Robertson JM, *Cancer* 1996

- Mainly in colon, pancreas and squamous Cancers
- Use with care due to side effects (Adjuvant regimen)

# Cytokinetic Cooperation

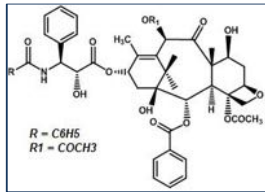
- Different Agents produce independently cellular killing operating in different cellular cycle phases



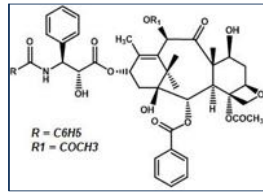
## Synchronization

- Increase radiosensitivity synchronizing cells in the G2-M, phase
- Rationle for use with taxanes
- Early '90 studies about interaction between taxanes-RT showed increase in radiosensibility due to a G2-M phase block (Tishler 1992, Choy 1992, Steren 1993, Hei 1994, Liebmann 1994)
- No advantage in cell lines (other pathways?)
- Low dose taxanes works as radioprotectors (!!)  
(Hennequin 1996, Ingram 1997)

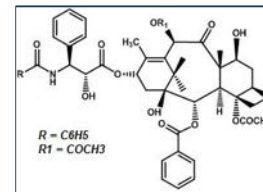




Paclitaxel



Docetaxel



Cabazitaxel

**Taxanes:** inhibitors of microtubules disassembly. Stop cell cycle in G2-M phase. Apoptosis

Other effects: reoxygenation ( $\uparrow$  efficacy in hypoxyc cells), antiangiogenic effect (endothelial cell apoptosis and VEGFR block)

Efficacy related to schedule and timing (prolonging subministration time in order to achieve maximal stop in G2/M phase).

Bolus infusion three per week

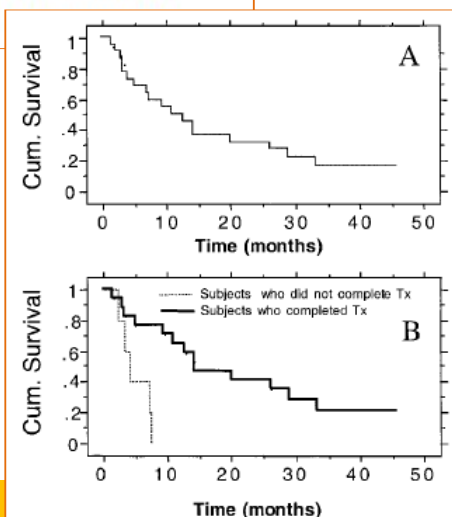
## Paclitaxel monotherapy + RT

- NSCLC stage III. Paclitaxel (25-40 mg/mq) schedule twice a week + concurrent RT 61 Gy. Study phase I/II. Response 80%, survival. 3 yrs 20%

Lau DH, *Semin Oncol* 1997

### Phase I/II Clinical Study of Pulsed Paclitaxel Radiosensitization for Thoracic Malignancy: A Therapeutic Approach on the Basis of Preclinical Research of Human Cancer Cell Lines<sup>1</sup>

- NSCLC stage III, 41 pz. "Pulsed" low-dose paclitaxel (15-25 mg/mq) three times a week + concurrent RT 60-65 Gy
- Response 100% (14% CR, 86% PR), local control (LC) at 11 months 86%.





# Paclitaxel/platinates + RT

- Efficacy of both CDDP and CBDCA
- 33 pts with advanced NSCLC :
- Induction CHT con CDDP-ETO-Txl (2 c. ->
- Chest RT 60 Gy + CDDP-Eto-Txl (2 c)
- Global Response 82%, with 36% CR

Greco FA, *J Clin Oncol* 1996

- Pts with Loc Advan NSCLC - CDDP-Txl q28 + RT 64.8 Gy
- Leucopenia G3-4: 66%, Esophagites G3-4: 55%, Pneumonia G3: 33%
- Response 56%, OS 1 yr 33%

Antonia SJ, *Semin Oncol* 1995

VOLUME 23 · NUMBER 25 · SEPTEMBER 1 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

257pts NSCLC Stage III

Combined Chemoradiotherapy Regimens of Paclitaxel and Carboplatin for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase II Locally Advanced Multi-Modality Protocol

**Arm1**  
Induz CBDCA-TXL x 2  
RT 63 Gy

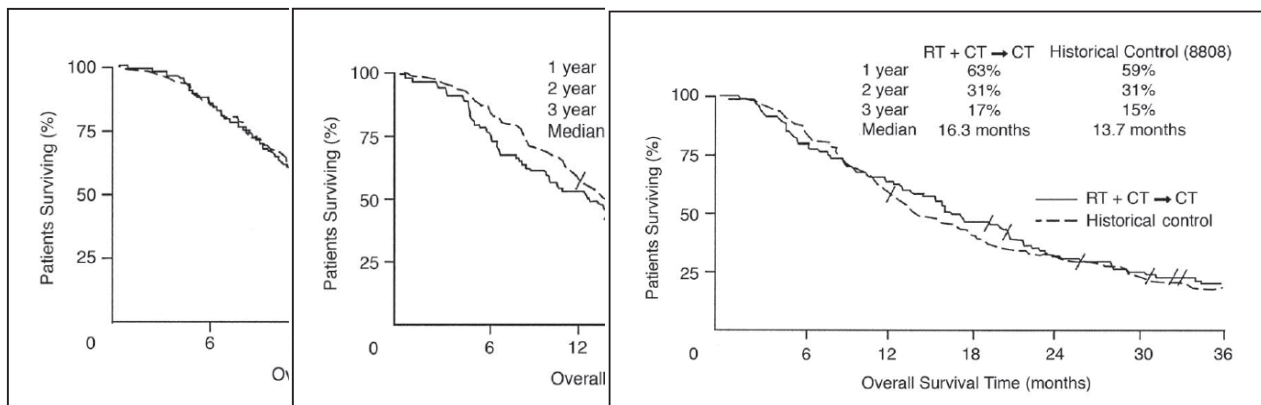
OS: 13 mo

**Arm2**  
Induz CBDCA-TXL x 2  
RT63 Gy + Txl

OS: 12.7 mo

**Arm3**  
RT63 Gy + Txl  
Cons. CBDCA-TXL x 2

OS: 16.3 mo



**Major toxicity grade 3-4 in concomitant arms!**



## Proapoptotic Effect

- Lymphocytes, thymocytes, prostate cells, salivary cells, endothelial cells and intestinal crypts more frequently develop apoptosis to DSB, oxidative stress, hypoxia, lack of growth factors, ceramide and presence of cytokines
- Key role of p53 in RT induced apoptosis

Hale AJ, et al, *Eur J Biochem* 1996

- Mutation or deletion of p53 increase incidence of apoptosis after treatment with paclitaxel

Wahl AF, et al, *Nat Med* 1996

- Combined effect not clearly related to increase in apoptosis
- (Lawrence TS, et al *Clin Cancer Res* 2001)

# Reoxygenation and tumoral shrinkage

- *Milas, et al, demonstrated in a xenotransplant model that tumoral shrinkage due to CHT increases blood flow to tumour with better oxygenation and increase in radiochemosensitivity*
- Increase in radiosensitivity independent from cell fraction in G2-M phase)

---

**SRHINKAGE**  
**SHRINKAGE**  
**SHRINKAGE**  
**SHRINKAGE**  
**SHRINKAGE**  
**SHRINKAGE**  
**SHRINKAGE**

# Reoxygenation and tumour shrinkage

- Fractionated RT causes tumoral shrinkage with increase in blood flow and better CHT concentration.
- Some studies showed increased uptake of 5FU and CBDCA after RT

Yang LX, et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995  
Young LA, et al *Oncology* 1981



# Proliferation

- Repopulation as cause of RT failure
- Growth factors
- Use Anti-EGFR
- Efficacy of association in preclinical studies

Bandyopadhyay D, et al, *J Biol Chem* 1998  
Perrote P, et al, *Clin Cancer Res* 1999

- After RT repopulation of fast growing normal tissues Increase in acute Toxicity?
- Phase I-II studies of RT Anti EGFR Association

## Angi

- RT and Angios xenotransplant m

Mauceri HJ, et al, *Nature* 1998

- Cytotoxic effect or

Lund EL, et al *Clin Cancer Res* 1999



## ion

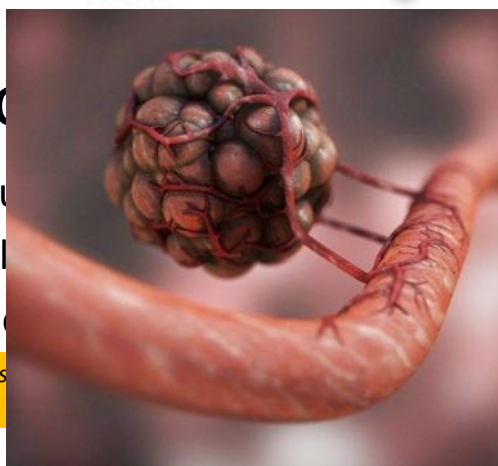
ctive in human

## Specific

- organ specific dru
- Estramustine: sel
- Radiosensitizing c

Kim LH, et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*  
Rockwell S, *Radiat Oncol Invest*, 1995

- Trial on going.



## issues

# THE LANCET Oncology

Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial

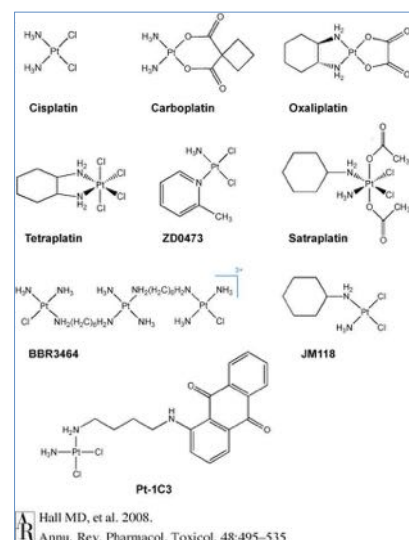
- 573 pts
- RT alone or RCHT
- OS 2 yrs: 27.2% vs 10.9%
- OS 3 yrs: 16% vs 4.4%
- OS 4 yrs: 12.1% vs 1.9%
- Promoter methylation of MGMT gene very strong predictive factor for outcome

## Platinates

- Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin
- Exist in 2+ oxydative forms with 4 groups which relate to DNA (95% intrachain links 5% interchain cross-links)
- Nausea, vomit, renal toxicity

- Very reactive alkalyne groups (-CH<sub>2</sub>Cl) which form covalent links with intracellular molecules (DNA)

- Work indipendently from the cycle phase  
Very aspecific



# Cisplatin

- More common drug associated to RT
- Forms links DNA-DNA and DNA-proteins, inhibites DNA replication and RNA transcription
- Altered DNA links MSH, HMG and other proteins

Stop cell cycle and activation of e ATM e ATR, CHK1 e 2

- Concomitant to RT fixates DNA damage, reduces more apoptosis

# Antimetabolites

- purines/pirimidines
  - 5-FU, cytosine arabinoside, gemcitabine, iododeoxiuridine
- Antifolates
  - Metothrexate
- Cell cycle specific, damage DNA, block DNA repair.

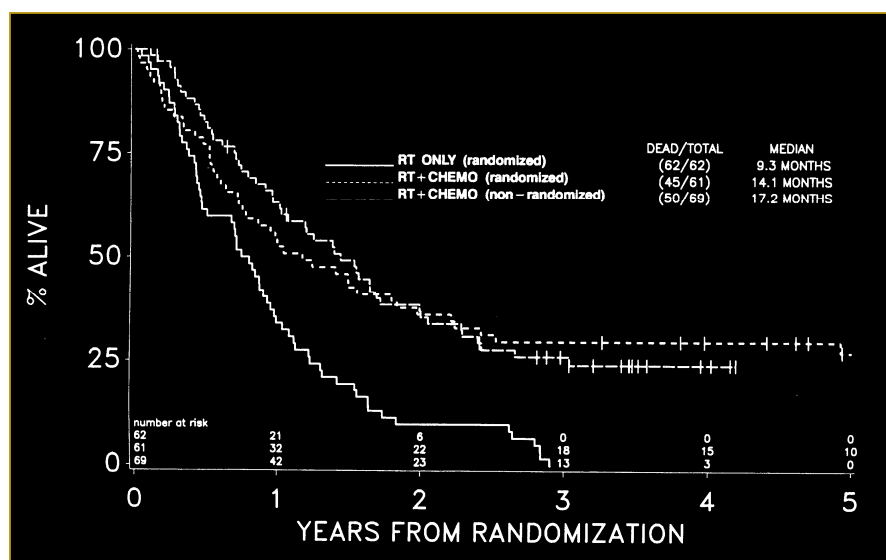
# 5-FU

- Thymidine phosphorilases – converts 5-FU to FdUrd, which becomes FdUMP thanks to a thymidine kinases.
- FdUMP inhibites timidilate synthetases so DNA synthesis and repair
  - Max effect during c.i.
- During RNA synthesis uridine phosphorilases transforms 5-FU in FdUrd, than converted in 5-FU monophosphate by a uridine kinases
- 5-FU monophosphate become bi and tri-phosphate and is the substrate for RNA polymerases. Minor stability of mRNA

## Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study.

al-Sarraf M<sup>1</sup>, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B.

JOURNAL OF  
CLINICAL ONCOLOGY



123 pts

64 Gy RT

Versus

50 Gy RT  
+ 4 c  
of 5-FU - CDDP

# Gemcitabine

- Reduces pool of triphosphates nucleotides DNA incorporation.
- Inhibition of DNA repair and synthesis
- HR important
- Does not work with *loss of MLH1 (damage repair)*

## Topoisomerases Inhibitors

- Inhibitors of Topo I
  - Camptothecine and derivatives [topotecan, irinotecan (CPT11)]
- Inhibitors of Topo II
  - Epipodofiltoxines (etoposide, teniposide)
- Inhibitors of Topo II
- Anthracyclines (daunorubicin, doxorubicin (Adriamycin), idarubicin, epirubicin)
- Topoisomerases relaxes DNA supercoiling to consent replication/transcription through a single (TOPOI) or double break (TOPOII). DSB occur when during replication DNA/TOPO complex are met in phase S

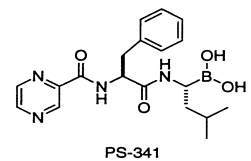


# Microtubule Drugs

- Vinca alkaloyd
- Taxanes: paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere)
- Analogues of alicondrine B: eribulin
- Link tubuline and inhibit assembling and disassembling of microtubule
- Cell stop in G2-M phase

# Inhibitors of proteosome

- Bortezomib, PS-341
- Multiple Mieloma
- Effects:
  - Cell cycle stop
  - Apoptosis
  - Immunosupression
  - Antinflammator
  - Antiangiogenetic
  - Downregulation of NF-κB
- Radio and chemiosensitizer



- Quinones

- Mitomycin C

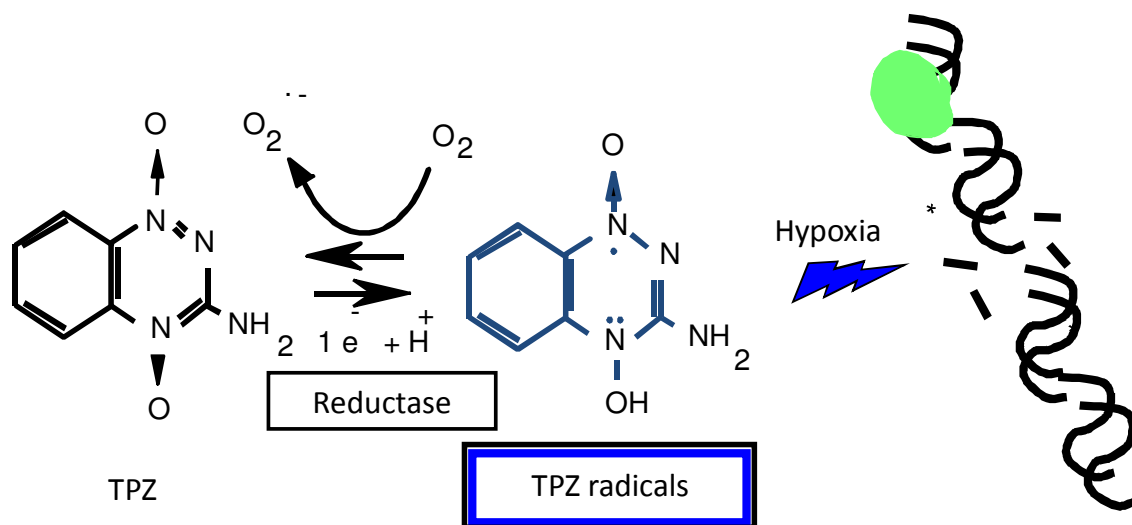
- Difference between normoxic and hypoxic cells
    - Maximal effect with low oxygen concentration

- Benzotriazine

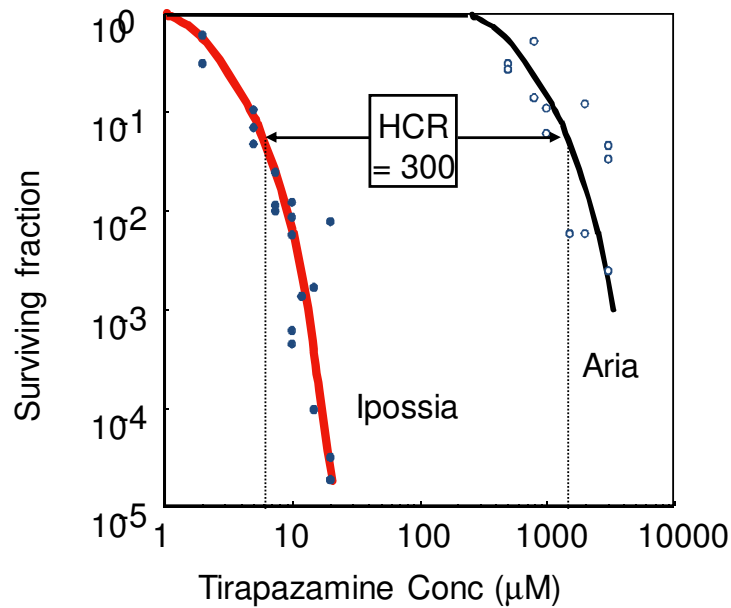
- Tirapazamine

- Active in hypoxic tissues (radical formation in absence O<sub>2</sub>)
    - Clinical trials with CDDP
    - Phase II with RT

## Hypoxic Cytotoxic efficacy of Tirapazamine



# Tirapazamine toxic *in vitro* for hypoxic cells



## Efficacy of Tirapazamine in combination with RT or CHT

Lung

### **Tirapazamine Plus Cisplatin Versus Cisplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Report of the International CATAPULT I Study Group**

By Joachim von Pawel, Reinhard von Roemeling, Ulrich Gatzemeier, Michael Boyer, Lars Ove Elisson, Peter Clark, Denis Talbot, Augustin Rey, Thomas W. Butler, Vera Hirsh, Ian Olver, Bengt Bergman, Joseph Ayoub, Gary Richardson, David Dunlop, Anthony Arcenas, Robert Vescio, Jean Viallet, and Joseph Treat

Cervix

### **A PHASE III EVALUATION OF TIRAPAZAMINE ADMINISTERED INTRAVENOUSLY CONCURRENT WITH CISPLATIN AND RADIOTHERAPY IN WOMEN WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

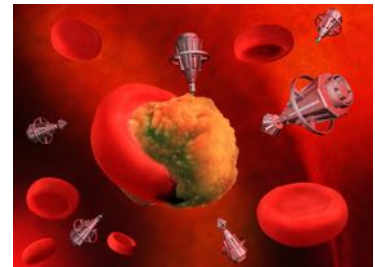
PETER S. CRAIGHEAD, MBChB, FFRadT, FRCPC,\* ROBERT PEARCEY, M.B., M.A., FRCR, FRCPC,†  
AND GAVIN STUART, M.D., FRCSC\*

HNSCC

### **Phase I Trial of Concurrent Tirapazamine, Cisplatin, and Radiotherapy in Patients With Advanced Head and Neck Cancer**

By Danny Rischin, Lester Peters, Rodney Hicks, Peter Hughes, Richard Fisher, Rosetta Hart, Maree Sexton, Ieta D'Costa, and Reinhard von Roemeling

# Nanomolecules



- Particles <100 nm
- Tumoral blood vessels are altered (rapid tumoral growth without pericytes support)
- Presence of vascular porus of 100 or + nm, which increase permeability and may be crossed by macromolecules (*enhanced permeability*)
- Reduction of lymph drainage increase nanodrug concentration (*enhanced retention*)

## ***Enhanced permeability and retention (EPR)***

- Possibility of using this specificity in combination with RT and CHT

# Liposomes

- Nanoparticles of 10-100 nm
- Incorporate different drugs (11 available): doxorubicine, daunorubicine,...

Pegulated liposomal doxorubicin and cisplatin given concurrently with conventional radiotherapy: A phase I dose-escalation trial for patients with squamous cell carcinoma of head and neck and lung

Phase I/II Trial of External Irradiation plus Medium-Dose Brachytherapy Given Concurrently to Liposomal Doxorubicin and Cisplatin for Advanced Uterine Cervix Carcinoma

Haralambos Varveris<sup>1</sup>, Stefanos Kachris<sup>1</sup>, Michael Mazonakis<sup>2</sup>, Efrossini Lyrarakis<sup>1</sup>, Effie Petineli<sup>1</sup>, Antonios Varveris<sup>1</sup>, Anastasia Fasoulaki<sup>1</sup>, Antonios Tzedakis<sup>2</sup>, Vasilis Kouloulas<sup>2</sup>, Angeliki Zolindaki<sup>4</sup>, Maria Vlachaki<sup>5</sup>

24 pts ca cervix loc. adv. (IIb-IVa)

Identified MTD

Well tolerated schedule

7 CR– 17 PR.

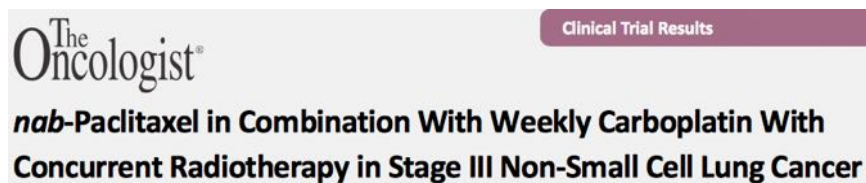
PFS median 10.4 mo

Encouraging early results, no use in clinical practice

Increase in cardiotoxicity with RT + liposomal doxorubicine?

# Albumin-bound (nab) Nanoparticles

- Use albumine as an hydrophobic drug carrier
- Nab-Paclitaxel (Abraxane) (130 nm) 25% Global response in metastatic breast Ca. Less toxic than paclitaxel
- Possible role of SPARC, membrane protein which links albumine, hyperexpressed in some tumours



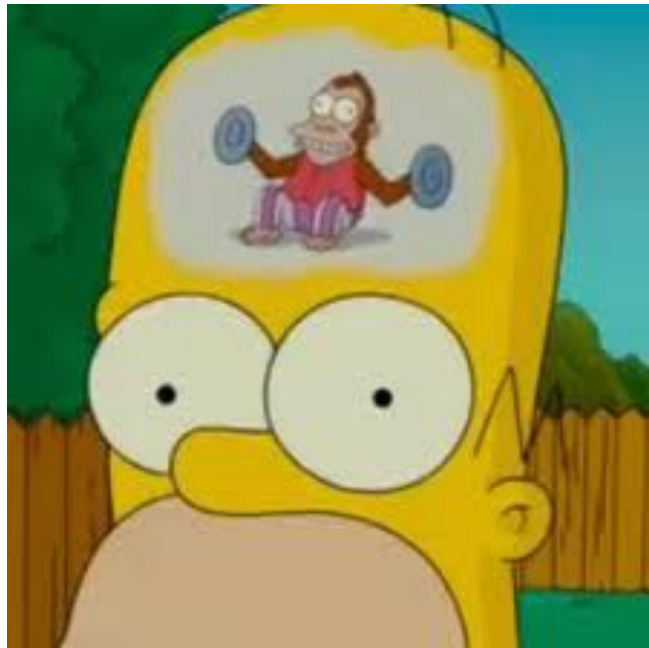
Supra-addictive radiosensitizer effect

## Phase I study of weekly *nab*-paclitaxel + weekly cetuximab + intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in patients with stage III–IVB head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)

**Results:** Twenty-five eligible patients (20 M, 5 F) enrolled, with median age 58 years (range, 46–84 years). Primary tumor sites were oropharynx, 19 (10 human papillomavirus [HPV] pos, 8 HPV neg, 1 not done); neck node with unknown primary, 2; larynx 2; and oral cavity and maxillary sinus, 1 each. Seven patients had received prior induction chemotherapy. Maximum tolerated dose (MTD) was exceeded at DL4 (*nab*-paclitaxel, 80 mg/m<sup>2</sup>) with three dose-limiting toxicities (DLTs) (grade 3 neuropathy, grade 3 dehydration, with grade 3 mucositis grade 3 anemia) among five assessable patients. There was only one DLT (grade 3 supraventricular tachycardia) among six patients at DL3 (*nab*-paclitaxel, 60 mg/m<sup>2</sup>), and this was deemed the MTD. Among 23 assessable patients, the most common ≥ g3 AEs were lymphopenia 100%, functional mucositis 65%, and pain in throat/oral cavity 52%. At a median follow-up of 33 months, 2-year failure-free survival (FFS) is 65% [95% confidence interval (CI) 42% to 81%] and 2-year overall survival (OS) is 91% (95% CI 69–97).

**Conclusion:** The recommended phase II dose for *nab*-paclitaxel is 60 mg/m<sup>2</sup> weekly when given standard weekly cetuximab and concurrent IMRT. This regimen merits further study as a nonplatinum alternative to IMRT + cetuximab alone.

# ***LAST BUT NOT LEAST***



**Grazie per l'attenzione!**

# Agenda

- Considerazioni generali
- Chemioterapia (farmacocinetica/farmacodinamica)
- Interazione radiazioni-chemioterapia
  - Potenziamento del danno al DNA
  - Inibizione o alterazione della riparazione del danno da RT
  - Cooperazione citochinetica
  - Sincronizzazione
  - Effetto proapoptotico
  - Riossigenazione e shrinkage tumorale
  - Inibizione della proliferazione
  - Inibizione dell'angiogenesi
  - Specificità per i tessuti tumorali
- Classi di chemioterapici
- Nuovi approcci e target therapy

## Considerazioni generali

- **1979 Paradigma di Steel** per spiegare l'efficacia del trattamento combinato radiochemioterapico (RCHT)
- **Cooperazione spaziale:** radioterapia (RT) e chemioterapia (CHT) sono dirette su bersagli diversi: il primitivo e le metastasi rispettivamente
- **Additività:** semplice somma dell'effetto di RT e CHT
- **Infra-additività** (o protezione): il chemioterapico inibisce la regressione del tumore (o protegge i tessuti sani) dovuta alla RT
- **Sopra-additività:** RT + CHT risulta in un potenziamento dell'efficacia superiore alla semplice somma dell'effetto di ciascun agente

# Agenda

- Considerazioni generali
- Chemioterapia (farmacocinetica/farmacodinamica)
- Interazione radiazioni-chemioterapia
  - Potenziamento del danno al DNA
  - Inibizione o alterazione della riparazione del danno da RT
  - Cooperazione citochinetica
  - Sincronizzazione
  - Effetto proapoptotico
  - Riossigenazione e shrinkage tumorale
  - Inibizione della proliferazione
  - Inibizione dell'angiogenesi
  - Specificità per i tessuti tumorali
- Classi di chemioterapici
- Target therapy!

## Chemioterapia (farmacocinetica/farmacodinamica)

- FARMACOCINETICA
  - Concentrazione dei metaboliti nel tempo
  - Assorbimento, distribuzione, Metabolismo, Eliminazione
- FARMACODINAMICA
  - Effetti cellulari del farmaco



# FARMACOCINETICA

- Concentrazione del metabolita nel tempo
  - Normalmente viene misurata come l'area sotto la curva concentrazione/tempo
  - Mantenere adeguati livelli di concentrazione ha un significato diverso a seconda del farmaco considerato
- Infusione continua vs bolus (l'efficacia dipende dal farmaco)
- Inibitori della TOPOI, antimetaboliti, taxani

# FARMACOCINETICA

- **Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Eliminazione**
  - **Assorbimento**
    - Dipende dalla via di somministrazione
      - EV è preferita per motivi farmacocinetici
      - Orale è migliore per alcuni farmaci (Temozolomide)
      - Infusione locoregionale può aumentare l'efficacia in alcuni tumori (glioma) in cui barriere fisiche influenzano la penetrazione-assorbimento (barriera ematoencefalica)
  - **Distribuzione**
    - Flusso sangue/tessuti e flusso organi/tessuto/tumore
    - Diffusione cinetica
      - Forma e dimensioni chimiche
      - Presenza di binding proteins, lipo/idrosolubilità, pH, etc.

# FARMACOCINETICA

- **Metabolismo**

- Fase I metaboliti attivi vengono spesso prodotti nel fegato
- Fase II metaboliti inattivi prodotti per coniugazione
- Alcuni farmaci hanno bisogno di essere metabolizzati per essere attivi (profarmaci – ciclofosfamide)
- Influenzato dai polimorfismi genici (deficit di di-idropirimidina deidrogenasi, DPD, aumenta la tossicità del 5FU, elevati livelli di timidilato sintetasi, TS, riduce l'efficacia del 5FU)
- La funzionalità epatica influenza l'efficacia del metabolismo

# FARMACOCINETICA

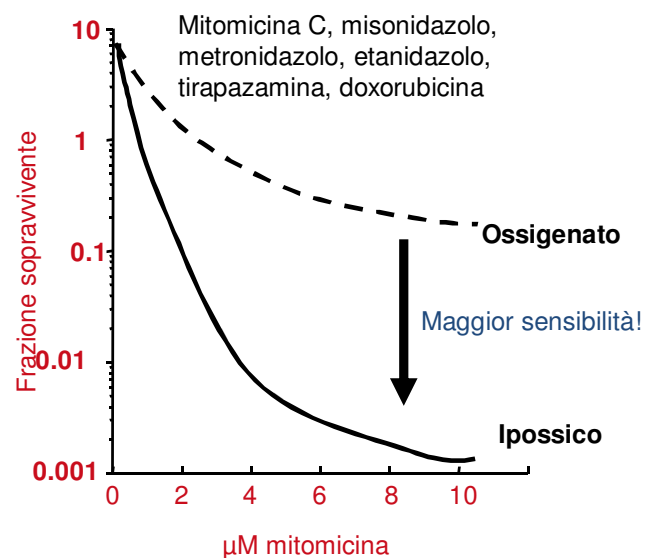
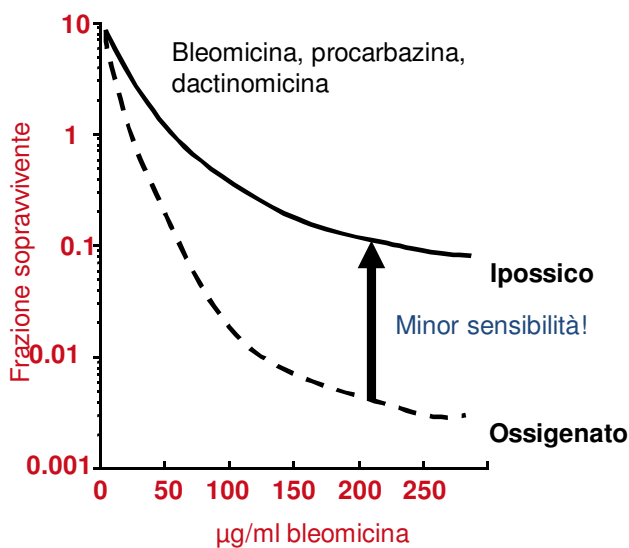
- **Eliminazione**

- Reni e vie biliari (prime vie)
- I metaboliti di fase I (Carboplatino, CBDCA) o di fase II (doxorubicina) possono essere tossici
- La funzionalità renale condiziona l'eliminazione dei farmaci
- Presenza di binding proteins, lipo/idrosolubilità, pH, etc etc (L'elevata liposolubilità della doxorubicina ne determina il lento rilascio)

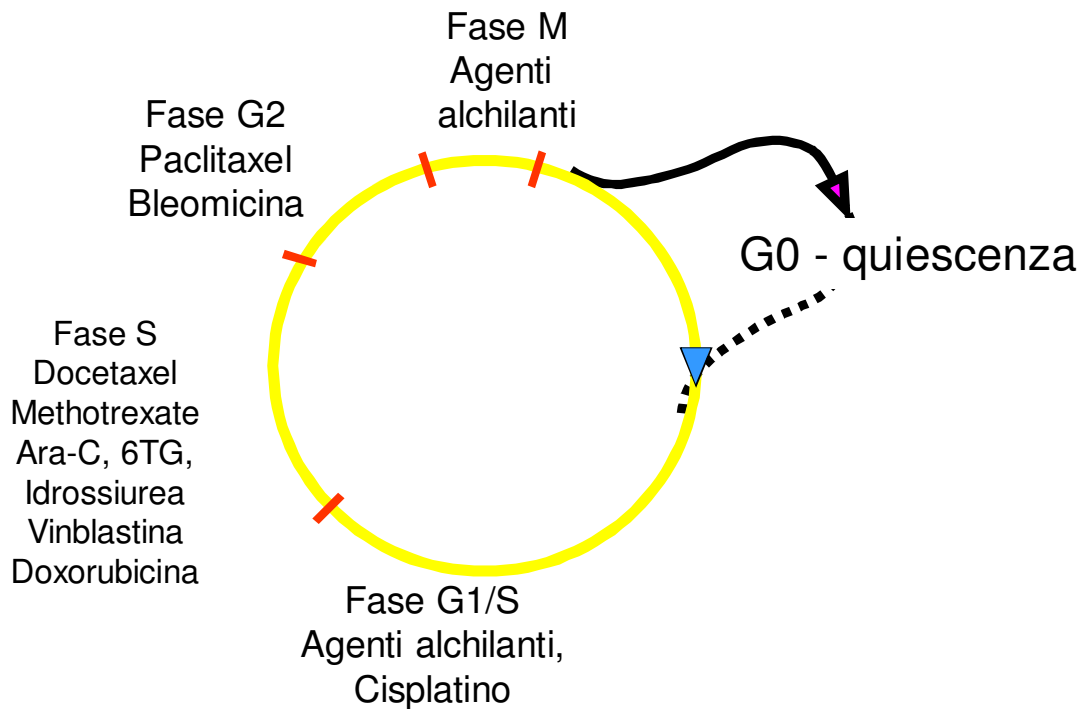
# FARMACOCINETICA

- La risposta cellulare ai farmaci dipende da:
  - Microambiente
  - Fase del ciclo cellulare
  - Meccanismi di resistenza al farmaco
  - Metabolismo intracellulare
  - Efficacia e integrità dei pathway di morte cellulare/sopravvivenza
- Scarsa corrispondenza tra le sopravvivenze in vitro e quelle in vivo

## Microambiente



# Ciclo Cellulare



## Meccanismi di farmacoresistenza

Meccanismo	Farmaco
Ridotto uptake	Metotrexate, melphalan, cisplatino
Aumentato efflusso	Antracicline, alcaloidi della vinca, etoposide, taxani
Ridotta attivazione del farmaco	Diversi antimetaboliti
Aumentato catabolismo	Diversi antimetaboliti
Aumento o riduzione delle molecole target	Metotrexate, inibitori della topoisomerasi
Alterazione delle molecole target	Metotrexate, altri antimetaboliti, inibitori della topoisomerasi, Imatinib
Inattivazione per legame a gruppi sulfidrilici (es. glutazione)	Agenti alchilanti, cisplatino, antracicline
Aumento riparazione DNA	Agenti alchilanti, cisplatino, antracicline, etoposide
Ridotta capacità di attivare l'apoptosi	Agenti alchilanti, cisplatino, antracicline, etoposide

# Meccanismi di farmacoresistenza

- Ridotto afflusso del farmaco
  - **Diffusione passiva:**
    - Energia e temperatura indipendente
  - **Diffusione facilitata:**
    - Trasportatori (carrier) di membrana
    - Energia e temperatura indipendente
  - **Trasporto attivo:**
    - Trasportatori (carrier) di membrana
    - Energia e temperatura indipendente
    - Trasportatore dei folati ↓ - mutazioni?
    - Melphalan ☒ ridotta affinità di legame al farmaco e ☒ ridotto numero di siti di trasporto/ ridotta mobilità dei carrier

# Meccanismi di farmacoresistenza

- Aumentato efflusso del farmaco
- Molti farmaci naturali o derivati (taxani, antracicline) hanno meccanismi di resistenza comuni (es. Substrati per le proteine di membrana ATPasi-dipendenti (pompe))
- Glicoproteina P (*mdr1*)
  - Alti livelli nei reni e nei surreni; livelli intermedi nel fegato, polmoni, colon, retto
  - Co-specificità con enzimi del proteosoma
  - Inibitori
    - Calcio antagonisti (verapamil)
    - Ciclosporina A
    - Tariquidar, zosuquidar (fase I/II)

# Terapia farmacologica

- Agenti chemioterapici
- Bersaglio selettivo (non esclusivo) – cellule proliferanti
- Maggior problema: farmacoresistenza
  - Principali meccanismi:
    - Alterato trasporto di membrana (glicoproteina P);
    - Enzimi target alterati (mutazione topoisomerasi II)
    - Ridotta attivazione
    - Aumento del metabolismo (es. Alterata espressione degli enzimi del metabolismo)
    - Inattivazione (coniugazione con il glutatione)
    - Interazioni farmacologiche
    - Aumentata riparazione del DNA; mancata apoptosi (es. Mutazioni di p53)

## Quanto è efficace la CHT e qual è la sua efficacia in combinazione alla RT?

- La risposta alle terapie viene spesso valutata come RC o PR:
  - Valutazione istologica/radiologica/clinica
  - Se un tumore ha  $10^{10}$  cells, una PR significa ridurre la popolazione a  $2 \times 10^9$ , non è un grande miglioramento...



Pazienti in remissione completa possono avere un carico di malattia di  $0-10^9$  cellule tumorali. Se la sopravvivenza libera da recidive a 10 anni nel cancro della mammella in stadio iniziale è del 30% senza CHT adiuvante e 40-45% con CHT adiuvante, *Withers* ha calcolato che questo guadagno rappresenta circa 2 log di killing cellulare tumorale - facile da raggiungere con la RT

La neoadiuvante può causare un aumento della ripopolazione tumorale!

Spesso la schedula concomitante (RT + CHT) è più efficace della sequenziale (RT → CHT)

## Indice terapeutico

- **Aumentare l'indice terapeutico**
- Maggior tossicità midollare
- Trattare alla MTD, tranne nel setting palliativo (5FU nel ca colon avanzato)
- Alcuni tumori sono chemioresistenti, altri chemiosensibili... ma recidivano! Abbiamo ucciso le cellule staminali tumorali? Alcune di queste sembra esprimano più trasportatori di membrana....

# Agenda

- Considerazioni generali
- Chemioterapia (farmacocinetica/farmacodinamica)
- Interazione radiazioni-chemioterapia
  - Potenziamento del danno al DNA
  - Inibizione o alterazione della riparazione del danno da RT
  - Cooperazione citochinetica
  - Sincronizzazione
  - Effetto proapoptotico
  - Riossigenazione e shrinkage tumorale
  - Inibizione della proliferazione
  - Inibizione dell'angiogenesi
  - Specificità per i tessuti tumorali
- **Classi di chemioterapici**
- Nuovi approcci e target therapy

# Agenda

## Interazione radiazioni-chemioterapia

- Potenziamento del danno al DNA
- Inibizione o alterazione della riparazione del danno da RT
- Cooperazione citochinetica
- Sincronizzazione
- Effetto proapoptotico
- Riossigenazione e shrinkage tumorale
- Inibizione della proliferazione
- Inibizione dell'angiogenesi
- Specificità per i tessuti tumorali
- **Classi di chemioterapici**
- **Nuovi approcci e target therapy**



# Agenda

- Considerazioni generali
- Chemioterapia (farmacocinetica/farmacodinamica)
- **Interazione radiazioni-chemioterapia**
  - Potenziamento del danno al DNA
  - Inibizione o alterazione della riparazione del danno da RT
  - Cooperazione citochinetica
  - Sincronizzazione
  - Effetto proapoptotico
  - Riossigenazione e shrinkage tumorale
  - Inibizione della proliferazione
  - Inibizione dell'angiogenesi
  - Specificità per i tessuti tumorali
- **Classi di chemioterapici**
- **Nuovi approcci e target therapy**

# Agenda

- Considerazioni generali
- Chemioterapia (farmacocinetica/farmacodinamica)
- **Interazione radiazioni-chemioterapia**
  - Potenziamento del danno al DNA
  - Inibizione o alterazione della riparazione del danno da RT
  - Cooperazione citochinetica
  - Sincronizzazione
  - Effetto proapoptotico
  - Riossigenazione e shrinkage tumorale
  - Inibizione della proliferazione
  - Inibizione dell'angiogenesi
  - Specificità per i tessuti tumorali
- **Classi di chemioterapici**
- **Nuovi approcci e target therapy**

**Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study.**

**205 pz**

**SEQUENZIALE**

6 morti per tossicità  
OS mediana 14.5 mesi  
Sopravvivenza a 2-, 3- e 4-anni  
26%, 19%, 14%

Esofagite: 3%

**CONCOMITANTE**

10 morti per tossicità  
OS mediana 16.3 mesi (p=0.24)  
Sopravvivenza a 2-, 3- e 4-anni  
39%, 25%, 21%

Esofagite: 32%

- **CONCLUSIONI:** sebbene non statisticamente significative, le differenze di sopravvivenza a 2-, 3- e 4 anni, che mostrano un trend a favore della concomitante, **suggeriscono che questa sia la strategia ottimale nei pazienti con NSCLC localmente avanzato**

**Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Positive Effect on Overall and Progression-Free Survival**

By Jin-Ching Lin, Jian-Sheng Jan, Chen-Yi Hsu, Wen-Miin Liang, Rong-San Jiang, and Wen-Yi Wang

284 pz con HNSCC trattati con RT esclusiva o CHRT

**RT + CHT** (CDDP-5FU weeks 1 and 5)

OS a 5 anni: 72.3% (p 0.022)

PFS a 5 anni: 71.6% (p 0.012)

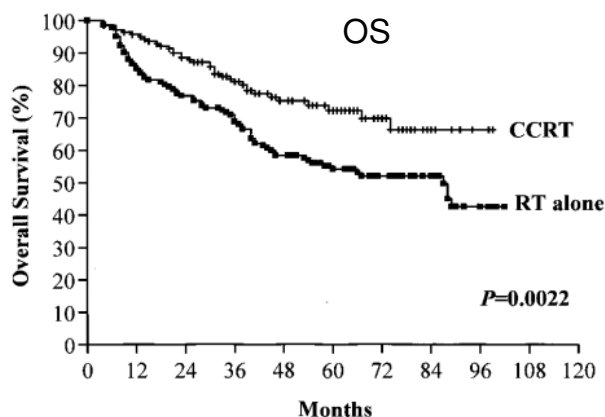
Recidive a 65 mo: 26.2%

**RT esclusiva**

OS a 5 anni: 54.2%

PFS a 5 anni: 53%

Recidive a 65 mo: 46.2%



- Sebbene gravata da **una tossicità significativamente maggiore nel braccio concomitante (leucopenia, nausea e vomito)** buona compliance al trattamento (9 pz hanno rifiutato il secondo ciclo di CHT).

# Target Therapy

- Anti-EGFR (Cetuximab, Gefitinib, Erlotinib,..)
- Anti-VEGF (Bevacizumab, SU5416, ..)
- Immunomodulatori (Ipilimumab)

## Anti-EGFR

- Meccanismo d'azione: inibizione di EGFR, iperespresso in alcuni tumori. Riduzione proliferazione, invasione, angiogenesi
- Esperimenti su colture cellulari hanno dimostrato un legame diretto tra espressione di EGFR e radioresistenza

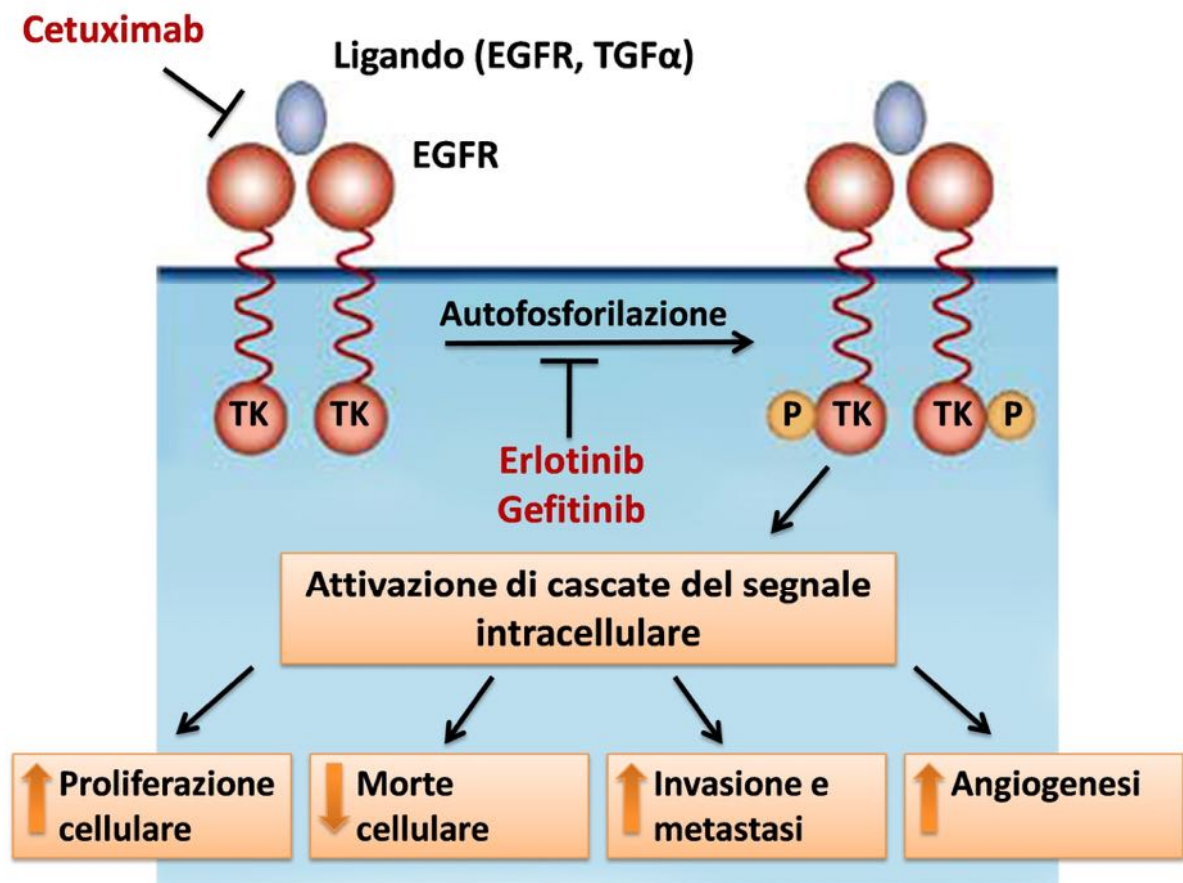
Dent P, et al *Mon Biol cell* 1999

- Alcune evidenze in vitro e in vivo di effetto sopraditivo di RT + cetuximab, gefitinib ed erlotinib

Bonner JA, et al *N Engl J Med* 2006

Ang KK et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004

Chinnaiyan P, et al *Cancer Res* 2005



### Possibili meccanismi d'azione:

- Riduzione ripopolazione grazie all'effetto citostatico degli anti-EGFR
- Inibizione della proliferazione cellulare
- Alterazione riparazione DNA
- Riduzione neoangiogenesi
- Ridotto intake di EGFR radio-indotto
- Promozione apoptosi radio-indotta

# Anti-VEFG

- Si dividono in:
- Anti-VEFG (Bevacizumab)
- Anti-VEGFR (Vatalanib)
  
- Proposti due meccanismi di radiosensibilizzazione, opposti e contemporaneamente presenti

Distruzione dei neovasi:  
Ipossia e morte cellulare

Temporanea normalizzazione della  
struttura e della funzione dei vasi  
tumorali con incremento del flusso  
ematico e dell'intake di farmaci

Noto sinergismo d'azione (angiostatina e RT riduce la radioresistenza)

Mauceri HJ, et al Nature 1998

## Hypofractionated stereotactic radiosurgery with concurrent bevacizumab for recurrent malignant gliomas: the University of Alabama at Birmingham experience.

[Clark GM<sup>1</sup>](#), [McDonald AM<sup>1</sup>](#), [Nabors LB<sup>1</sup>](#), [Fathalla-Shaykh H<sup>1</sup>](#), [Han X<sup>1</sup>](#), [Willey CD<sup>1</sup>](#), [Markert JM<sup>1</sup>](#), [Guthrie BL<sup>1</sup>](#), [Bredel M<sup>1</sup>](#), [Fiveash JB<sup>1</sup>](#).

## Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with bevacizumab or fotemustine for patients with progressive malignant gliomas.

[Minniti G<sup>1</sup>](#), [Agolli L](#), [Falco T](#), [Scaringi C](#), [Lanzetta G](#), [Caporello P](#), [Osti MF](#), [Esposito V](#), [Enrici RM](#).

Tattamento ben tollerato

## Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma.



[Chinot OL<sup>1</sup>](#), [Wick W](#), [Mason W](#), [Henriksson R](#), [Saran F](#), [Nishikawa R](#), [Carpentier AF](#), [Hoang-Xuan K](#), [Kavan P](#), [Cerneia D](#), [Brandes AA](#), [Hilton M](#), [Abrey L](#), [Cloughesy T](#).

Nessun vantaggio in termini di PFS  
Aumento eventi avversi nel braccio Beva

# Immunomodulatori

## Concurrent Radiotherapy and Ipilimumab Immunotherapy for Patients with Melanoma

- 333 pazienti – 49% trattati con Ipilimumab + RT su mts
- OS mediana: 9 mesi RT + induction-IPI  
39 mesi RT + maintenance-IPI
- TTF mediana: 5 mesi RT + induction-IPI  
39 mesi RT + maintenance-IPI

La combinazione sembra aumentare la tossicità G3-4 quando utilizzato Ipilimumab 10 mg/Kg (dose approvata dalla FDA)

Esistono comunque pochi dati circa la tossicità di tale associazione

### *ClinicalTrials.gov*

Phase 3 Trial in Subjects With Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab Versus 10 mg/kg Ipilimumab

- Trial ongoing aperto a Febbraio 2012

### *ClinicalTrials.gov*

Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma

- Studio chiuso. In attesa presentazione

### *ClinicalTrials.gov*

Trial of SBRT With Concurrent Ipilimumab in Metastatic Melanoma

- Trial ongoing aperto a Marzo 2015

# Agenti alchilanti

- **Mostarde azotate** (derivati): ciclofosfamide, cloranbucile, melphalan, ifosfamide, mecloretamina
- **Etilenammine**: thiotepa, esametilmelamina
- **Nitrosuree**: BCNU (carmustina), CCNU (lomustina), Streptozocina
- **Alkylsulfonates**: Busulfano
- **Idrazine e Triazine**: altretamina, procarbазina, dacarbazina, temozolomide