

RAZIONALE ASSOCIAZIONE RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA E NUOVI FARMACI

A. Sainato, S. Montrone*, G. Coraggio*, A. Gonnelli*, F. Paia**

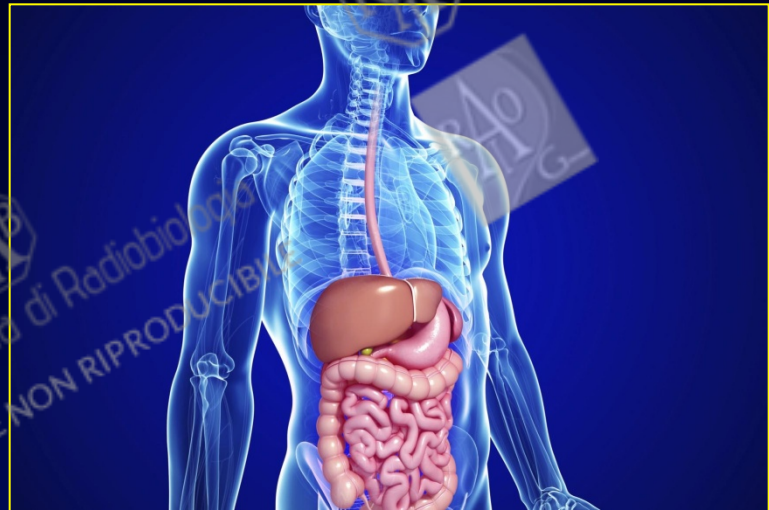
**U.O. Radioterapia. Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.*



XXVI° Congresso Nazionale AIRO - Rimini

Radioterapia ipofrazionata

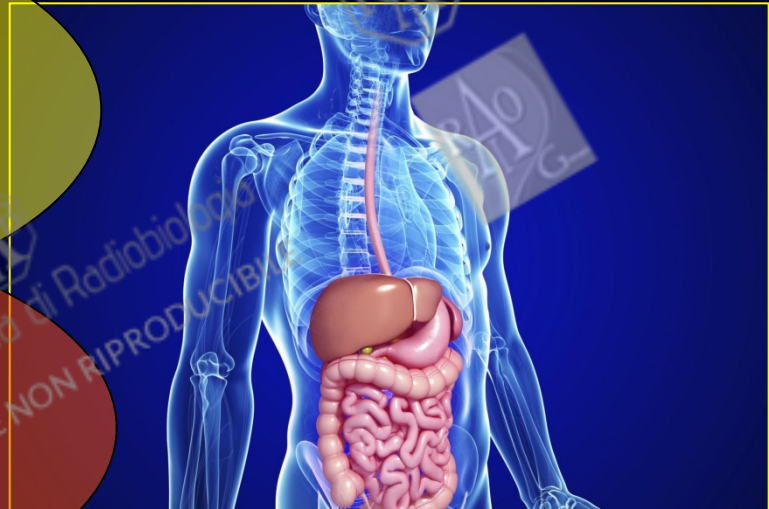
**Nuovi farmaci a bersaglio
molecolare**



**...nei trattamenti *con intento*
"curativo"**

Radioterapia ipofrazionata

Nuovi farmaci a bersaglio molecolare



**...nei trattamenti *con intento*
“curativo”**



Radioterapia ipofrazionata



- ipofrazionamento = tossicità tardiva

- Tradizionalmente impiegato per trattamenti palliativi

- α/β dei tumori GI

- Tumori adiacenti a tessuti estremamente radiosensibili (constraints limitativi)

- ipofrazionamento oggi è fattibile e sicuro (moderna RT)

- può dare gli stessi risultati della radioterapia con frazionamento standard

- razionale radiobiologico



Radioterapia ipofrazionata

Nuovi farmaci

Opzioni di frazionamento giornaliero

regime	Dose/ff (Gy)
RT convenzionale	1.5 – 2.0
Radioterapia ipofrazionata	>2.0 – 8.0
Radioterapia ablativa	>8

Calcolo del BED non affidabile per la scarsa attendibilità del modello lineare quadratico (in particolare per dosi frazione >3.5 Gy)*

dose rate?

tempo di erogazione?

tipo di tessuto irradiato?

altri meccanismi di azione (oltre il danno al DNA):

- attivazione immunologica
- danni alla membrana
- danno vascolare (prevalente°)

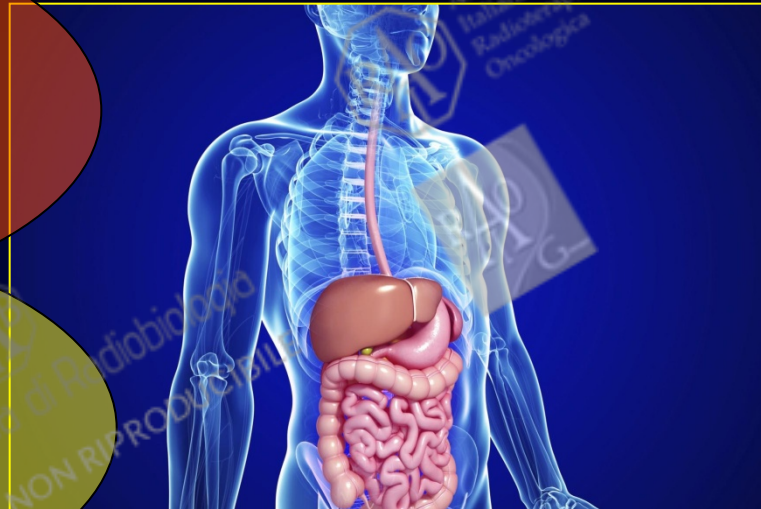
Meccanismi di azione dei nuovi farmaci non ancora perfettamente conosciuti.

*Timmermann. *Frontiers in Oncology*, January, 2016.

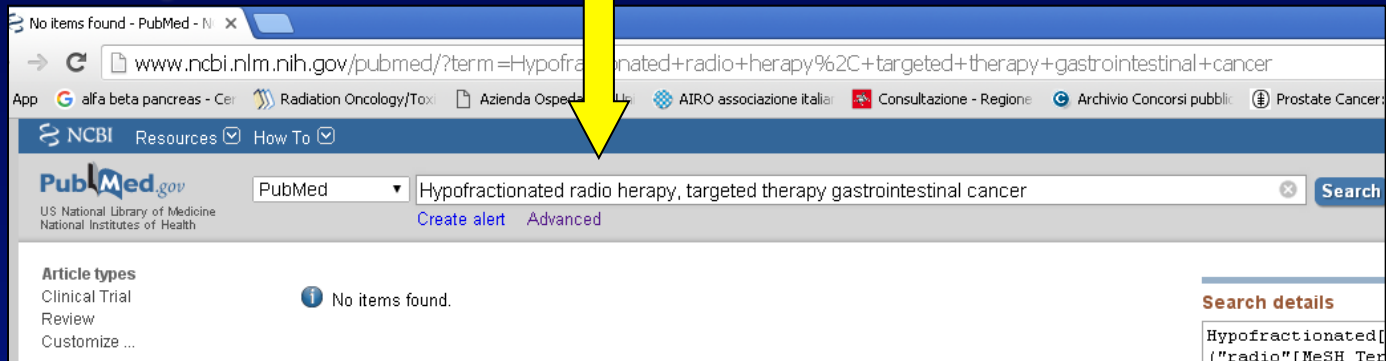
° Selzer E, *Expert Rev Clin Pharmacol*, June, 2013

**Hypofractionated
Radiotherapy**

Targeted Therapy



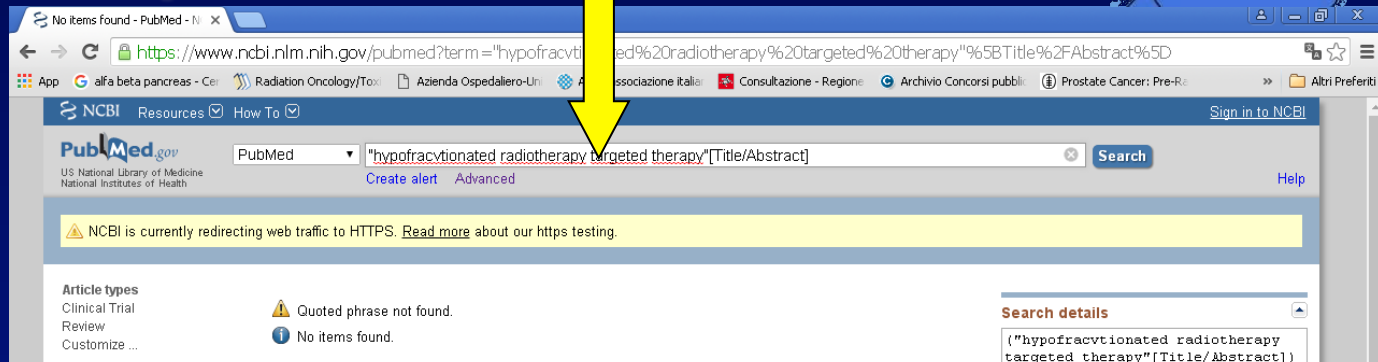
Gastrointestinal cancer



**Hypofractionated
Radiotherapy**

Targeted Therapy

??



400 nuovi farmaci/anno; solo 30 (7.5%) associati a RT*

ClinicalTrials.gov

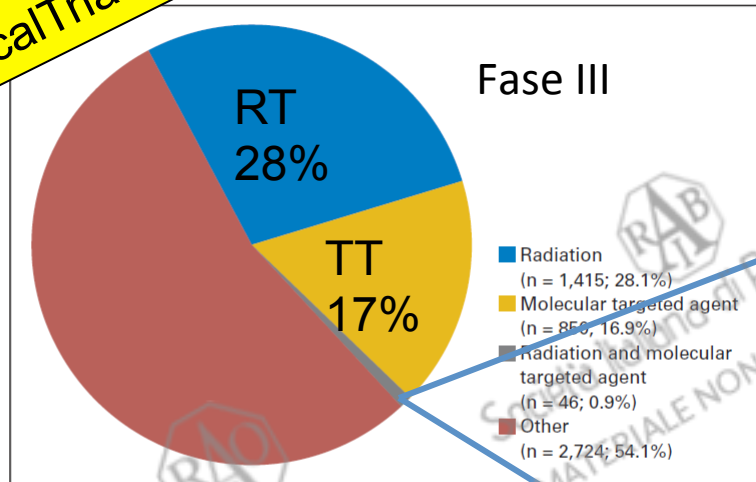
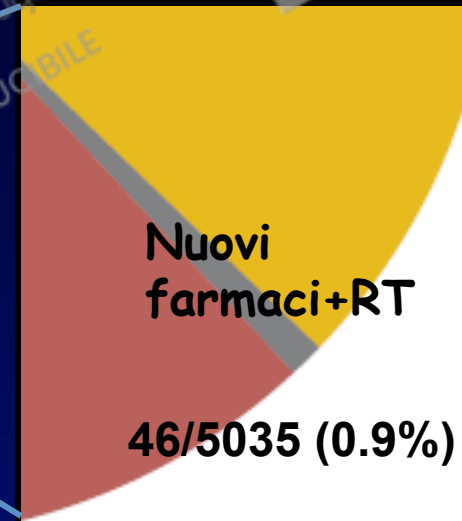


Fig 2. Distribution of current phase III clinical trials in oncology. A search of ClinicalTrials.gov for phase III clinical trials returned 5,035 trials for condition = "cancer." When intervention = "radiation" was added to this search, 1,461 studies were identified. When the 5,035 phase III cancer trials were sorted by intervention, 896 studies involved a molecular targeted agent as defined in this review. Of these, only 46 studies examined a combination of a molecular targeted agent and radiation. Nine studies involving total-body irradiation were excluded from that category.



***Zachary S. et Al: Interaction of Radiation Therapy With Molecular Targeted Agents. JCO, 32,26. 2014**

400 nuovi farmaci/anno; solo 30 (7.5%) associati a RT*

ClinicalTrials.gov

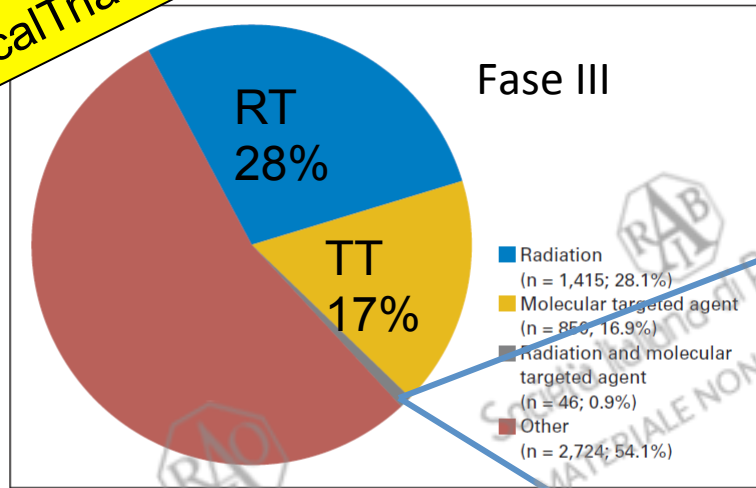
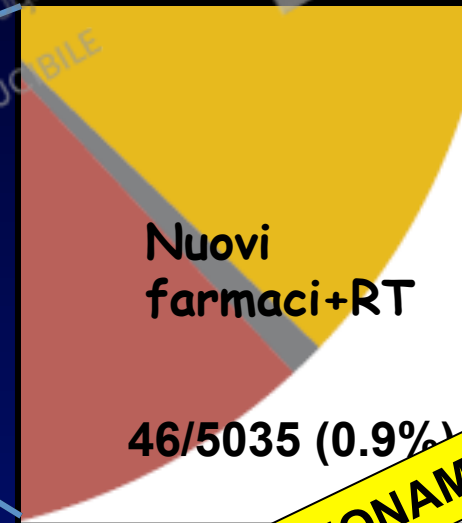


Fig 2. Distribution of current phase III clinical trials in oncology. A search of ClinicalTrials.gov for phase III clinical trials returned 5,035 trials for condition = "cancer." When intervention = "radiation" was added to this search, 1,461 studies were identified. When the 5,035 phase III cancer trials were sorted by intervention, 896 studies involved a molecular targeted agent as defined in this review. Of these, only 46 studies examined a combination of a molecular targeted agent and radiation. Nine studies involving total-body irradiation were excluded from that category.



IPOFRAZIONAMENTO?

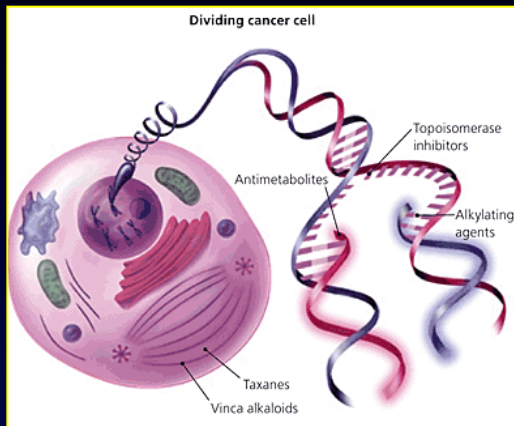
***Zachary S. et Al: Interaction of Radiation Therapy With Molecular Targeted Agents. JCO, 32,26. 2014**

RAZIONALE ASSOCIAZIONE RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA E NUOVI FARMACI



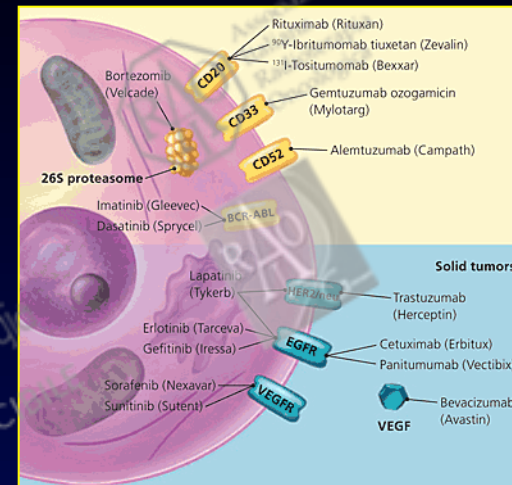
Caratteristiche nuovi farmaci bersaglio molecolare

CT tradizionale



VS

Nuovi farmaci



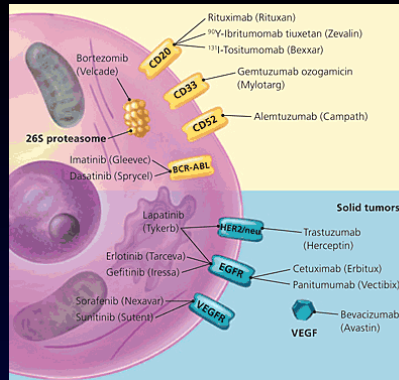
Azione generica sui processi di divisione cellulare (neoplasie e tessuti sani a rapida proliferazione):

- ✓ Abbinamento delle basi
- ✓ Slotamento del DNA
- ✓ Formazione microtubuli
- ✓ Formazione delle basi

Azione mirata contro uno specifico bersaglio molecolare

- espresso "selettivamente" sulle cellule del tumore
- direttamente implicato nei meccanismi che regolano la crescita e la sopravvivenza del tumore stesso
- spesso citostatici

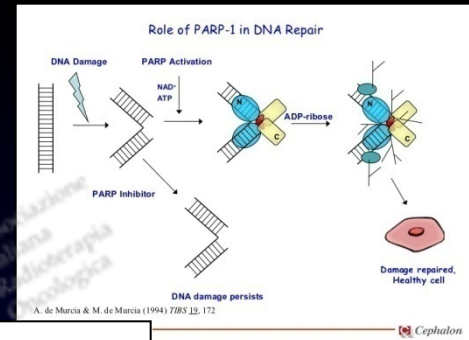
Nuovi farmaci



Meccanismo di azione

1) Inibizione dei processi di riparazione del DNA

- PARP inibitori
- ACE inibitori



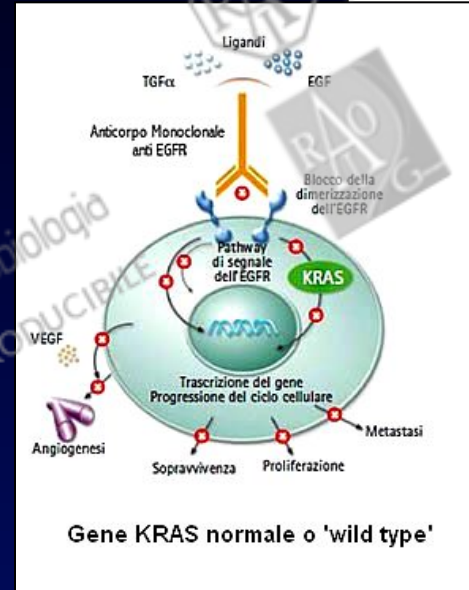
2) Blocco delle vie di trasduzione del segnale (sul dominio extracellulare o quello intracellulare)

Es. blocco del recettore EGFR:

cetuximab (Erbixux)

gefitinib (Iressa)

erlotinib (Tarceva)



3) Azione sul microambiente

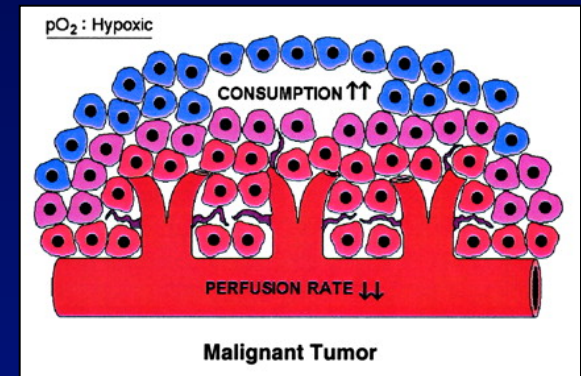
- inibizione dell'angiogenesi : antiEGF e/o antiVEGFR.

bevacizumab

- azione diretta sulle cellule endoteliali.

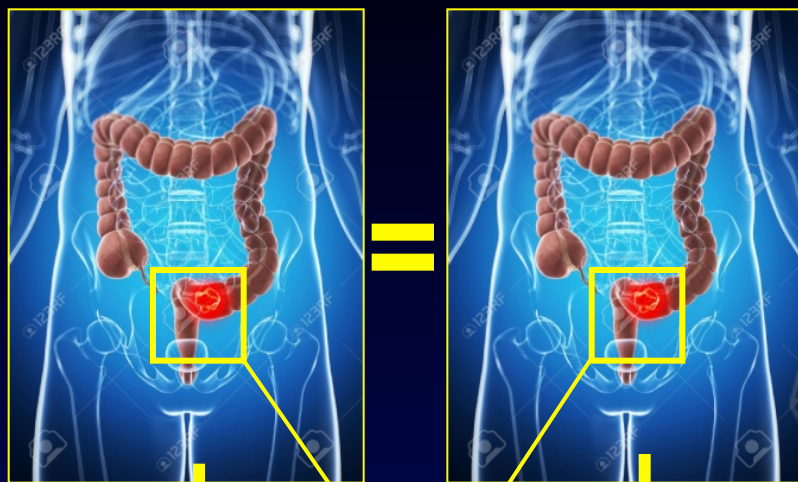


Apoptosi tumorale + ossigenazione tissutale.



Razionale di associazione nuovi farmaci + RT ipofrazionata

+ Frazionamento standard



RT

GUARIGIONE

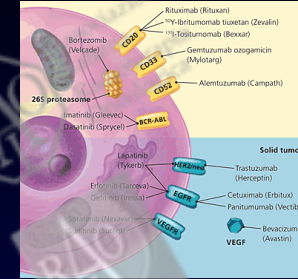
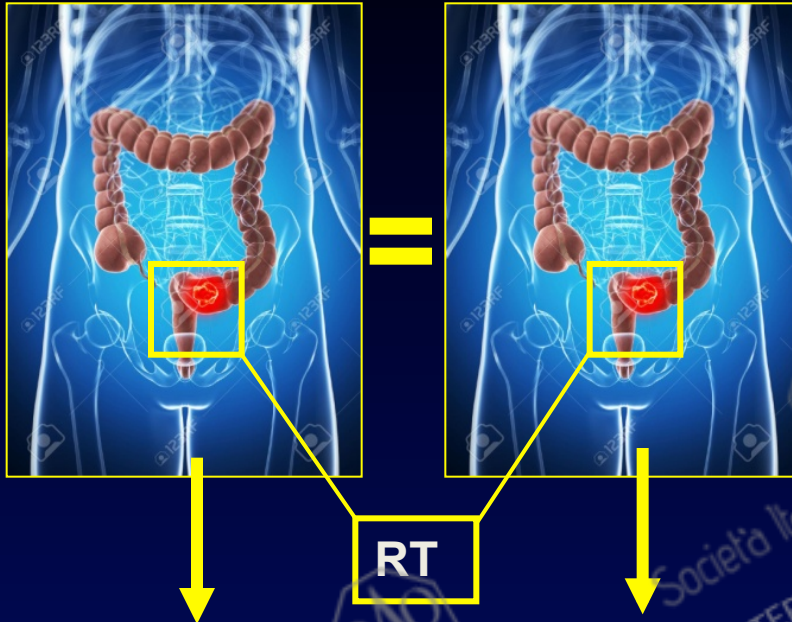
RECIDIVA *in field*

Fattori biologici capaci di condizionare i risultati della RT

Recupero
Ridistribuzione
Ripopolamento
Riossigenazione
Radiosensibilità *intrinseca*

Razionale di associazione nuovi farmaci + RT ipofrazionata

+ Frazionamento standard



- 1) Inibizione dei processi di riparazione del DNA
- 2) Blocco delle vie di trasduzione del segnale
- 3) Azione sul microambiente

GUARIGIONE

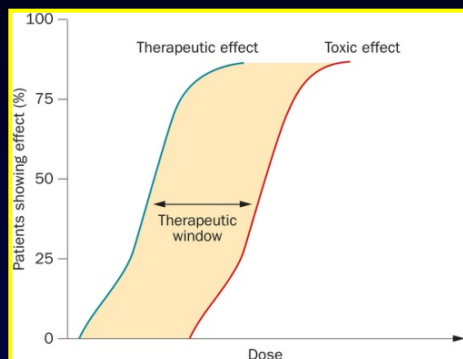
RECIDIVA *in field*

Fattori biologici capaci di condizionare i risultati della RT

Recupero
Ridistribuzione
Ripopolamento
Riossigenazione
Radiosensibilità *intrinseca*

Razionale di associazione nuovi farmaci + RT ipofrazionata

+ Frazionamento standard



Miglioramento dell'Indice Terapeutico:

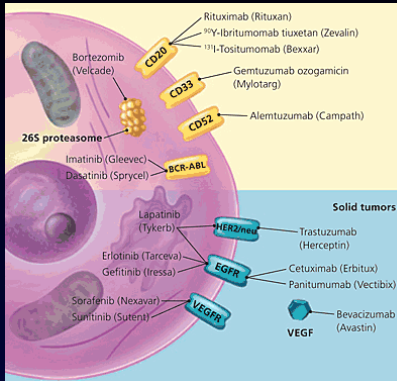
- 1) *incremento della risposta*
- 2) *ridotta tossicità ("selettività" di azione)*
- 3) *Terapie personalizzate*

RT + Nuovi farmaci

**Effetto
Sinergico?**

**Recupero
Ridistribuzione
Ripopolamento
Riossigenazione
Radiosensibilità *intrinseca***

Razionale di associazione nuovi farmaci + **Ipfrazioneamento**



- 1) Inibizione dei processi di riparazione del DNA

**RADIOSENSIBILITA' intrinseca
RECUPERO**

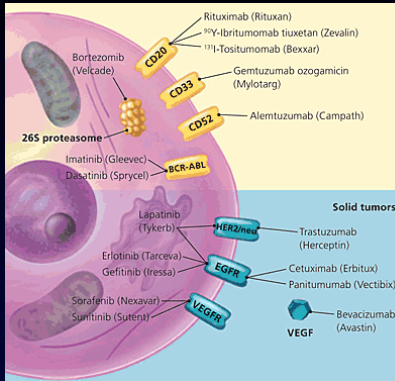
- 2) Blocco delle vie di trasduzione del segnale

**RIPOPOLAMENTO
RIDISTRIBUZIONE**

- 3) Azione sul microambiente

RIOSSIGENAZIONE

Razionale di associazione nuovi farmaci + **Ipofrazionamento**

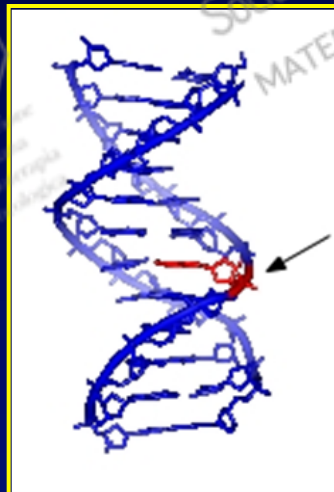


Inibizione dei processi di riparazione del DNA

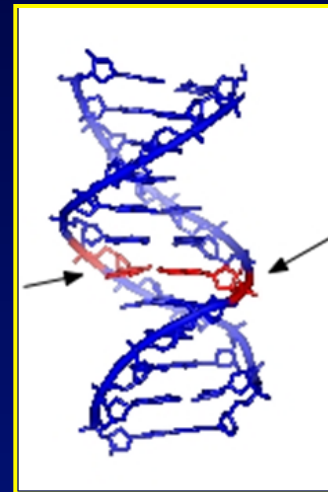
**RADIOSENSIBILITA' intrinseca
RECUPERO**

Tra 2.0 e 8.0 Gy/ff, le cellule mantengono ancora una buona capacità di riparare il danno (Timmermann, 2016)

SSB

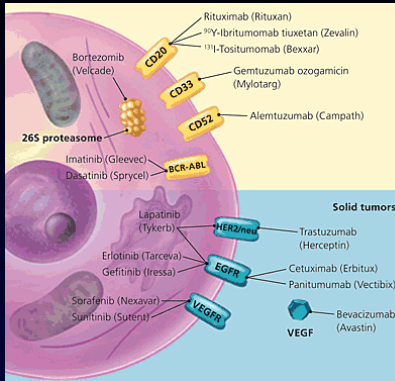


DSB



^

Razionale di associazione nuovi farmaci + **Ipofrazionamento**



Azione sul microambiente

RIOSSIGENAZIONE

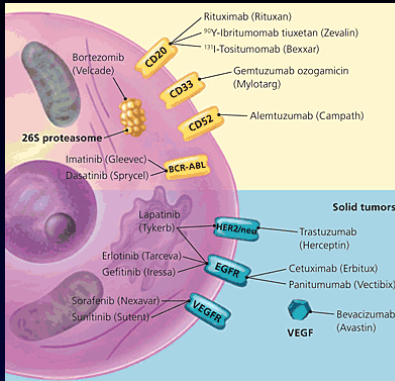
Disadvantages of Hypofractionated Radiotherapy
Less chance of reoxygenation and redistribution to occur

David J. Carlson et Al.

Hypofractionation Results in Reduced Tumor Cell Kill Compared to Conventional Fractionation for Tumors With Regions of Hypoxia
IJROBP, 79, Issue 4, Pages 1188-1195 (March 2011)

Brown M. et Al. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *IJROBP. 2014 February 1*

Razionale di associazione nuovi farmaci + Ipofrazionamento



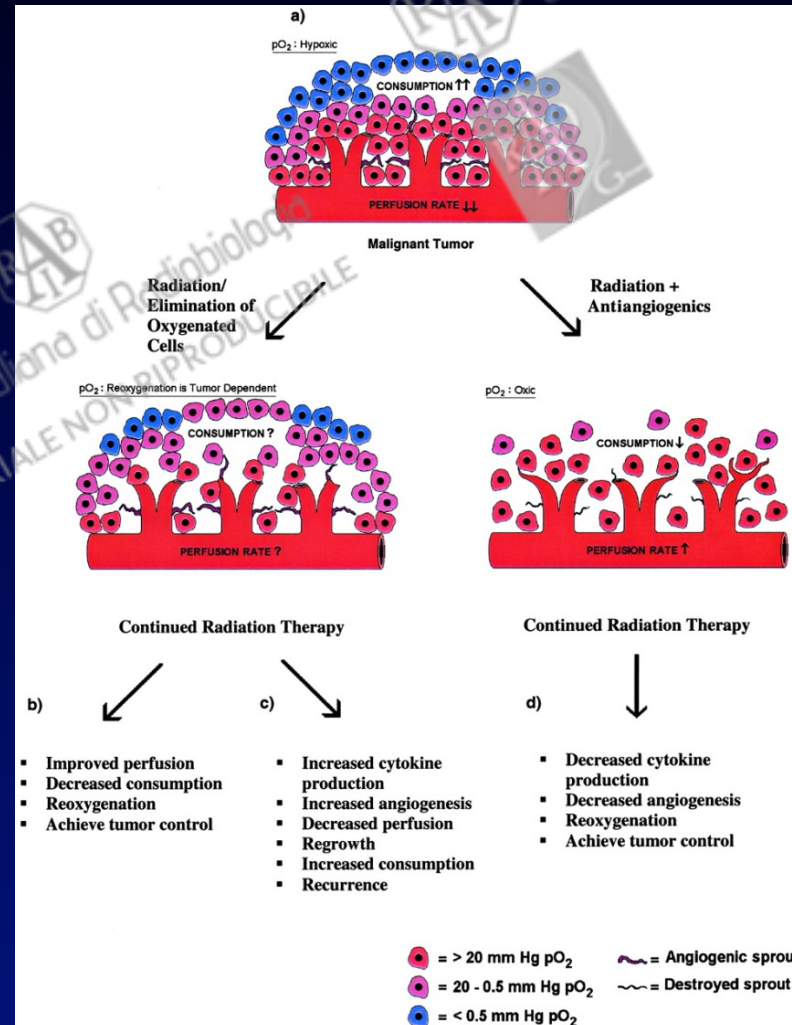
Azione sul microambiente

RIOSSIGENAZIONE

Associazione di Antiangiogenetici potrebbe eliminare lo svantaggio del trattamento ipofrazionato

Azione sul microambiente

(antiangiogenetici: anti VEGF-VEGFR)



Razionale di associazione nuovi farmaci + **Ipofrazionamento**

Azione sul microambiente

RIOSSIGENAZIONE

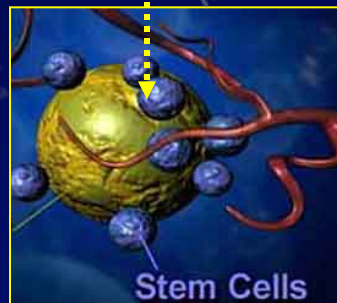
Targeted therapy:
farmaci ad azione
diretta su endotelio
(fasi iniziali di sviluppo)[°]

Associazione di farmaci ad azione diretta
sull'endotelio potrebbe eliminare lo
svantaggio del trattamento ipofrazionato

> 2,5 Gy/ff*

**Blocco
vascolare**

Sinergismo?



García-Barros M, Science, (2003)
El Kaffas A. Angiogenesis (2013).

Teoria del doppio bersaglio:
endotelio + cellule tumorali

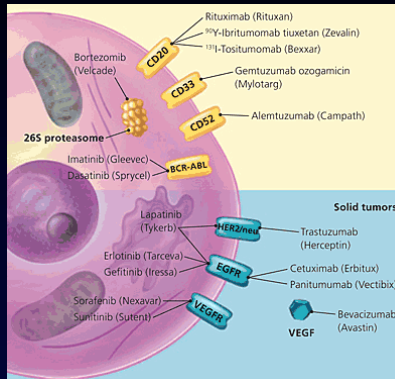
*Timmermann. Frontiers in Oncology, January, 2016.

[°] Selzer E, Expert Rev lin Pharmacol, june, 2013

* P Wachsberger et al. Clin Cancer Res 2003

Conclusioni

Targeted therapy



Jun, 2016

CONSENSUS STATEMENT

OPEN

Clinical development of new drug–radiotherapy combinations

Ricky A. Sharma¹, Ruth Plummer², Julie K. Stock³, Tessa A. Greenhalgh⁴, Ozlem Ataman⁵,
Stephen Kelly⁶, Robert Clay⁷, Richard A. Adams⁸, Richard D. Baird⁹, Lucinda Billingham¹⁰

***“limited progress has been made in using potential synergies between targeted systemic therapies and radiotherapy.*”**

“very few new drug–radiotherapy combinations are registered”

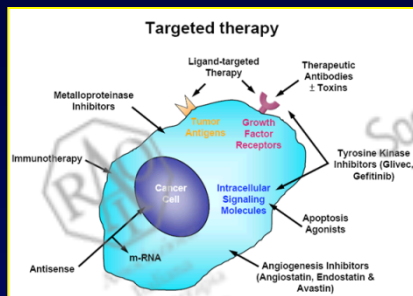
***“Working Group (academia, industry, patient)... to define the most rational clinical approaches (National Cancer Research Institute Clinical and Translational Radiotherapy Research Working Group)*”**

Conclusioni

L'associazione di RT ipofrazionata e farmaci a bersaglio molecolare resta un argomento completamente inesplorato

Possibile razionale: i farmaci a bersaglio molecolare potrebbero minimizzare gli svantaggi dell'ipofrazionamento rispetto alla RT standard

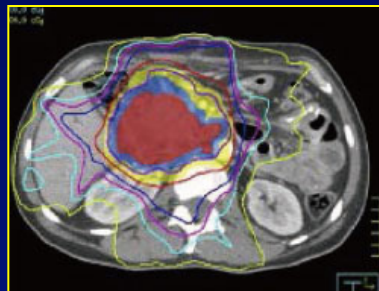
Ulteriore possibile razionale: sfruttare la selettività di azione



Targeted therapy



Hypofractionation (SBRT, IMRT, IGRT, ecc)



Siamo in grado oggi di ottenere la stessa selettività di bersaglio per trattare neoplasie localmente avanzate?

**Grazie per
l'attenzione**



Società Italiana di Radiobiologia
MATERIALE NON RIPRODUCIBILE