



LAUREA MAGISTRALE BIOLOGIA MOLECOLARE E APPLICATA- Curriculum Biosanitario e della Nutrizione

Corso di ONCOLOGIA

16 dicembre 2019

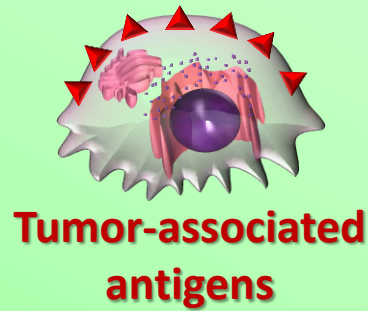
IMMUNITA' e TUMORI

N° of publications

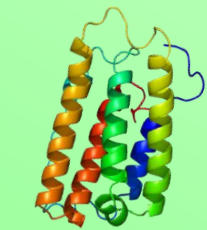
Historical data and growing interest on cancer immunotherapy



Checkpoint inhibitors blockade



Tumor-associated antigens

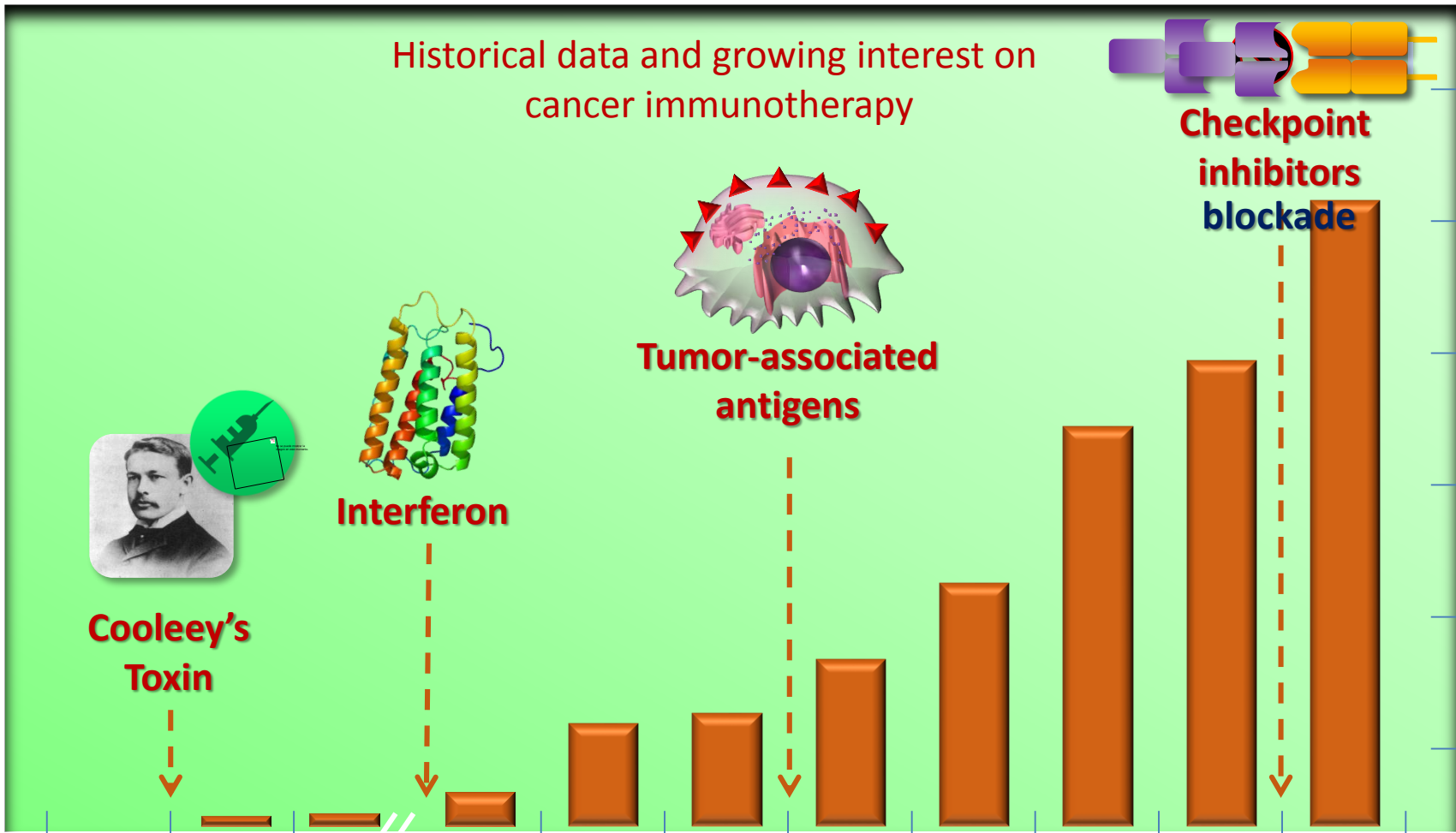


Interferon

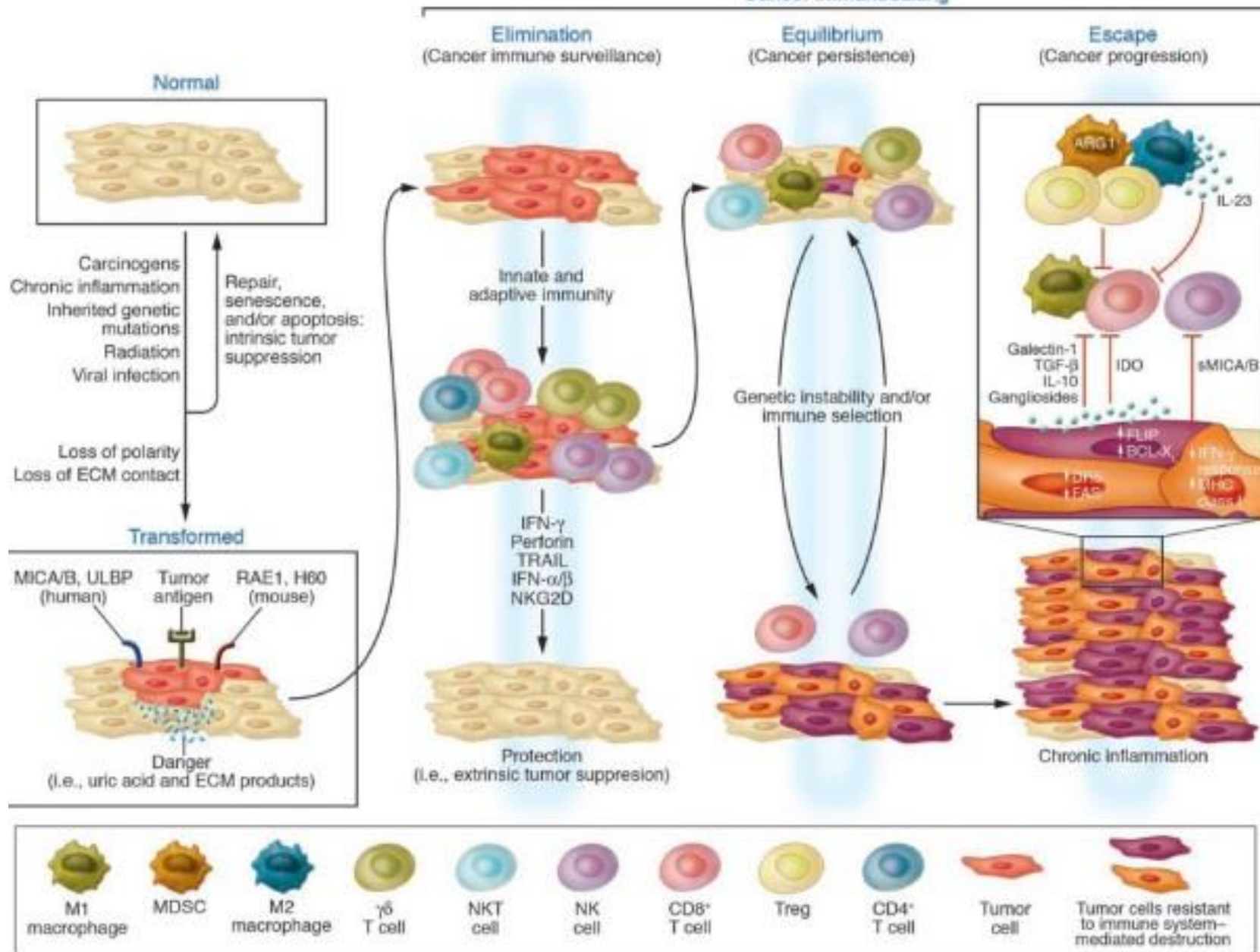


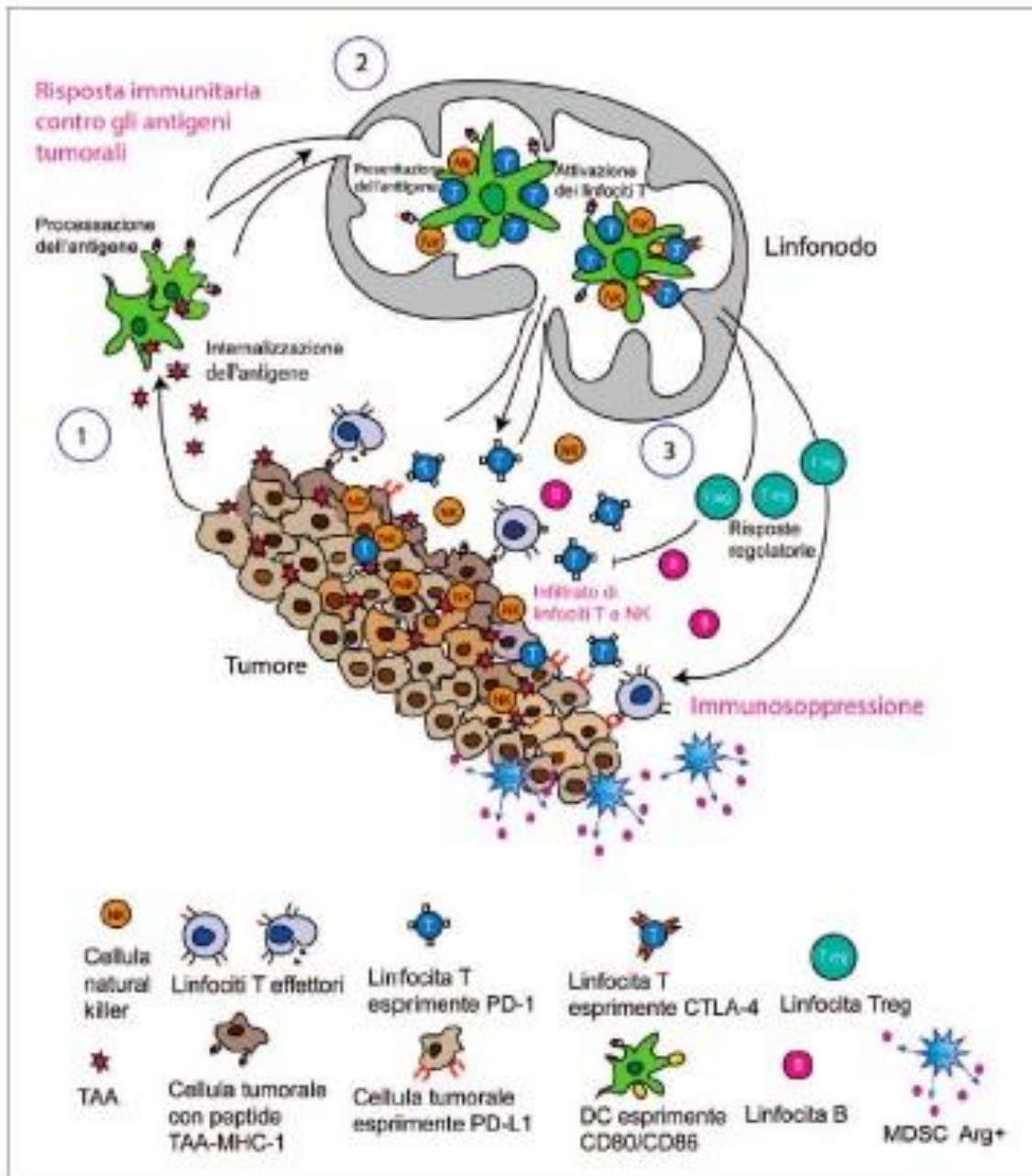
Cooley's Toxin

1885 1890 1895 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2014



Cancer immunoeediting





Le cellule neoplastiche esprimono
Ag propri e quindi vengono
riconosciuti come estranei dal
sistema immunitario

- 1908 Paul Ehrlich
- 1963 Burnet

Immunosorveglianza

IMMUNITA' E TUMORI: IMMUNOSORVEGLIANZA

C. NORMALI



MUTAZIONE



C. NEOPLASTICHE



C. NEOPLASTICHE ANTIGENICAMENTE DIVERSE
DALLE C. NORMALI (TAA)



STIMOLAZIONE SISTEMA IMMUNE



RISPOSTA IMMUNOLOGICA

Caratteristiche generali dell'immunità contro i tumori

- Le risposte immunitarie spesso **non riescono a prevenire** la crescita dei tumori:

A) Scarsamente immunogeni

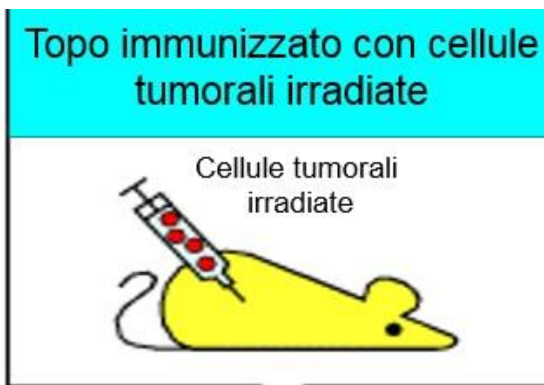
B) Rapida crescita

C) Capacità di sfuggire

La risposta immune frequentemente non riesce a prevenire la crescita del tumore

- Le cellule tumorali derivano dall'ospite e quindi somigliano alla cellula normale, cioè la **cellula esprime pochi Ag** che possono essere riconosciute come non proprie
- La **rapida crescita** di molti tumori può superare la capacità di eradicare del sistema immune il tumore
- Molti tumori sono forniti di speciali meccanismi per **evadere** la risposta immune

Il sistema immunitario **può essere stimolato** in modo tale da divenire capace **di uccidere** efficacemente le cellule neoplastiche ed eradicare il tumore:



La risposta specifica contro gli antigeni tumorali elimina il tumore



La risposta indotta dalle cellule irradiate del primo tumore non induce l'eliminazione del secondo tumore



Gli Antigeni tumorali

che possono essere riconosciuti da linfociti T e B

- **Antigeni Tumore specifici (TSA):** Ag espressi **unicamente** su cellule tumorali
- **Antigeni tumore associati (TAA)** sono espressi anche in cellule normali, cioè sono normali costituenti cellulari la cui espressione nei tumori **è aberrante o sregolata**

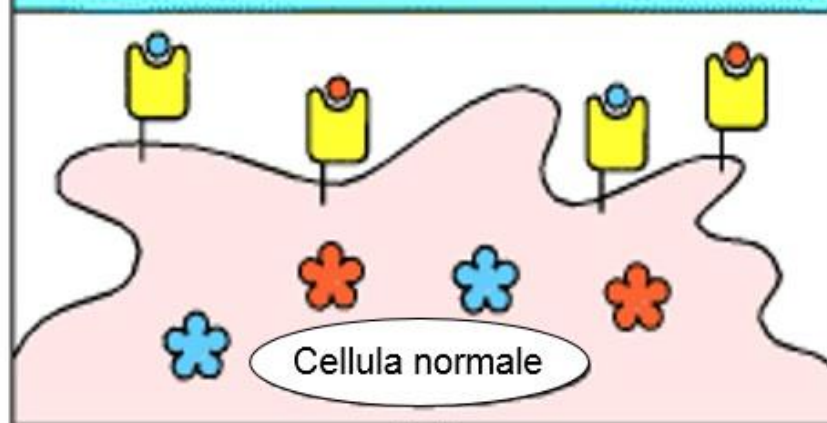
Gli Antigeni tumorali

- Prodotti di Oncogeni e di geni Oncosoppressori mutati:

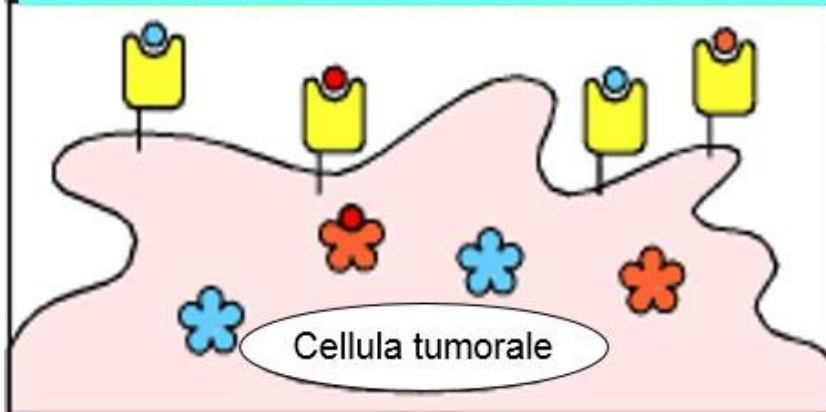
Oncogeni: es. Ras (10% Ca umani)
p210-bcr/abl
Her-2/Neu

Oncosoppressori: p53 (50%)

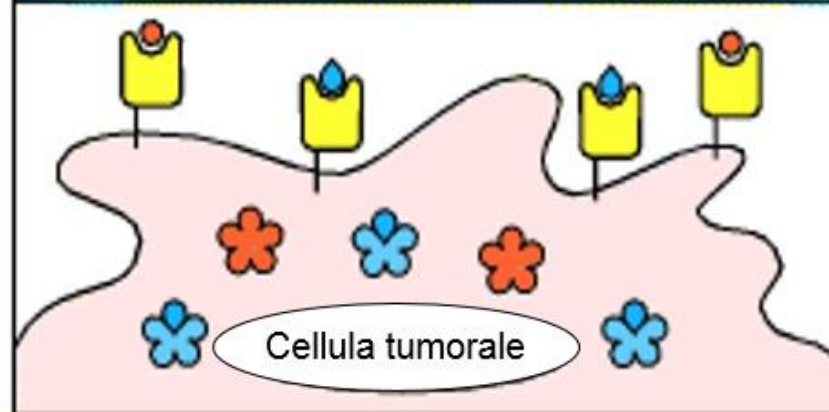
Le cellule normali presentano peptidi autologhi legati alle molecole MHC



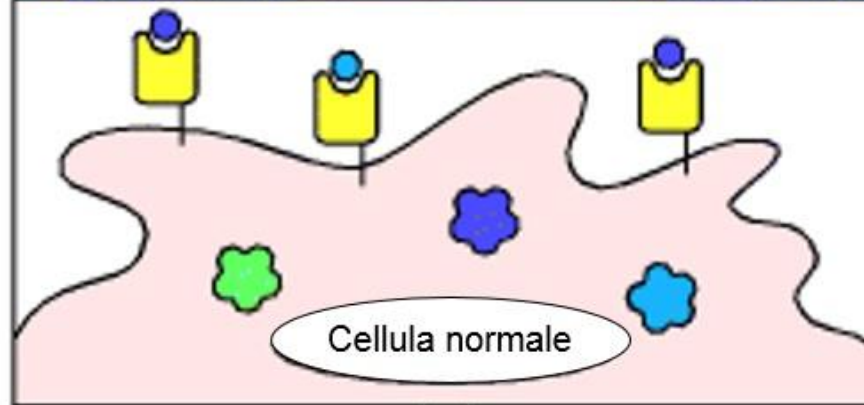
Una mutazione puntiforme in una proteina autologa permette il legame di un nuovo peptide alle molecole MHC



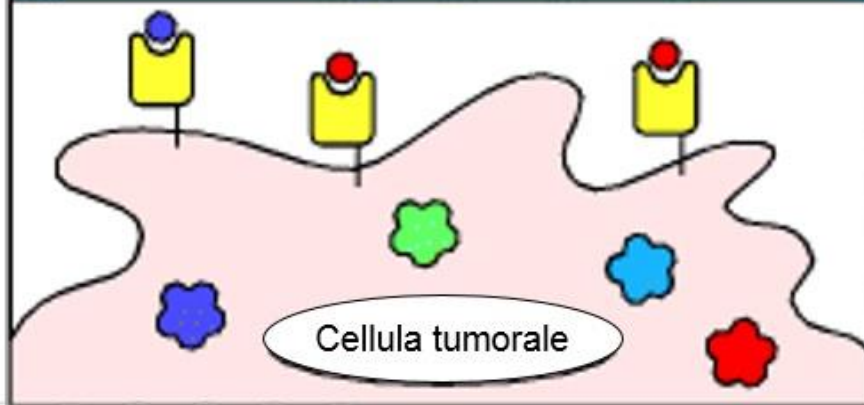
Una mutazione puntiforme in un peptide autologo crea un nuovo epitopo riconoscibile dalle cellule T



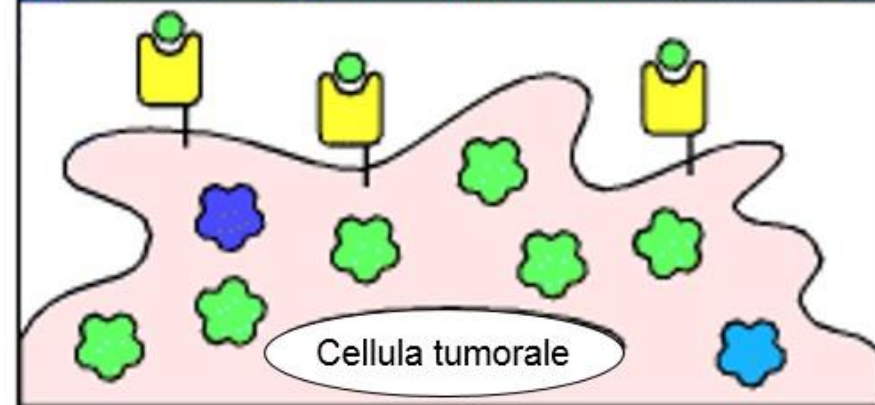
Le cellule normali presentano peptidi autologhi legati alle molecole MHC



**La riattivazione di geni della linea germinale
Normalmente assenti in cellule differenziate
Induce la presentazione di neoantigeni
al sistema immunitario maturo**



**L'overspressione di proteine autologhe
normali in una cellula tumorale cambia la densità
di peptidi presentati e permette il riconoscimento
da parte della cellula T**



TSTA (Tumor Specific Trasplantation Antigens)

- I° gruppo:

antigeni la cui biosintesi è la conseguenza di un fenomeno di mutazione puntiforme e/o delezione genica (neoantigeni-tumore specifici)

- II° gruppo:

Antigeni codificati da geni normali espressi durante lo sviluppo ontogenico (Ag oncofetali)

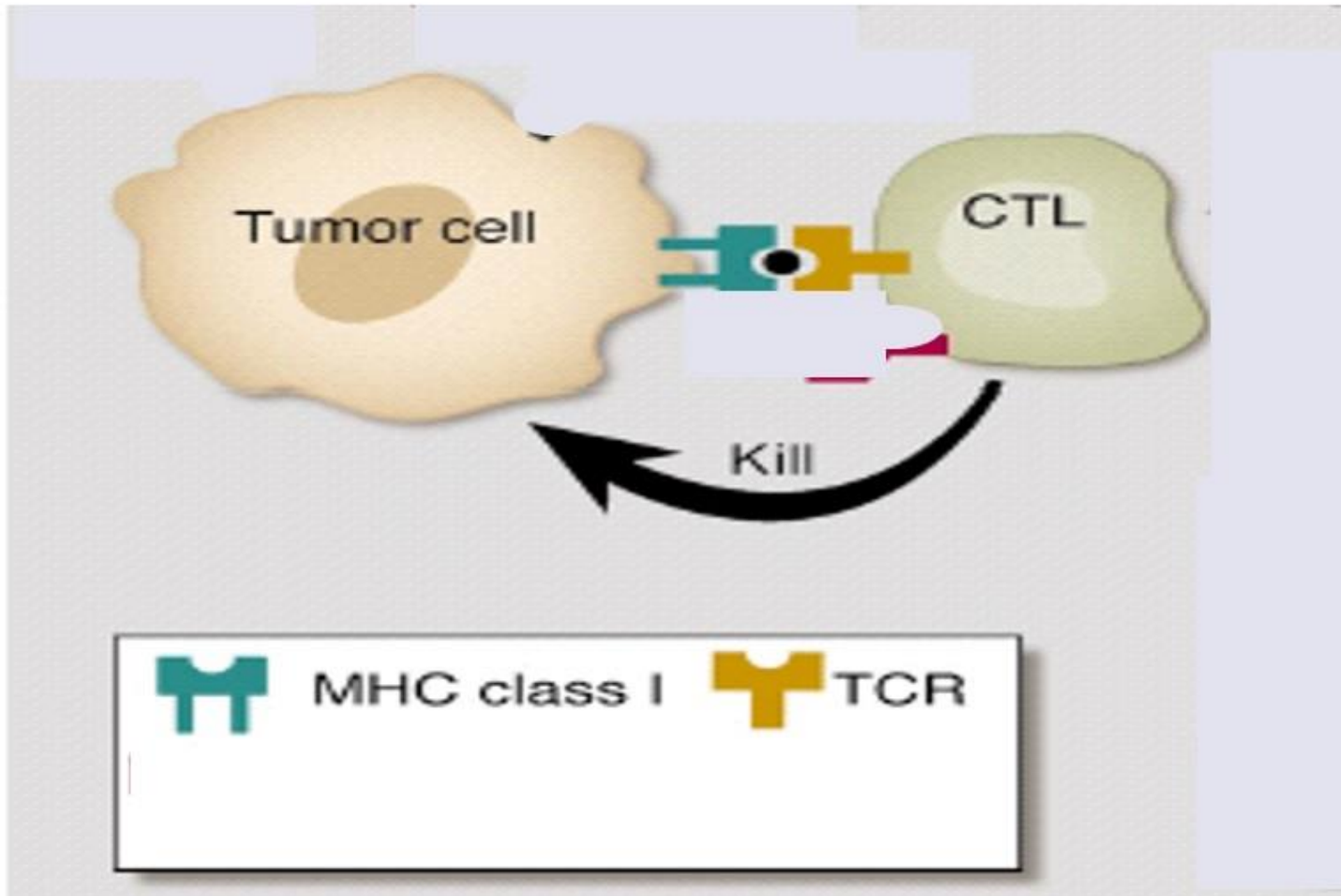
- III° gruppo:

Antigeni presenti nei tumori da virus oncogeni

- IV° gruppo:

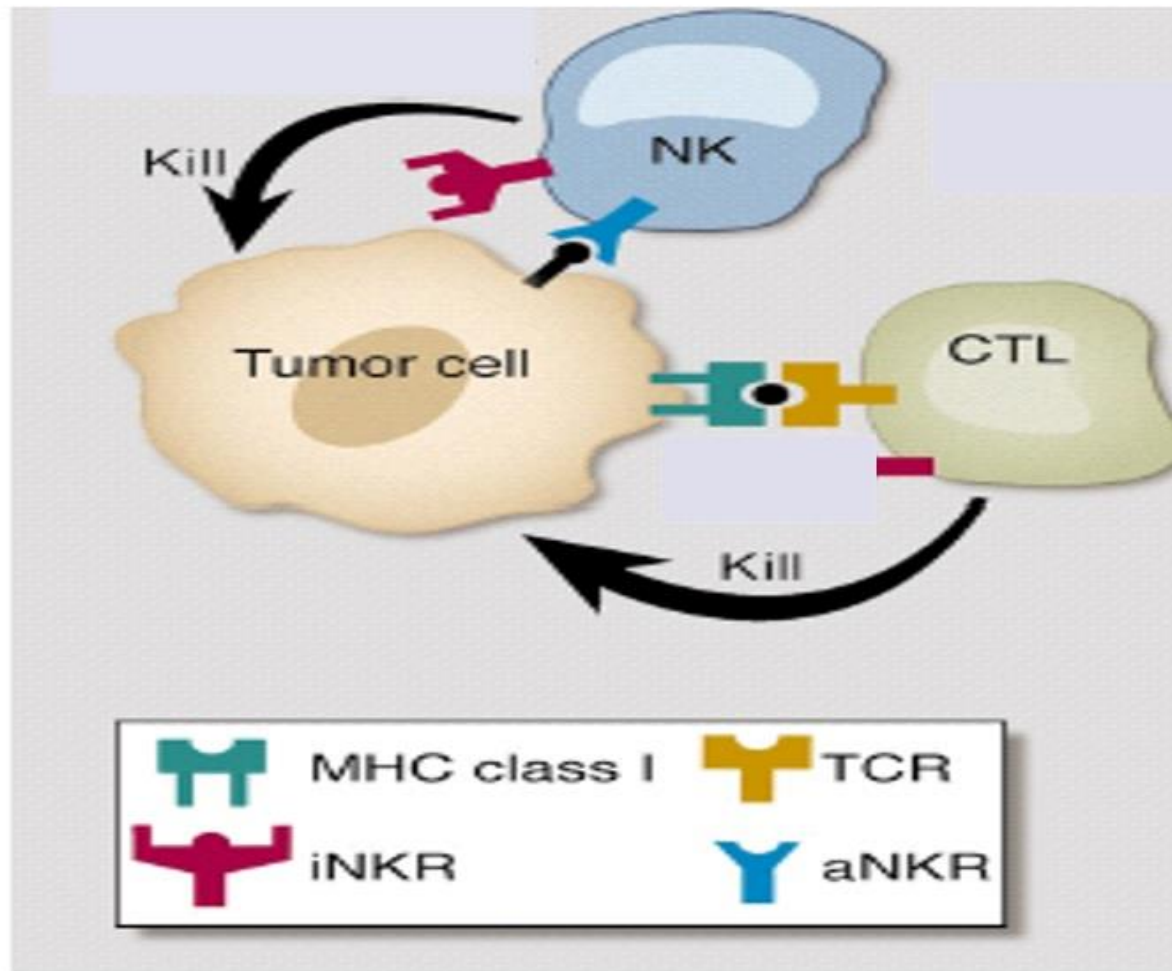
antigeni che derivano da una produzione abnorme di molecole proteiche che sono espresse fisiologicamente dalle cellule normali da cui derivano (Fattori di crescita e loro recettori, molecole di adesione etc:

Il principale meccanismo di immunità è rappresentato dall'uccisione delle cellule neoplastiche da parte dei CD8⁺

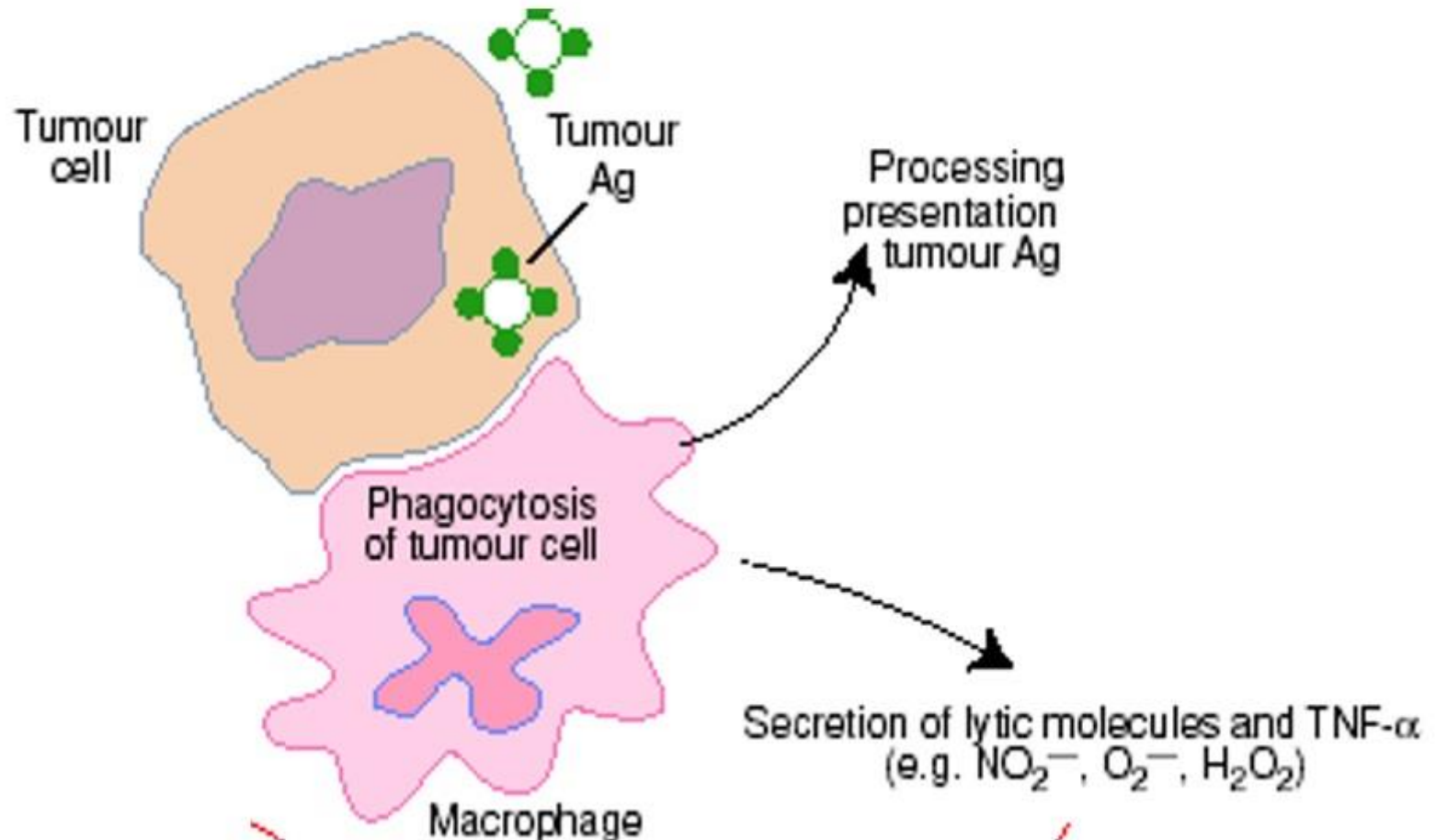


Cellule NK

Uccidono cellule con ridotta espressione di MHC I che possono sfuggire alla lisi di CTL



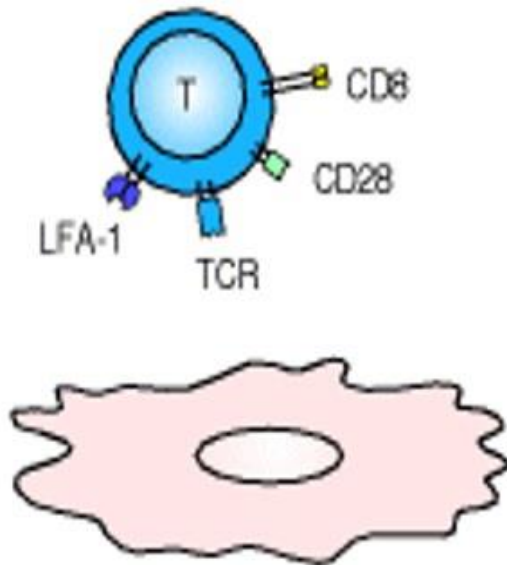
Macrofagi



Meccanismi di evasione della risposta immunitaria utilizzati dai tumori

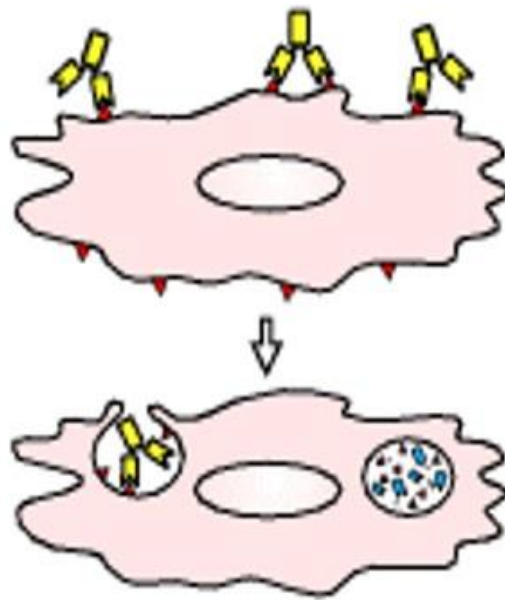
Bassa immunogenicità

Nessun ligando peptide:MHC
 Nessuna molecola di adesione
 Nessuna molecola di costimolazione



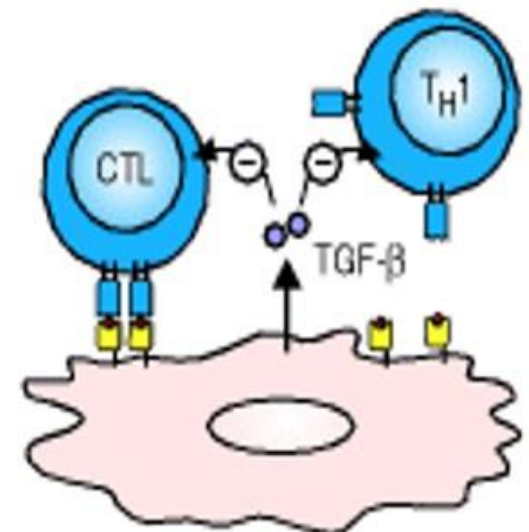
Modulazione antigenica

Gli Ab contro gli Ag tumorali di membrana inducono endocitosi e degradazione dell'Ag. Si selezionano varianti che non hanno L'Ag



Immunosoppressione Indotta dal tumore

Fattori (e.g. TGF-beta) secreti dalle cellule tumorali inibiscono direttamente le cellule T



Interazione del sistema immunitario con le cellule neoplastiche

- Citolisi complemento-mediata
- Citotossicità ADCC (Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
- Citotossicità mediata dalle NK e dai CTL
- Cellule LAK (Lymphocyte activated Killer) e TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes)
- Macrofagi

TUMORI: MECCANISMI DI "ESCAPE"

C. NEOPLASTICHE **non esprimono** Ag o sono forniti di **debole** antigenicità

C. NEOPLASTICHE rilasciano **sostanze che inibiscono** le cellule del sistema immunitario (es. PGE, LT attivano l'adenilatociclasa con incremento di cAMP che blocca l'attività dei Linfociti e Macrofagi)

C. NEOPLASTICA CON ANTIGENI NASCOSTI:

Antigeni **affondati** nella membrana cellulare

Antigeni **intracitoplasmatici**

C. NEOPLASTICA CON ANTIGENI MASCHERATI

Iperproduzione di Ab **bloccanti** gli Ag neoplastici, nascondendoli all'azione dei CTL

BLOCCO DA IMMUNOCOMPLESSI

Anticorpi legati a TAA circolanti formano I.C. che per meccanismo di Feedback negativo inducono una soppressione della risposta immune anti-tumore

C. NEOPLASTICA rilasciano Ag solubili

Veloce accrescimento

TERAPIA

Principi di terapia antitumorale

- **chirurgia preventiva:** Rimuove le condizioni morbose associate a rischio di sviluppo di neoplasia
 - Criptorchidismo: elevato rischio di tumore al testicolo
 - Neoplasia endocrina multipla II e III: tiroidectomia per evitare rischio di ca midollare
 - Poliposi multipla del colon: colectomia prima dei 20 aa (rischio tumore del colon 50% prima dei 40aa, 100% entro 70aa)
 - Rettocolite ulcerosa: colectomia in caso di cronicità della patologia (rischio tumore del colon 3% nei bambini entro i 10aa, 20% nelle decadi successive)
 - Lesioni precancerose: leucoplachia, eritroplasia, papillomatosi, craurosi vulvare (neoplasie cavo orale, laringe, vulva)

- **Chirurgia diagnostica**

- Consente di ottenere dei campioni di tessuto necessari alla diagnosi cito-istologica
 - Incisionale: rimozione di un frammento di tessuto da una grande massa tumorale
 - Escissionale: rimozione dell'intera massa sospetta

- **Chirurgia terapeutica**

- Asporta con intento curativo la neoplasia primitiva, le metastasi, e pone rimedio alle complicanze legate alla neoplasia stessa od ai trattamenti precedentemente intrapresi per contrastarne l'evoluzione
- C. radicale del tumore primitivo
- C. riduttiva
- C. radicale delle metastasi
- C. delle emergenze oncologiche
- C. ricostruttiva o riabilitativa

- **Radioterapia**

- Tecnica di trattamento delle neoplasie che si avvale dell'utilizzo di radiazioni ionizzanti veicolate mediante
 - radioterapia a fasci esterni: sorgente esterna al corpo (Roentgen terapia, cobalto terapia, acceleratori lineari, ciclotrone)
 - Brachiterapia: la sorgente di radiazioni è posta a contatto con la lesione bersaglio: endocavitaria (utero, vagina), interstiziale (cute, cavo orale), intraluminale (esofago, trachea, bronchi), di contatto (cute , occhio)
 - radioterapia metabolica: la sorgente di radiazioni viene portata a contatto dei tessuti dai processi metabolici dell'organismo o con l'utilizzo di sistemi antigene-anticorpo
 - Radioterapia recettoriale: per il trattamento di tumori neuroendocrini (octreotide)

- Radioterapia: può essere:
 - Curativa: eradicazione della malattia
 - Precauzionale: prevenzione delle recidive dopo una terapia con intento radicale
 - Palliativa: si utilizza quando la malattia non può essere controllata con lo scopo di prolungare la sopravvivenza e/o rallentare l'evoluzione della malattia
 - Sintomatica: controllo di localizzazioni che determinino impedimento funzionale o dolore

- **Terapia preventiva o adiuvante**
 - Utilizzata dopo la chirurgia allo scopo di ridurre il rischio di recidiva della neoplasia
- **Terapia primaria o neoadiuvante**
 - Utilizzata prima della chirurgia allo scopo di ridurre la massa tumorale per consentire un intervento chirurgico non possibile in prima istanza o renderlo più agevole e meno invalidante
- **Terapia palliativa**
 - Utilizzata nelle neoplasie metastatiche non suscettibili di guarigione con l'intento di prolungare la sopravvivenza o migliorare la qualità di vita

Terapia medica

- Si fonda sulle caratteristiche cinetiche di crescita dei tumori e su una serie di modelli mutuati dalla ricerca preclinica.
- Una massa tumorale è molto eterogenea in quanto composta da cellule in diverse fasi del ciclo cellulare e con diverso potenziale di crescita
- Si cercano pertanto di impiegare associazioni di farmaci (**policemioterapia**) che hanno meccanismi di azione diversi.
- Lo scopo è quello di colpire il maggior numero di cellule nelle diverse fasi del ciclo cellulare **minimizzando la probabilità di insorgenza di resistenza** alla terapia impiegata.
- La resistenza può dipendere da diversi meccanismi specifici per ciascun farmaco o può essere comune a più farmaci (multi drug resistance)

- Si basa su farmaci di natura diversa e con differenti meccanismi di azione:
 - Chemioterapici citotossici
 - Ormoni e antagonisti di ormoni o loro recettori (terapia endocrina)
 - Farmaci a bersaglio molecolare diretti contro proteine di segnale (target therapy)
 - Farmaci che stimolano il sistema immunitario (immunoterapia)
- Tutti i farmaci anche quelli più selettivi a bersaglio molecolare hanno tossicità dovute al fatto che colpiscono bersagli prevalenti ma non esclusivi delle cellule tumorali.

- Si basa su farmaci di natura diversa e con differenti meccanismi di azione:
 - Chemioterapici citotossici
 - Ormoni e antagonisti di ormoni o loro recettori (terapia endocrina)
 - Farmaci a bersaglio molecolare diretti contro proteine di segnale (target therapy)
 - Farmaci che stimolano il sistema immunitario (immunoterapia)
- Tutti i farmaci anche quelli più selettivi a bersaglio molecolare hanno tossicità dovute al fatto che colpiscono bersagli prevalenti ma non esclusivi delle cellule tumorali.

Basi biologiche della terapia medica

In base all'attività proliferativa in una popolazione neoplastica si possono distinguere 3 compartimenti cellulari:

- A. **Le cellule proliferanti in ciclo** (tra cui le cellule staminali)
- B. **le cellule temporaneamente a riposo** (cellule in G0 o G1 prolungato ma potenzialmente capaci di ritornare in ciclo)
- C. **Cellule irreversibilmente non proliferanti** (differenziate o morte)

I tre compartimenti sono in equilibrio tra loro.

L'incremento volumetrico del tumore determina un progressivo passaggio dal compartimento A a quello B e la depressione della frazione di crescita.

La maggior parte dei farmaci antineoplastici sono massimamente attivi sulle cellule del compartimento A.

A seconda dell'effetto prodotto sulle varie fasi del ciclo cellulare i farmaci antineoplastici possono essere classificati in 3 categorie

- fase specifici: attivi sulle cellule che si trovano in una specifica fase del ciclo cellulare. L'effetto citotossico è limitato dalla durata di esposizione al farmaco pertanto la somministrazione prolungata (infusione continua) è utilizzata per mantenere la concentrazione del farmaco elevata
- ciclo specifici: attivi sulle cellule proliferanti indipendentemente dalla fase del ciclo cellulare
- non ciclo specifici: sono efficaci in modo eguale su cellule proliferanti e quiescenti

polichemioterapia

- La polichemioterapia è basata sulla associazione di più farmaci ed è indicata nelle neoplasie chemiosensibili.
- La maggiore efficacia della polichemioterapia rispetto a alla monochemioterapia è dovuta a:
 - Prevenzione della emergenza di cloni farmacoresistenti
 - Distruzione di cellule proliferanti e quiescenti associando farmaci ciclo specifici e non ciclo specifici
 - Sinergismo dei farmaci
 - Modulazione biochimica:
 - l'associazione di un farmaco attivo con uno inattivo può potenziare il primo (inibizione della timidilato sintetasi ad opera del fluorouracile indotta dall'acido folico)

Vie e tecniche di somministrazione

La via ed il tempo di somministrazione di un farmaco ne possono influenzare l'efficacia e gli effetti collaterali.

I farmaci antineoplastici possono essere somministrati per

- **via sistemica:** orale (per os), sottocutanea (sc), endovenosa (ev), intramuscolare (im): in bolo od in infusione di durata variabile.
- **Locoregionale:** chemioembolizzazione (arterie epatiche), intrarteriosa (per le metastasi epatiche), endocavitaria (endopleurica), intratecale (profilassi), endoperitoneale (tumori ovaio)

Farmaci antitumorali

- La terapia medica dei tumori utilizza 4 categorie i farmaci:
- Chemioterapici citotossici
- Ormoni e antagonisti di ormoni o loro recettori (terapia endocrina)
- Farmaci a bersaglio molecolare diretti contro proteine di segnale (target therapy)
- Farmaci che stimolano il sistema immunitario (immunoterapia)

Farmaci citotossici

- Alchilanti
- Antimetaboliti
- Alcaloidi della vinca, epipodofillotossine e taxani
- Antibiotici antitumorali
- Derivati del platino
- miscellanei

alchilanti

- Agiscono formando legami covalenti con gruppi nucleofilici presenti nella catena del DNA
 - Mostarde azotate: ciclofosfamide, ifosfamide, melphalan, clorambucile, mecloretamina, prednimustina
 - Etilenemine: thiotepa
 - Melanime: esametilmelamina
 - Alchilsulfonati: busulfano
 - Triazeni: dacarbazina
 - Nitrosouree: carmustina, fotemustina, semustina, streptozocina
 - Imidazotetrazine: temozolomaide

Antimetaboliti

- L'effetto antitumorale è dovuto alla somiglianza con metaboliti essenziali per la sintesi del DNA e RNA
 - Analoghi dell'acido folico: metotrexate, edatrexate, perimetrexed, raltitrexed, trimexate
 - Analoghi delle purine: 6-mercaptopurina, 6-thioguanina
 - Analoghi delle pirimidine: azacitidina, citosina arabinoside, fludarabina, gemcitabina, capecitabina, 5-fluorouracile, 5-fluorodeossiurudina, UFT,

Alcaloidi della vinca, epipodofillotossine, taxani

- Alcaloidi della vinca:
 - agiscono sul fuso mitotico (agiscono sulla fase M)
 - vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina
- Epipodofillotossine:
 - producono tagli intracatenari del DNA mediante la stabilizzazione del complesso DNA-topoisomerasi II (agiscono sulla fase G2):
 - etoposide, teniposide
- Taxani:
 - si legano alla tubulina:
 - Paclitaxel, docetaxel

Antibiotici antitumorali

- Provengono da muffe e lieviti ed esplicano la loro azione sul DNA inducendo tagli mono e bicatenari mediante la produzione di radicali liberi e l'interazione con la topoisomerasi II.
 - Antracicline
 - Mitramicina
 - Actinomicina D
 - Mitomicina
 - bleomicina

Derivati del platino e farmaci miscellanei

- Sono complessi di coordinazione del platino a struttura planare che intercalano il DNA
 - Cisplatino, carboplastino oxaliplatino
- Altri farmaci:
 - idrossiurea, mitoxantrone, procarbazina, topotecano, irinotecano, etc

Terapia endocrina

- La terapia endocrina si applica ai tumori endocrini e a quelli che originano da tessuti normalmente sotto il controllo degli ormoni (mammella, endometrio, prostata).
- Ormoni
 - Androgeni:
 - enantato di testosterone, fluoximesterone, propionato di testosterone
 - Estrogeni:
 - clorotrianisene, dietilstilbestrolo (DES), dietilstilbestrolo difosfato, etinilestradiolo
 - Progestinici:
 - medrossiprogesterone acetato (MAP), megestrolo acetato
 - Corticosteroidi:
 - betametasone, desametasona, idrocortisone acetato, prednisone, metilprednisolone

- Analoghi di ormoni
 - Analoghi del'LHRH
 - Buserelin, goserelin, leuprolide, triptorelina
- Antiormoni e inibitori della sintesi ormonale
 - Antiandrogeni
 - Bicalutamide, ciproterone acetato, finasteride, flutamide
 - Antiestrogeni
 - Fulvestan, naloxifene, tamoxifene, toremifene
 - Inibitori delle aromatasi
 - Aminoglutetimide, anastrozolo, lestrozolo, 4-OH-androstenedione (formestano)
 - Antiprolattinemici
 - Bromocriptina, cabergolina

Target therapy e farmaci molecolari

- La comprensione dei meccanismi molecolari che regolano la crescita e lo sviluppo dei tumori ha consentito di identificare una serie di molecole che svolgono un ruolo chiave nella proliferazione cellulare tumorale, sviluppo e diffusione (metastatizzazione) dei tumori.
- Molte delle proteine coinvolte in questi processi sono state oggi identificate come possibile bersagli (target) per lo sviluppo di nuove terapie antitumorali specifiche selettive.

Anticorpi monoclonali

- Sono diretti in genere contro i domini esterni di molecole che svolgono diverse funzioni tra cui recettori di fattori di crescita.
 - Rituximab (anti CD20);
 - In combinazione con la chemio nei linfomi
 - Bevacizumab (anti VEGF fattore angiogenetico)
 - in combinazione con la chemio nei tumori del colon retto, mammella e polmone, da solo in quelli del rene
 - Trastuzumab (anti erbB-2)
 - In combinazione con la chemio nei tumori mammella che esprimono erbB2
 - Cetuximab e panitumumab (anti EGFR)
 - In combinazione con la chemio nei tumori colon-retto se non sono presenti mutazioni di K-ras e Raf-1 che causano resistenza

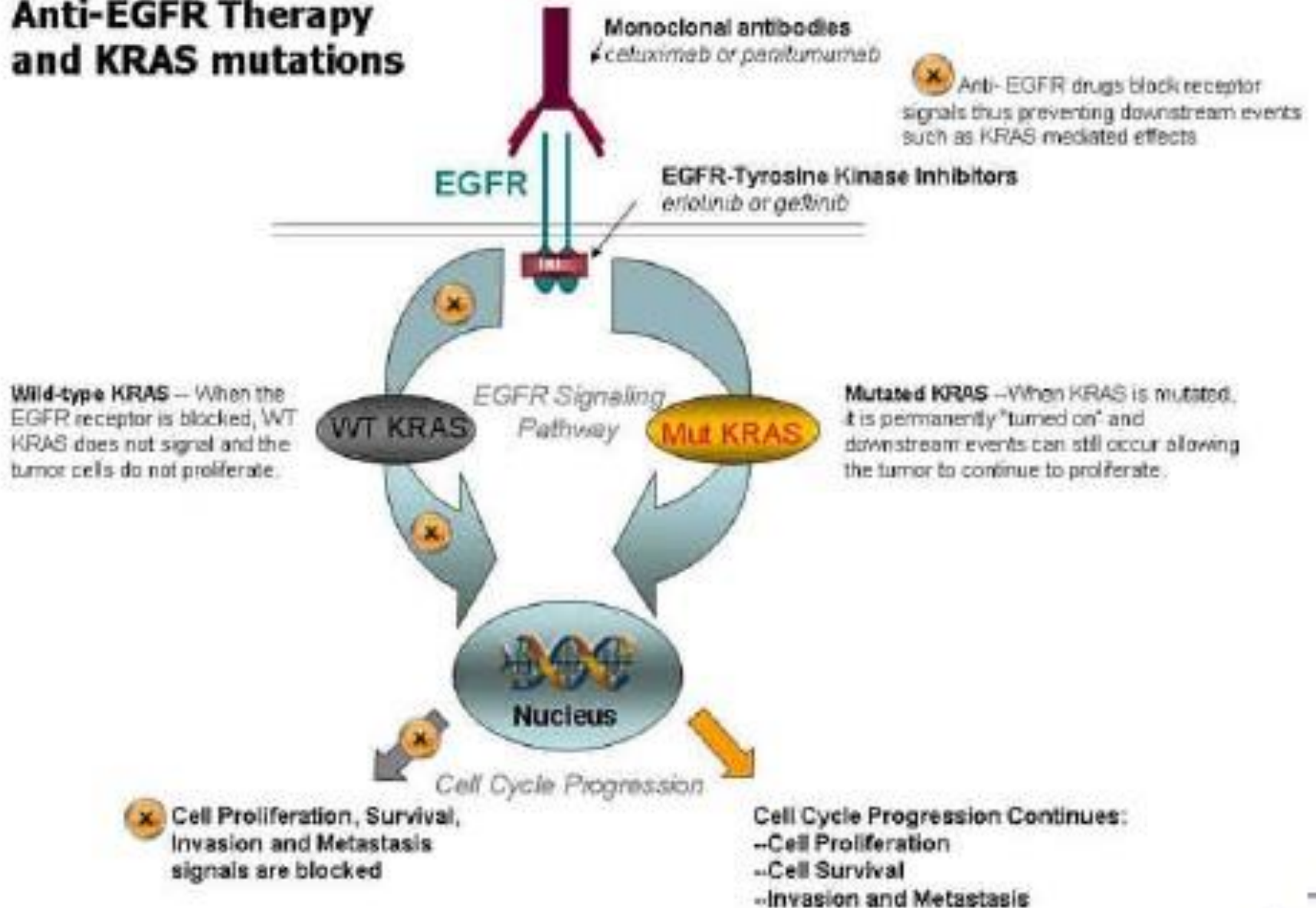
Piccole molecole

- Piccole molecole
 - Imatinib (Inibitore di bcr-abl e c-kit, tirosin chinasi)
 - nella leucemia mieloide cronica, nei GIST
 - Erlonitib e Gefitinib (anti-EGFR)
 - Tumori del polmone
- Piccole molecole multitarget
 - Lapatinib (anti-EGFR e anti-erbB2):
 - Tumori mammella resistenti
 - Sunitinib (anti-VEGF-R1 e R3, PDGFR, c-kit),
 - GIST
 - Sorafenib (anti-VEGF-R2 e R3, PDGFR, c-kit, MAPK, raf-1)
 - epatocarcinoma
 - etc

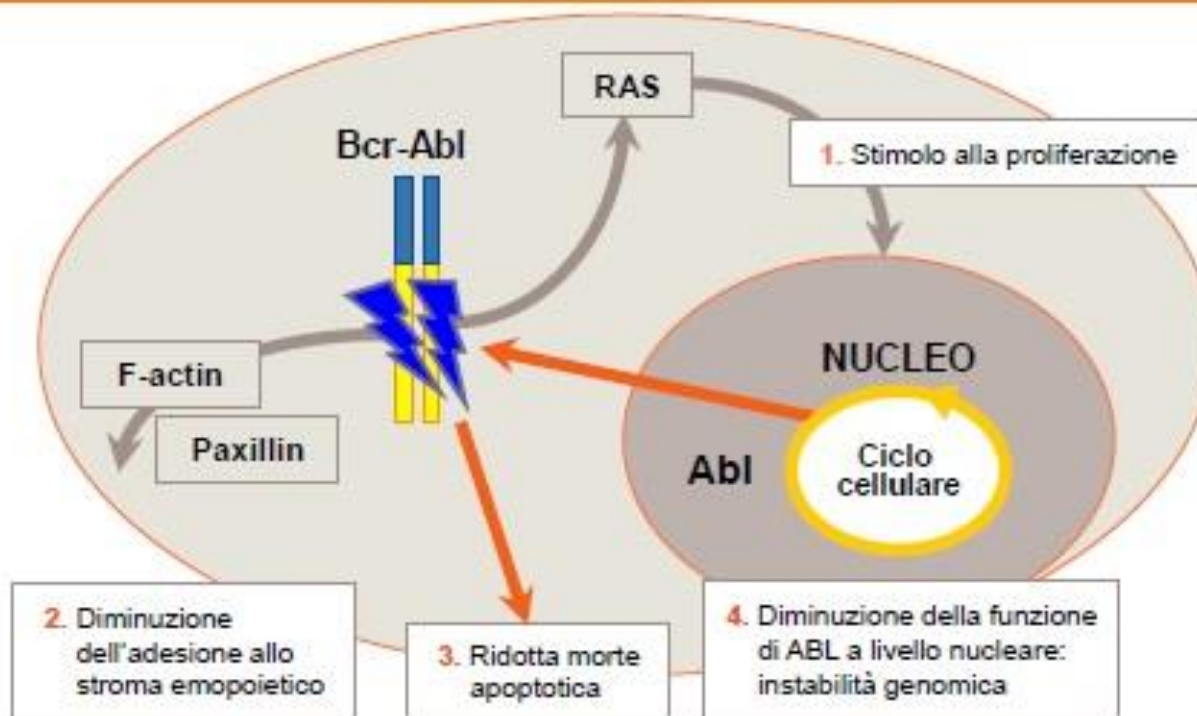
Target therapy e farmaci molecolari

- La comprensione dei meccanismi molecolari che regolano la crescita e lo sviluppo dei tumori ha consentito di identificare una serie di molecole che svolgono un ruolo chiave nella proliferazione cellulare tumorale, sviluppo e diffusione (metastatizzazione) dei tumori.
- Molte delle proteine coinvolte in questi processi sono state oggi identificate come possibile bersagli (target) per lo sviluppo di nuove terapie antitumorali specifiche selettive.

Anti-EGFR Therapy and KRAS mutations



Principali effetti di Bcr-Abl



Nelle cellule ematopoietiche l'attività perpetua e incontrollata della Bcr-Abl aumenta lo stimolo alla proliferazione, mentre riduce la trasmissione del segnale di apoptosi (morte cellulare programmata) e modifica, riducendola, l'adesione cellulare alla matrice del midollo osseo.

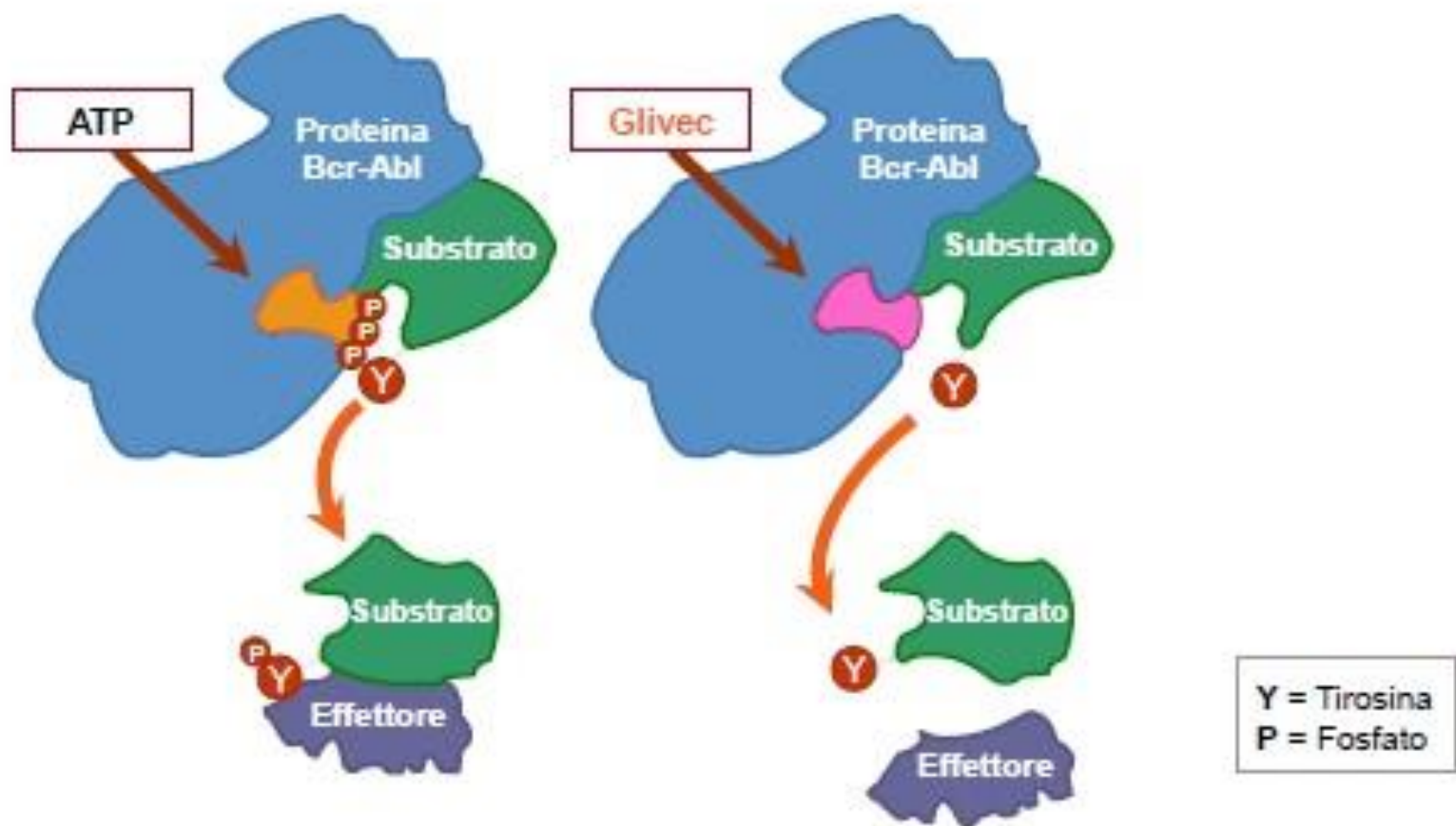
Courtesy of Novartis Oncology

L'**Imatinib mesilato** è un farmaco prodotto dalla Novartis, usato per il trattamento di certi tipi di cancro. Imatinib è stato commercializzato dall'industria farmaceutica Novartis con il nome "Gleevec" negli Stati Uniti e **Glivec** in Europa. Viene chiamato anche CGP57148B oppure STI571 soprattutto nelle vecchie pubblicazioni.

Imatinib è usato nel trattamento di leucemia mieloide cronica (LMC), leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+, di tumori stromali gastrointestinali (GISTs) e di pochi altri tumori maligni in cui uno dei tre enzimi bloccati da imatinib (ABL, KIT, PDGFR) è coinvolto nell'origine del tumore. Infatti **imatinib rappresenta il primo esempio in oncologia ed ematologia di un farmaco ideato razionalmente e diretto specificamente contro la proteina anomala** (Bcr-Abl ad esempio, prodotta dal cromosoma Philadelphia o Ph) che causa un tumore umano (la LMC in questo caso).

Questo esempio dimostra come la conoscenza delle lesioni genetiche che danno origine ai diversi tumori sia un indispensabile prerequisito per lo sviluppo di terapie efficaci.

GLIVEC: Meccanismo d'azione



Goldman JM, Milo JV, NEJM 2001; 344:1084-1086

Courtesy of Novartis Oncology

Anticorpi monoclonali

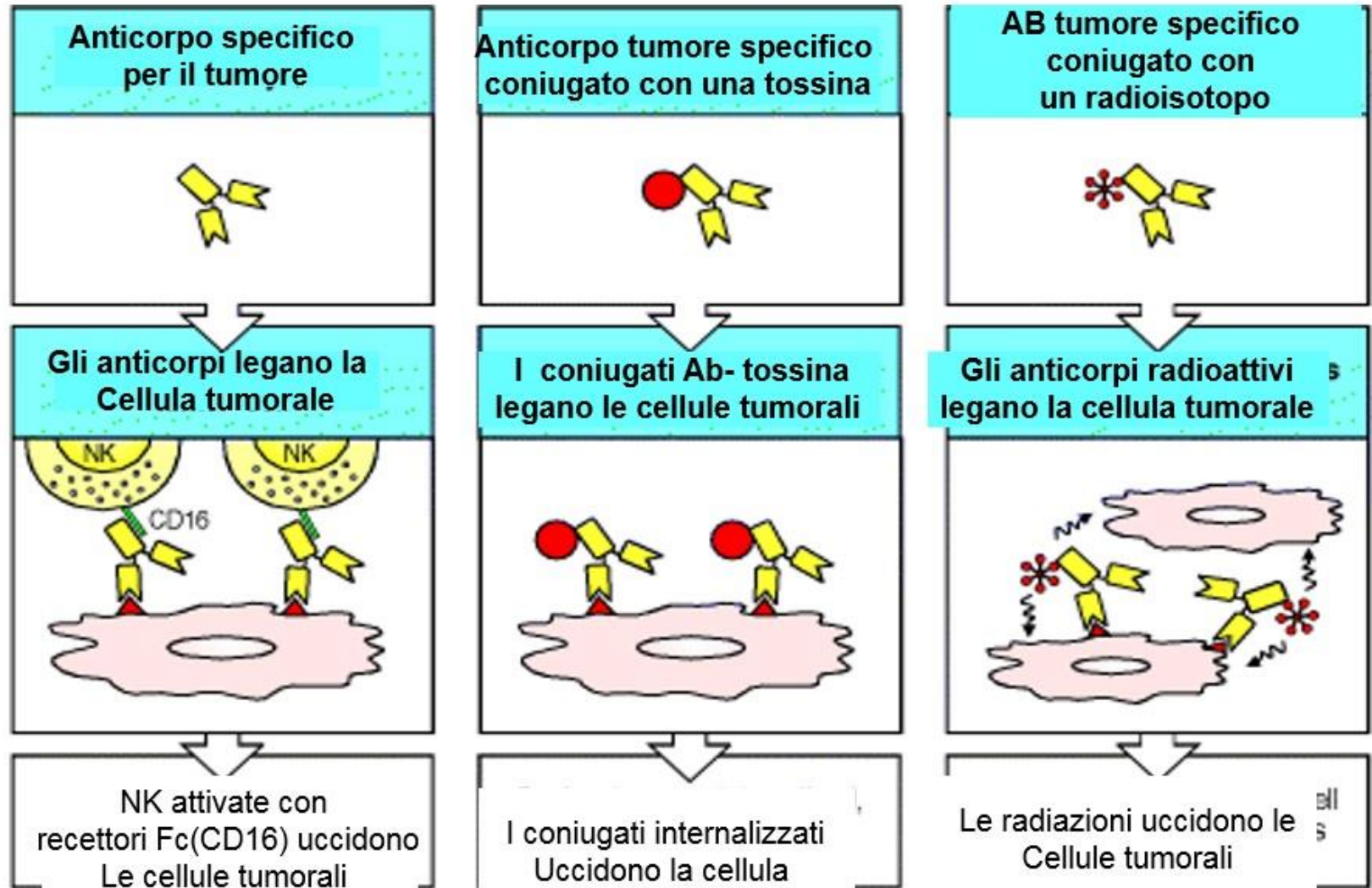
- Sono diretti in genere contro i domini esterni di molecole che svolgono diverse funzioni tra cui recettori di fattori di crescita.
 - Rituximab (anti CD20);
 - In combinazione con la chemio nei linfomi
 - Bevacizumab (anti VEGF fattore angiogenetico)
 - in combinazione con la chemio nei tumori del colon retto, mammella e polmone, da solo in quelli del rene
 - Trastuzumab (anti erbB-2)
 - In combinazione con la chemio nei tumori mammella che esprimono erbB2
 - Cetuximab e panitumumab (anti EGFR)
 - In combinazione con la chemio nei tumori colon-retto se non sono presenti mutazioni di K-ras e Raf-1 che causano resistenza

Piccole molecole

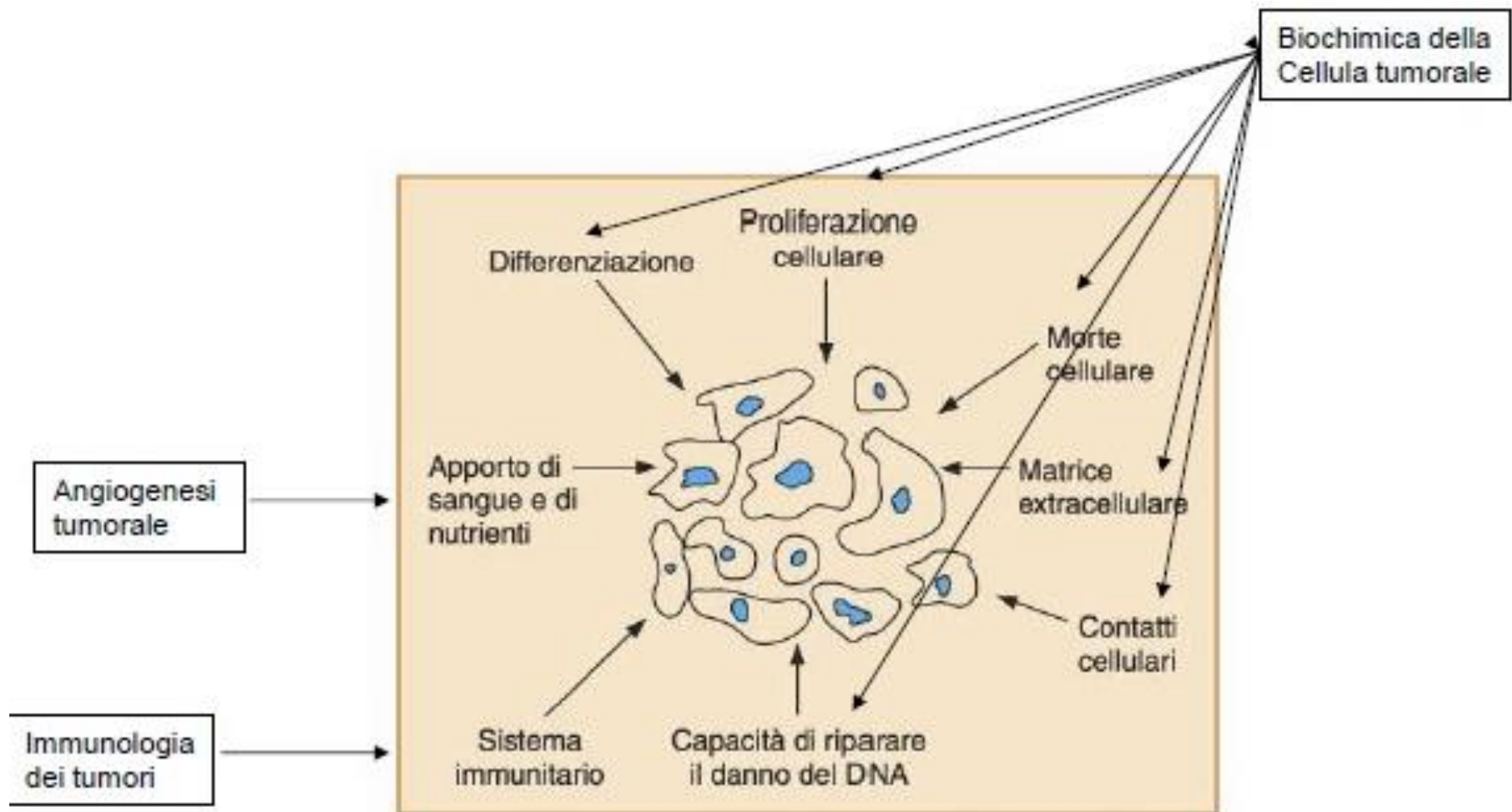
- Piccole molecole
 - Imatinib (Inibitore di bcr-abl e c-kit, tirosin chinasi)
 - nella leucemia mieloide cronica, nei GIST
 - Erlonitib e Gefitinib (anti –EGFR)
 - Tumori del polmone
- Piccole molecole multitarget
 - Lapatinib (anti-EGFR e anti-erbB2):
 - Tumori mammella resistenti
 - Sunitinib (anti-VEGF-R1 e R3, PDGFR, c-kit),
 - GIST
 - Sorafenib (anti-VEGF-R2 e R3, PDGFR, c-kit, MAPK, raf-1)
 - epatocarcinoma
 - etc

Gli Ab monoclonali che riconoscono gli TAA

potrebbero essere usati per eliminare il tumore:



MARCATORI TUMORALI



Immunoterapia passiva

Strategia terapeutica	Anticorpi	Bersagli	Tumori trattati
Inibizione di vie di segnalazione essenziali per la sopravvivenza della cellula neoplastica	Cetuximab	EGF-R	Carcinomi della testa e del collo (HNC); carcinoma del retto-colon (CRC)
Attivazione di recettori letali per la cellula neoplastica	Tigatuzumab	TNFRSF10B	Carcinoma della mammella triplo negativo
Veicolazione di tossine o radionuclidi attraverso il legame con antigeni tumorali specifici	Gemtuzumab-ozogamicina Inotuzumab-ozogamicina	CD33 CD22	Leucemia linfoblastica acuta (LLA)
Stimolazione di opsonizzazione, fagocitosi, ADCC, attivazione del complemento attraverso il legame con antigeni tumorali specifici	Rituximab Elotuzumab	CD20 SLAMF7	Leucemia linfocitica cronica (LLC) Mieloma multiplo (MM)
Promozione dell'interazione cellula tumorale-linfociti T attraverso anticorpi bifunzionali chimerici specifici per un antigene tumorale e per il recettore CD3 dei linfociti T (BiTEs)	Blinatumomab	CD19+CD3	Leucemia linfoblastica acuta (LLA negativa per il cromosoma Philadelphia)

Tabella 1 - Principali anticorpi monoclonali utilizzati nella immunoterapia passiva.

MARCATORI TUMORALI: *UTILIZZO CLINICO*

Screening: i marcatori tumorali hanno sensibilità e specificità limitate. Non devono quindi essere usati in programmi di screening di massa. In alcuni casi i marcatori possono essere usati per screening di popolazioni selezionate con maggior rischio di tumore.

- AFP nell'epatopatia cronica evolutiva
- PSA nei maschi adulti dopo i 60 anni
- Screening di parenti più prossimi (es. calcitonina nel carcinoma midollare della tiroide)

Diagnosi di tumore primitivo: generalmente i marcatori tumorali non possono essere di aiuto diagnostico per la limitata sensibilità e specificità. Fanno eccezione alcuni marcatori dotati di alta specificità tissutale che possono essere usati in alcune particolari patologie.

Metastasi a partenza ignota (sede di origine): nella ricerca della sede di origine di metastasi a partenza ignota l'uso dei marcatori può essere utile solo nel caso di tumori secernenti tessuto specifici.

Tumore	Marcatori
Carcinoide	Acido 5-OH-Indolacetico (U), cromogranina A, NSE
Colon, retto	CA19-9, CEA, Septin-9
Corteccia surrenale	Steroidi
Epitelio pavimentoso	SCC
Esofago	SCC, CEA, CYFRA 21-1
Fegato	AFP, CEA
Ipofisi	ACTH, prolattina
Linfoma	β_2 -microglobulina
Melanoma	S-100, NSE
Neuroblastoma, Feocromocitoma	Cromogranina A, catecolamine, NSE
Ossa	Fosfatasi alcalina ossea
Ovaio (epiteliale)	CA125, Inibina B, TPA
Ovaio (mucinoso)	CA19-9, Inibina B, CA72-4, TPA
Pancreas (adenocarcinoma)	CA19-9, CEA
Pancreas (glucagonoma)	Glucagone
Pancreas / Insulinoma	Proinsulina, C-Peptide
Paratiroide	PTH
Polmone	CEA, TPA
Polmone (SCLC)	NSE
Polmone (NSCLC)	CYFRA 21-1, SCC
Prostata	PSA totale, PSA libero / totale
Rene	Renina
Seno	CA15-3, CEA, TPA
Sfera ORL	SCC, CEA, CYFRA 21-1
Sindrome di Zollinger-Ellison	Gastrina
Stomaco (adenocarcinoma)	CA19-9, CEA, CA72-4
Tiroide (follicolare / papillare)	Tireoglobulina
Tiroide, tumore medullare cellule C	Calcitonina, NSE
Tiroide	CEA
Tumori delle cellule germinali	AFP, β hCG, β hCG libera, NSE
Tumori neuroendocrini	Acido 5-OH-indolacetico (U), cromogranina A, NSE
Utero (cervice)	SCC, CEA, TPA, β hCG
Vescica, urotelio	CYFRA 21-1, TPA
Vie biliari	CA19-9, CYFRA 21-1

Tumore primitivo già diagnosticato: in questo caso il dosaggio dei marcatori deve essere fatto per:

- Avere un valore basale prima della terapia
- Avere indicazioni indirette sulla estensione della malattia (i valori ematici dei marcatori sono proporzionali alla massa del tumore)
- Avere indicazioni prognostiche aggiuntive

Monitoraggio a breve termine dopo la terapia primaria:

- Livelli elevati persistenti dopo una terapia ritenuta radicale suggeriscono la possibile presenza di malattia occulta, residua o disseminata
- Il marcatore può incidere sulle decisioni cliniche in modo critico














Monitoraggio a lungo termine dopo la terapia primaria:

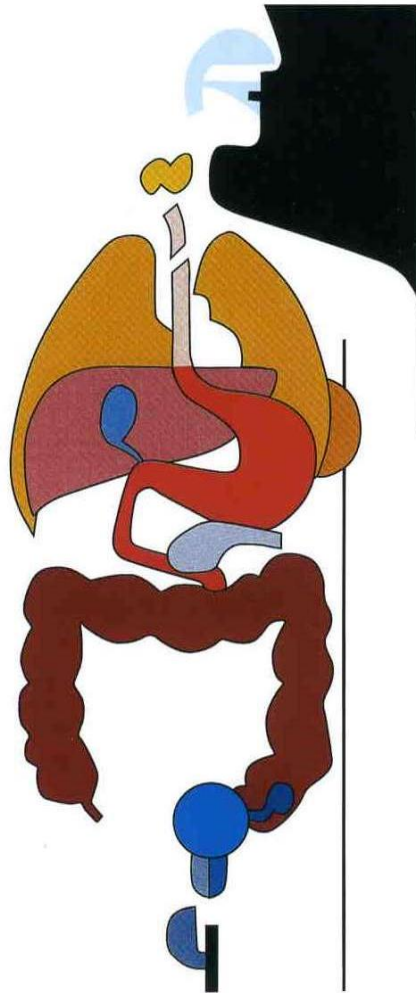
- L'incremento di un livello di un marcatore tumorale può suggerire la ripresa della malattia
- L'incremento del livello del marcatore può precedere di parecchi mesi l'evidenza clinico/strumentale della ripresa della malattia
- Nel caso di neoplasie curabili in fase avanzata il marcatore può incidere in modo critico sulle decisioni cliniche

Monitoraggio della terapia nella malattia avanzata:

i marcatori tumorali sono indicatori di risposta o di fallimento della terapia

MARCATORI TUMORALI

	Thyroid: hTg
	Lung: NSE, TPA, CEA, TK
	Breast: CA 15-3, TPA, CEA
	Oesophagus: CEA, TPA
	Stomach: CA 72-4, CA 19-9, CEA, TPA
	Liver: AFP, TPA, CEA
	Pancreas: CA 19-9, CEA, TPA
	Gall bladder: CA 19-9
	Colon: CEA, TPA, CA 19-9
	Urinary bladder: TPA
	Ovaries: CA 125 ^u , CA 72-4, hCG AFP, TPA
	Prostate: PSA, fpSA, TPA
	Cervix: CEA, TPA
	Testes: AFP, hCG, TPA
Lymphoma and Leukaemia:	TK, β_2 -Microglobulin, Ferritin
Malignant Melanoma:	Sangtec [®] 100
Tissue markers:	p53, uPA, TK
Neuroblastoma:	HVA, NSE
Phaeochromocytoma:	VMA



ESPRESSIONE ANTIGENICA
SUPERFICIALE DI PROTEINE
INTRACELLULARI
PRESENTI NELLE CELLULE
TUMORALI

SOSTANZA PRESENTE
NEL SANGUE E/O NEI FLUIDI
BIOLOGICI DI PAZIENTI
AFFETTI DA TUMORE ...
MA NON SOLO...

La concentrazione dei marker tumorali (MT) nel siero dipende da :

- numero cellule produttrici di MT
- caratteristiche biochimiche del MT
- quota di liberazione del MT dalla cellula tumorale
- vascolarizzazione del tumore
- grado di necrosi del tumore
- quota di metabolizzazione del MT
- complessazione con anticorpi

Alcuni esempi di falsi positivi con i MT

CICLO MESTRUALE

FUMO

ALCOOL

AFP HCG MCA CA125

CEA TPA TG

CEA TPA

L'impiego razionale dei MT sierici consiste nell'interpretare le loro modificazioni nel tempo

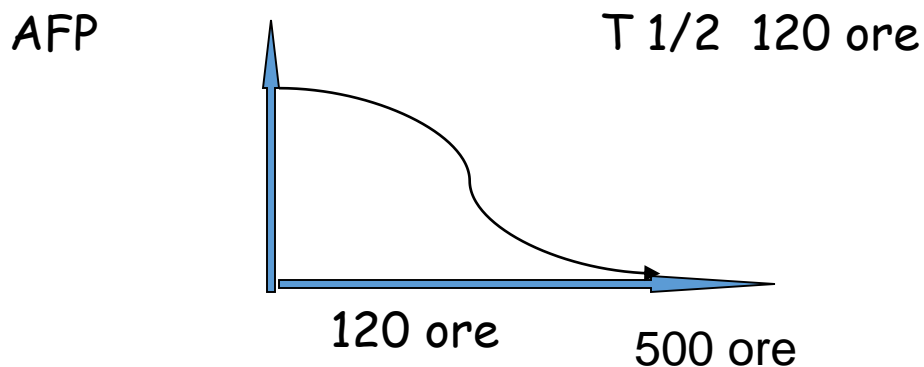
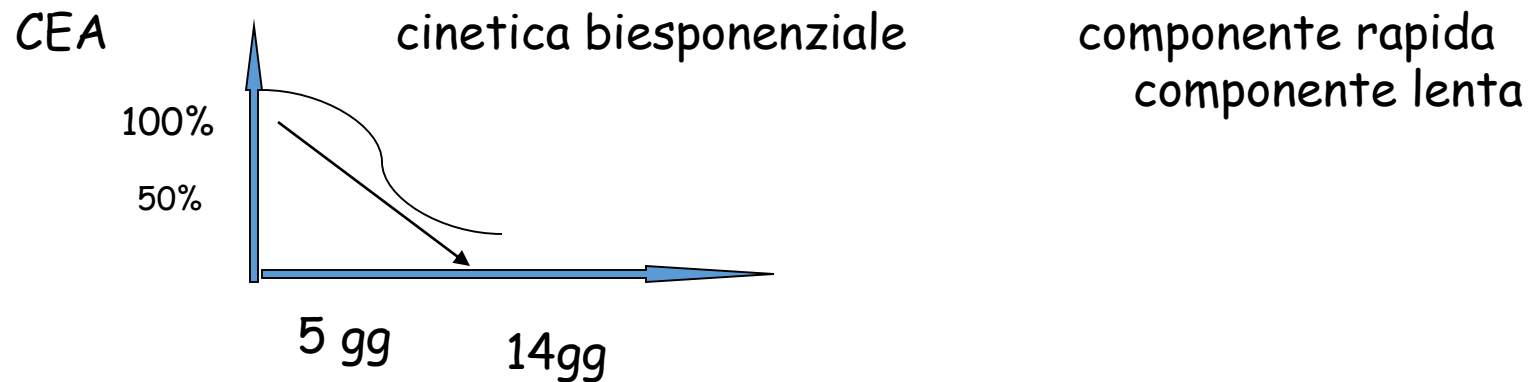


DOSAGGI SERIATI IN PZ ONCOLOGICI

MT POST-OPERATORIO

La mancata normalizzazione o l'aumento progressivo dei MT nel post-operatorio indicano la persistenza di tumore residuo o la presenza di metastasi

Dopo un intervento chirurgico radicale e' attesa una normalizzazione del mt indice di remissione clinica completa



MT SIERICI

FOLLOW-UP

I livelli sierici del MT sono correlati con la presenza e l'estensione della malattia

VARIAZIONI positive o negative riflettono un aumento o una diminuzione del numero delle cellule neoplastiche

DOPO UNA FASE DI NEGATIVIZZAZIONE DI UN MT LA COMPARSA DI CONCENTRAZIONI CRESCENTI INDICA CON ELEVATA PROBABILITA' LA PRESENZA DI METASTASI

L'INNALZAMENTO DI UN MT PUO' PRECEDERE DA 2 A 10 MESI LA DOCUMENTAZIONE STRUMENTALE DI RECIDIVA in quanto la massa critica puo' essere inferiore a quella rilevabile con le metodiche diagnostiche

Nel follow-up e' considerata significativa la **PROGRESSIVITA'** e la **CONTINUITA'** dell'incremento nel tempo, piu' del valore assoluto del MT

Follow-up

falsi positivi → patologie infiammatorie

falsi negativi

- * met. costituite da cell. che non producono il MT
- * ridotta vascolarizzazione
- * diametro tumorale non significativo

vero positivo → dosaggio progressivamente crescente nel tempo

MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA DURANTE TERAPIA ANTITUMORALE

In corso di trattamento chemioterapico l'entità della diminuzione o aumento dei MT **correla** con la risposta alla cht

MARCATORE		RISPOSTA	
Normalizzazione	risposta clinica completa	RC
Diminuzione	risposta parziale	RP
Stazionario	malattia stabile	MS
Aumento	progressione di malattia	PD

Diagnosi Istologica

Verificare se presenti eventuali informazioni biologiche

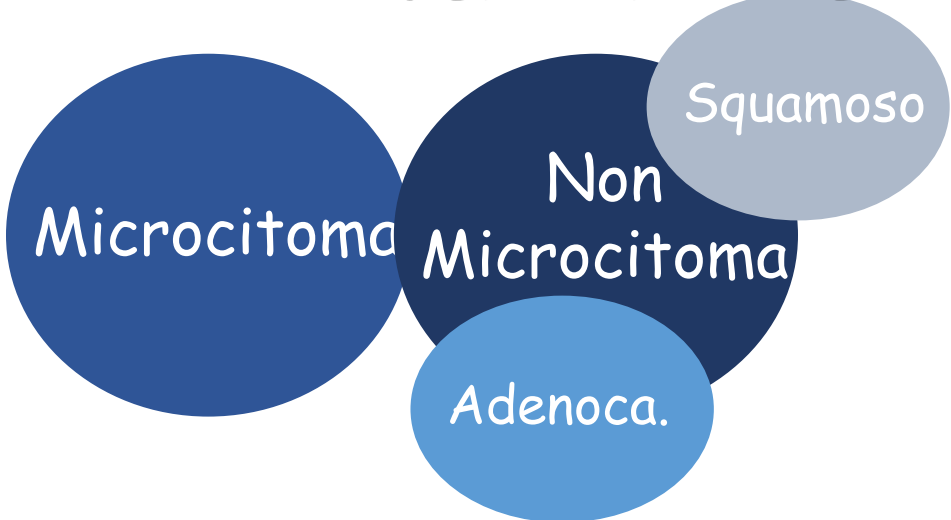
Valutazione del tumore

- Tipo di primitività del tumore
- Caratteristiche biologiche del tumore
- Estensione del tumore

Valutazione del tumore

TIPO DI PRIMITIVITA' DEL TUMORE

TUMORI DEL POLMONE



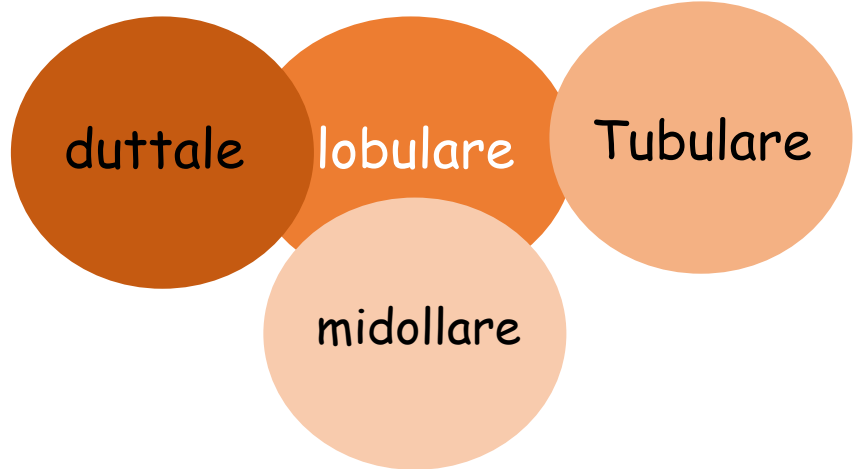
TUMORI DEL TESTICOLO



TUMORI DEL GROSSO INTESTINO



TUMORI DELLA MAMMELLA



Valutazione del Tumore

ESTENSIONE DEL TUMORE

Valutazione dell'estensione del tumore

=

STADIAZIONE DELLA MALATTIA

TNM



Dall'esame istologico

Dopo exeresi chirurgica

Patologico
pT pN pM

Clinico
cT cN cM

Dagli esami strumentali

Pre-exeresi o post exeresi parziale chirurgica

ESTENSIONE DEL TUMORE

Perché è importante conoscere l'ESTENSIONE?

Perché cambiano la prognosi e l'obiettivo terapeutico

ITER DIAGNOSTICO IN ONCOLOGIA



Estensione LOCO-REGIONALE
Estensione SISTEMICA-
METASTATICA

Caratterizzazione ISTOLOGICA e
MOLECOLARE



Strategia terapeutica



Valutazione della risposta in corso di trattamento cht
Follow-up