

Principi del trattamento dei tumori

Da: Edward A. Sausville, Dan L. Longo (Harrison's)

Le strategie terapeutiche per il trattamento dei tumori sono multifattoriali e prevedono:

- Chirurgia
- Radioterapia
- Chemioterapia (inclusa la terapia ormonale)
- Terapia biologica (inclusa l'immunoterapia)

Evoluzione storica della chemioterapia

I chemioterapici furono scoperti nel corso della Seconda Guerra Mondiale. Il 2 Dicembre del 1943 aerei della Luftwaffe sferrarono un attacco alla flotta navale ormeggiata nel porto di Bari. Venne affondata fra le altre la nave John Harvey, contenente un carico di 100 tonnellate di Iprite (gas mostarda) racchiuso in 2000 bombe.



In seguito alla diffusione in mare del gas iprite, nei marinai contaminati venne diagnosticata aplasia midollare e linfatica associate a distruzione dell'epitelio broncoalveolare. Il marcato effetto dell'iprite sul tessuto linfoide unitamente alla loro azione su cellule in attiva proliferazione suggerì di indagare gli effetti dei composti, ipotizzandone l'utilizzo terapeutico nel trattamento di neoplasie soprattutto a carico di questo tipo di tessuto.

Negli anni successivi Gilman e Philips somministrarono un derivato dell'iprite, la **mostarda azotata**, a sei pazienti affetti da linfoma maligno. Essi notarono un miglioramento delle condizioni cliniche ed una riduzione delle lesioni neoplastiche, suscitando grande entusiasmo, seguito però da delusione a causa della precoce ricomparsa delle masse neoplastiche.

Nei primi anni i farmaci chemioterapici venivano somministrati quasi sempre in forma di monochemioterapia, seguendo una posologia giornaliera o settimanale.

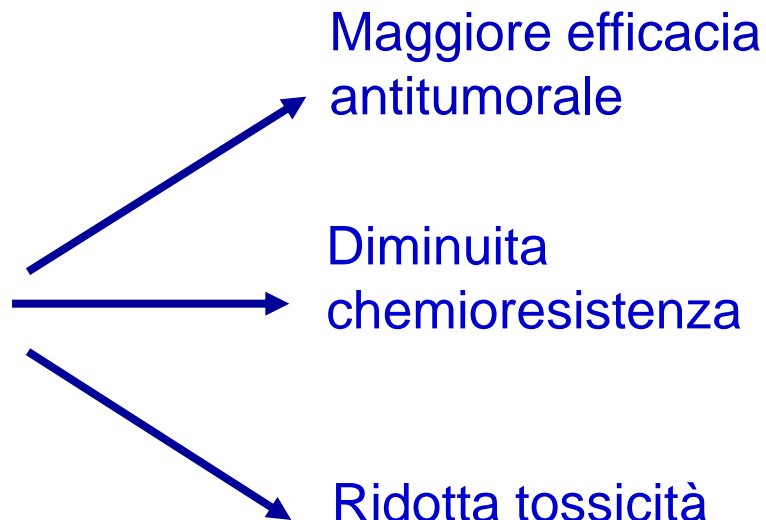
Evoluzione storica della chemioterapia

Nei primi anni i farmaci chemioterapici venivano somministrati quasi sempre in forma di monochemioterapia, seguendo una posologia giornaliera o settimanale.

La VERA rivoluzione si ebbe nel 1970 quando per la prima volta fu usata con successo la **polichemioterapia** nel linfoma di Hodgkin.

Perché la polichemioterapia?

Proprietà della
polichemioterapia
antitumorale



Condizioni per il successo terapeutico della polichemioterapia antitumorale

- ✓ I farmaci devono possedere attività antitumorale intrinseca, meccanismi d'azione differenti ed effetti tossici non sovrapponibili.
- ✓ È necessario ottimizzare il dosaggio e il regime di somministrazione
- ✓ L'intervallo di dosaggio deve essere il più breve possibile

BENEFICI DELLA TERAPIA IN ASSOCIAZIONE RISPETTO AI SINGOLI INTERVENTI

- ✓ Aumento dell'effetto citotossico massimale e diminuzione della tossicità di ogni singolo farmaco
- ✓ Possibilità di uccidere cellule con caratteristiche diverse in popolazioni tumorali eterogenee
- ✓ Diminuzione della probabilità di sviluppo di cloni resistenti

CINETICA DELLA CRESCITA TUMORALE

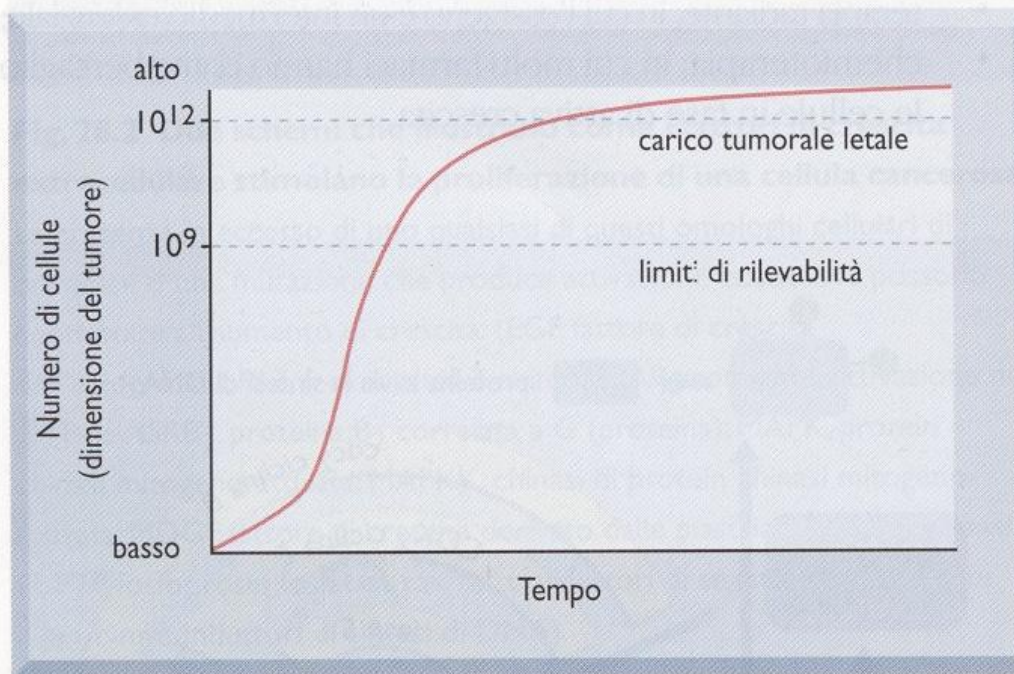


Fig. 28.4 La cinetica di Gompertz, crescita non logaritmica, descrive meglio la crescita delle cellule cancerose. Si ha velocità di crescita bassa in tumori molto piccoli e molto grandi, mentre quelli di grandezza intermedia crescono esponenzialmente.

I principali fattori che determinano la velocità di crescita di un tumore sono:

- la vicinanza ai vasi sanguigni
- la disponibilità di ossigeno

PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule (**ipotesi «LOG CELL KILL»**)

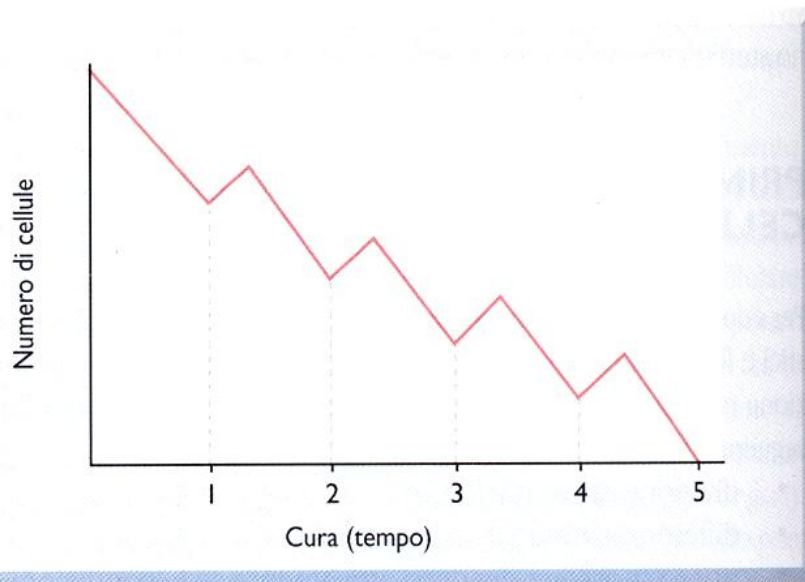


Fig.28.6 Ipotesi di uccisione logaritmica. Un farmaco o un'associazione di farmaci possono uccidere una frazione costante di cellule cancerose. Alcune cellule sopravvivono per puro caso a ciascuna cura e sono sensibili alle cure successive.

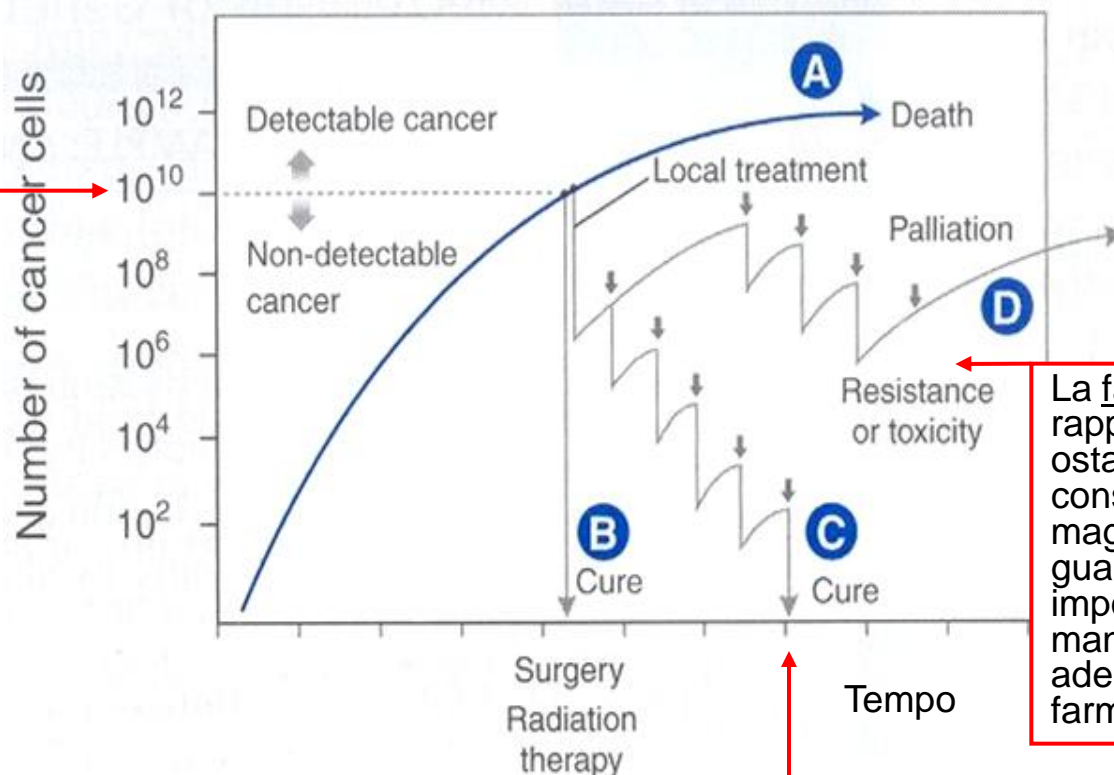
Una data concentrazione di farmaco, applicata per un periodo di tempo definito, uccide una **frazione costante** della popolazione cellulare, indipendentemente dal numero assoluto di cellule

I risultati del trattamento sono una funzione diretta:

- (a) della dose di farmaco
- (b) del numero e della frequenza di ripetizione dei trattamenti
- (c) delle dimensioni del tumore all'inizio del trattamento

PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

Perché un tumore sia rilevabile è necessaria la presenza di circa 10^{10} cellule tumorali



La farmacoresistenza rappresenta il principale ostacolo al conseguimento di un maggior numero di guarigioni e un ruolo importante ha il mantenimento di un adeguato dosaggio dei farmaci somministrati.

Ogni ciclo di chemioterapia riduce il numero di cellule tumorali di una frazione costante (in questo esempio di circa il 99%)

| | |
|---|---------|
| 10^{10} cellule tumorali = 10.000.000.000 | 1 ciclo |
| 100.000.000 | 2 ciclo |
| 1.000.000 | 3 ciclo |
| 10.000 | 4 ciclo |
| 100 | 5 ciclo |
| 1 | 6 ciclo |

L'intervallo tra un ciclo e l'altro di viene stabilito in base al tempo di recupero dalla tossicità del tessuto o dell'organo normali più sensibili all'azione citotossica dei farmaci. In questo intervallo le cellule tumorali si moltiplicano e il tumore cresce

PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule
- ✓ La citotossicità è proporzionale all'esposizione totale al farmaco

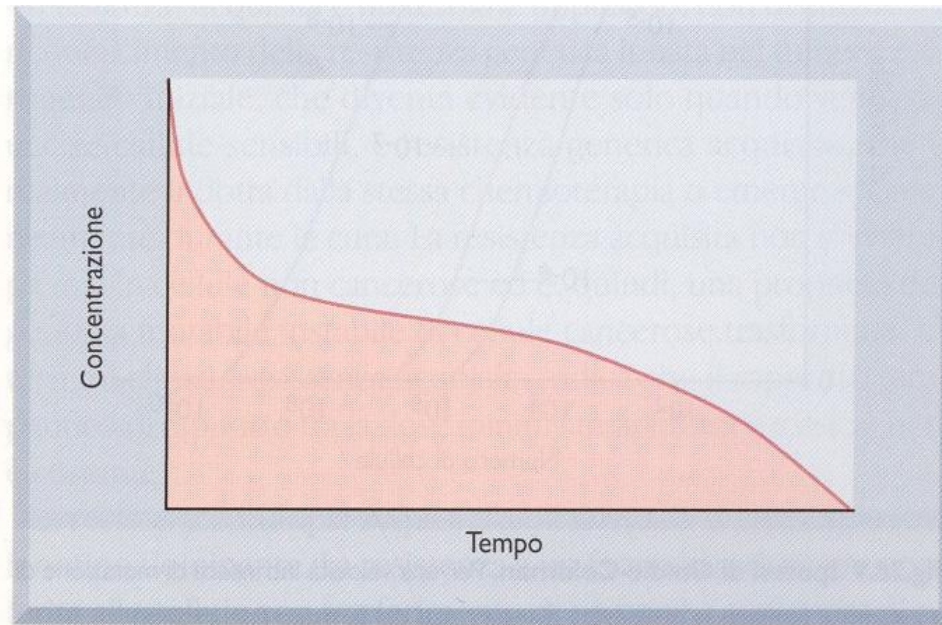
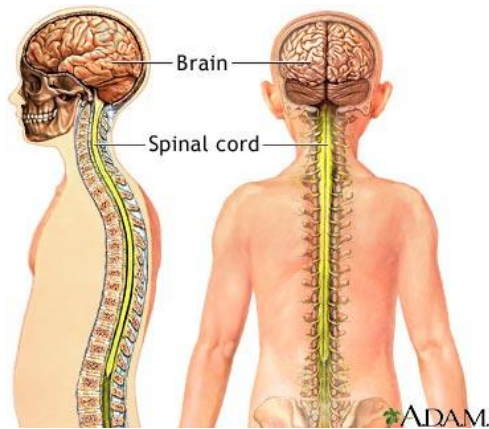
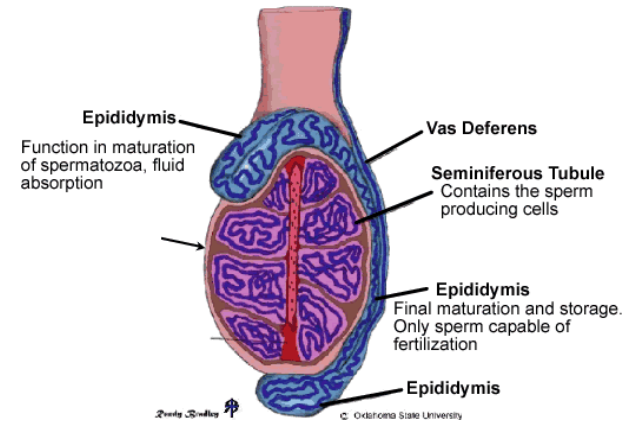


Fig.28.8 La citotossicità è legata all'esposizione totale al farmaco o area sotto la curva (ombreggiata).

SANTUARIO FARMACOCINETICO



SNC



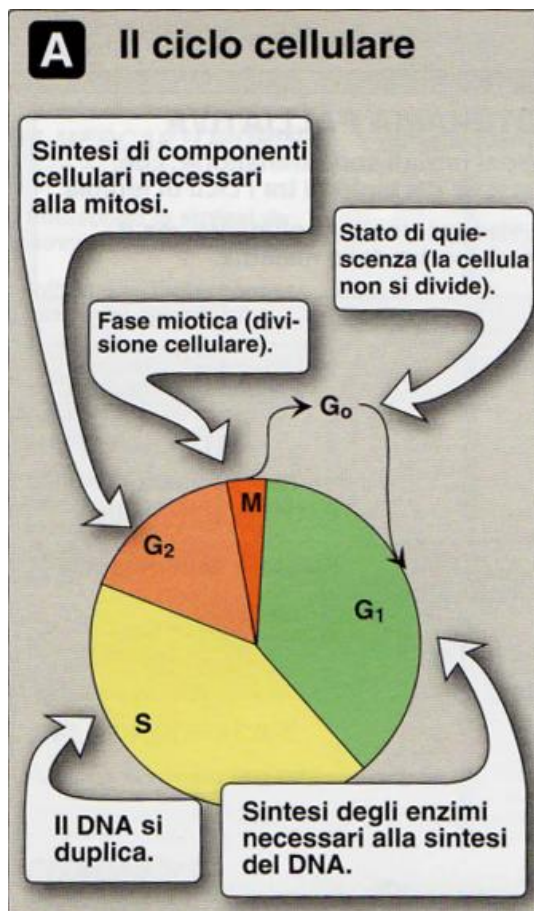
Testicolo

Alcune cellule tumorali trovano un “santuario” in alcuni organi, come il cervello, in cui molti farmaci chemioterapici non riescono a penetrare. Si può rendere necessaria la somministrazione intratecale di farmaci o l’irradiazione dell’asse cerebrospinale.

PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

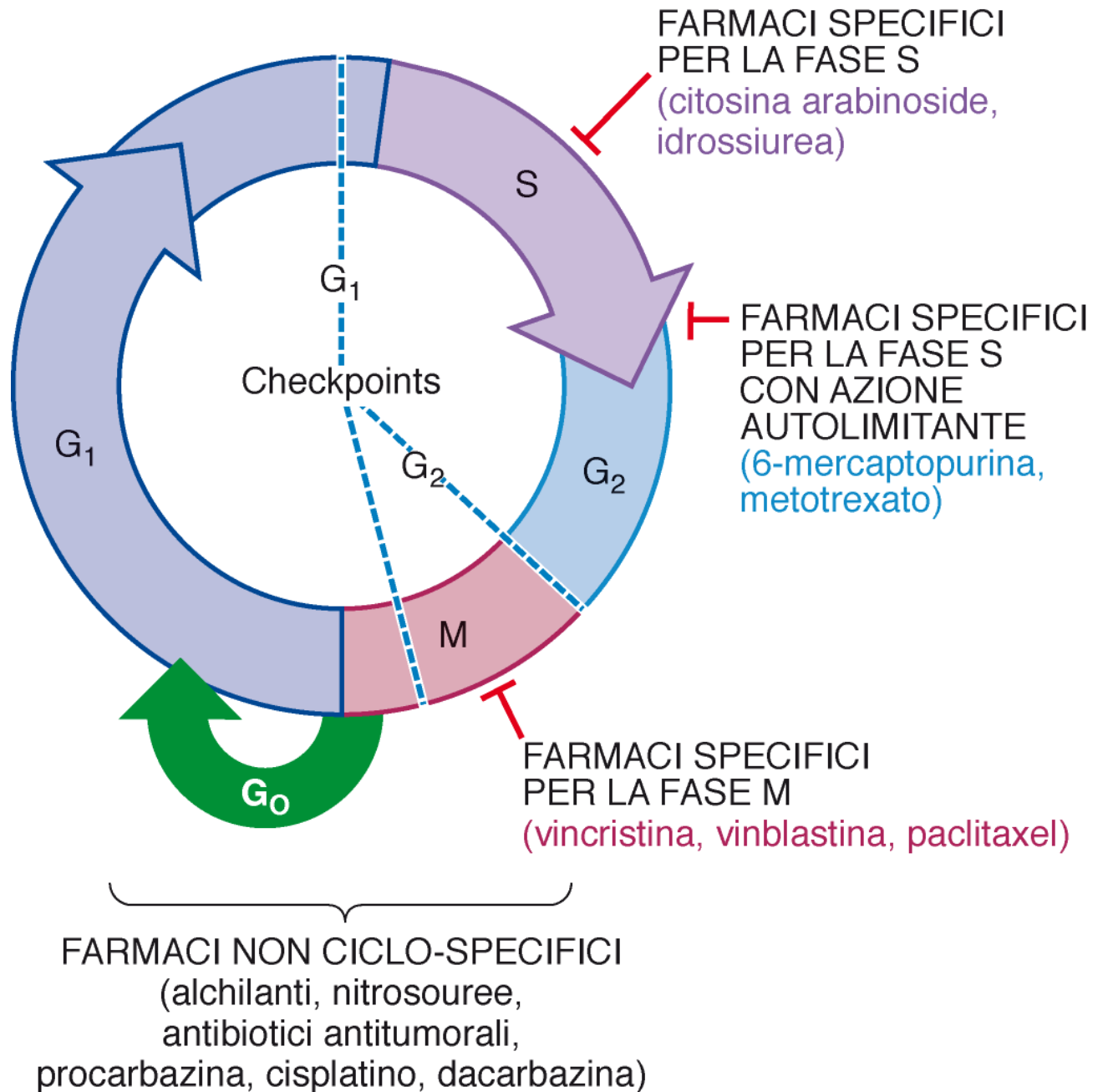
- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule
- ✓ La citotossicità è proporzionale all'esposizione totale al farmaco
- ✓ Le cellule possono manifestare diversa vulnerabilità ai farmaci citotossici a seconda della fase del ciclo cellulare

I **farmaci** che agiscono in modo specifico su una determinata fase vengono definiti “**ciclo cellulari specifici**” (CCS).
Quelli che risultano citotossici in ogni fase del ciclo vengono definiti “**ciclo cellulare non specifici**” (CCNS).



G_0 = resting
S = sintetica (DNA)
 G_2 = preparatoria
M = mitotica
 G_1 = crescita

L'utilizzo combinato di farmaci con specificità per fasi diverse del cc permette di colpire una frazione più ampia di cellule tumorali.



Fasi del ciclo cellulare e chemioterapici antitumorali

Fase del ciclo cellulare

| Farmaco | G1 | S | G2 | M | G1/G0 |
|----------------|----|---|----|---|-------|
| Alchilanti | + | + | + | + | + |
| Cis-platino | + | + | + | + | + |
| Antracicline | + | + | + | + | + |
| Procarbazina | + | + | + | + | + |
| Idrossiurea | + | + | + | + | + |
| Antimetaboliti | | + | | | |
| Vinca,taxolo | | | | + | |

Meccanismo d'azione dei chemioterapici antitumorali

- | | | |
|--|---|---|
| • Alchilanti (ciclofosfamide, clorambucil) |  | • Legame covalente con DNA |
| • Antracicline (doxorubicina, epirubicina,..) |  | • DNA-binding e ROS (radicali liberi tossici) |
| • Antimetaboliti (Metotressato, fluoruracile) |  | • Blocco sintesi basi DNA |
| • Cisplatino |  | • Legame DNA e rottura |
| • Idrossiurea |  | • Inibizione sintesi DNA |
| • Procarbazina |  | • Inibizione sintesi DNA |
| • Vinca, taxolo |  | • Alterazione micro-tubuli fuso mitotico |

PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

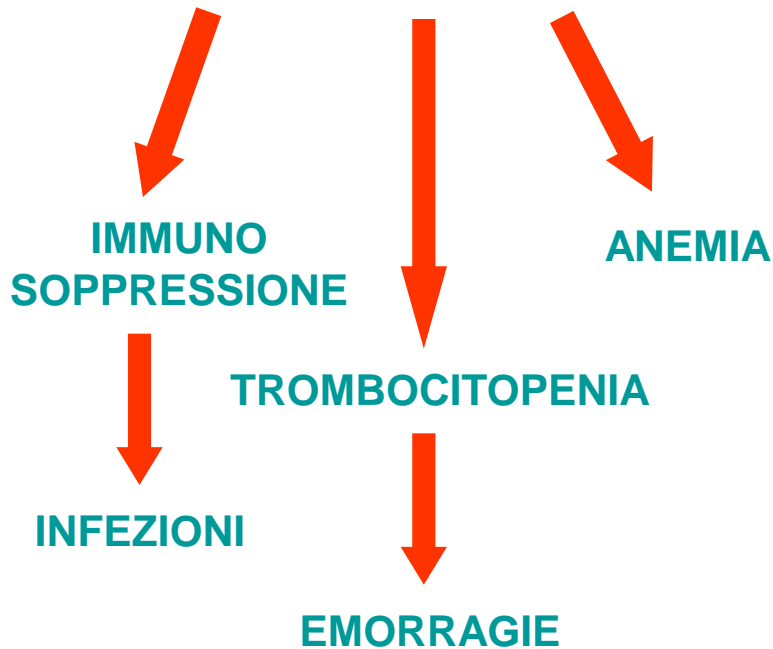
- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule
- ✓ La citotossicità è proporzionale all'esposizione totale al farmaco
- ✓ Le cellule possono manifestare diversa vulnerabilità ai farmaci citotossici a seconda della fase del ciclo cellulare
- ✓ I farmaci citotossici rallentano la progressione delle cellule nel ciclo cellulare

PRINCIPI DI TERAPIA CITOTOSSICA ANTITUMORALE

- ✓ I farmaci uccidono una frazione costante, non un numero costante, di cellule
- ✓ La citotossicità è proporzionale all'esposizione totale al farmaco
- ✓ Le cellule possono manifestare diversa vulnerabilità ai farmaci citotossici a seconda della fase del ciclo cellulare
- ✓ I farmaci citotossici rallentano la progressione delle cellule nel ciclo cellulare
- ✓ La citotossicità dei farmaci non è selettiva verso le cellule tumorali

I farmaci chemioterapici hanno un indice terapeutico molto basso. Gli effetti tossici **COMUNI** alla maggior parte dei chemioterapici antitumorali riguardano i tessuti in attiva proliferazione:

MIDOLLO OSSEO EMOPOIETICO



MUCOSA DEL TRATTO GASTRO-INTESTINALE



Conta di neutrofili $<500/\mu\text{L}$ e di piastrine $<10.000/\mu\text{L}$ comporta un rischio notevole, rispettivamente, di infezioni e di emorragie soprattutto se dura più di 4-7 giorni

I farmaci chemioterapici hanno un indice terapeutico molto basso. Gli effetti tossici **COMUNI** alla maggior parte dei chemioterapici antitumorali riguardano i tessuti in attiva proliferazione:

**CUTE
E
BULBI PILIFERI**



ALOPECIA

CELLULE GERMINALI



AZOOSPERMIA



AMENORREA



(STERILITÀ)

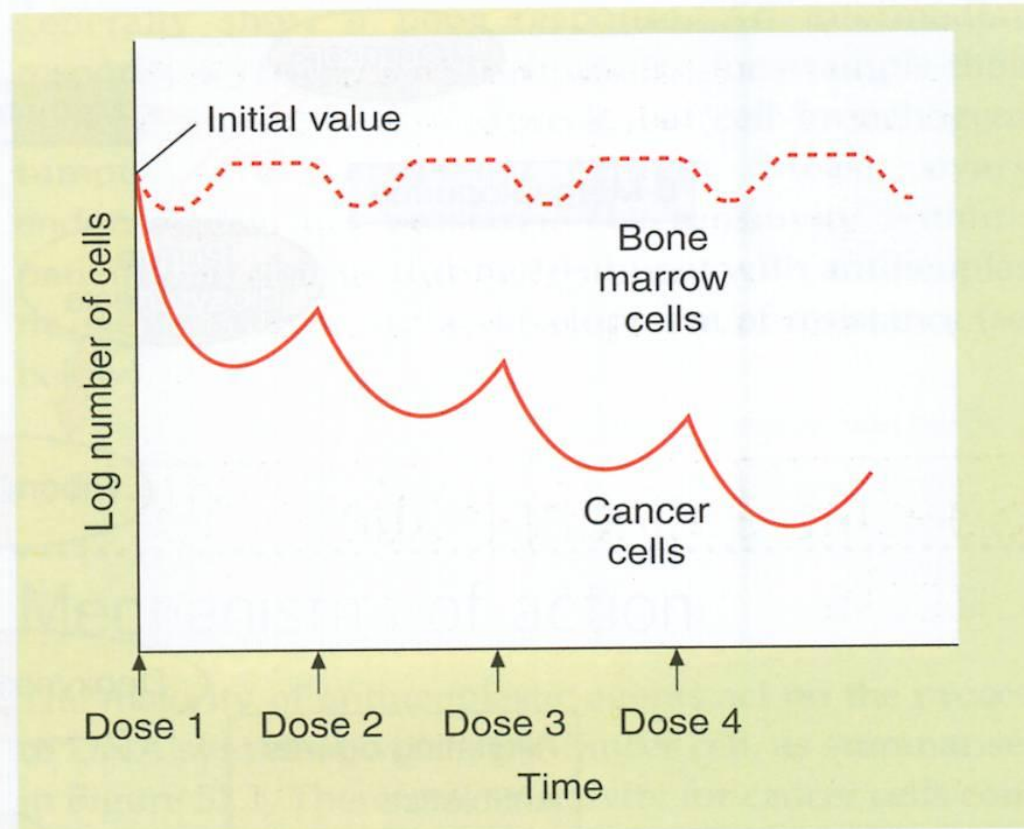


Fig. 52.3

Hypothetical dosing schedule to allow recovery of normal

tissues. The malignant cells show a greater proportional kill because a greater fraction are in division at any time. Theoretically, the response of the malignant cells to dose 2 would be greater than for dose 1 if cell cycles became synchronised and dose 2 was given during the correct phase of the growth cycle. A typical dose interval would be 3–4 weeks. A minimum of 10^9 tumour cells are usually present when tumours are first detectable.

EFFETTI TOSSICI DEI FARMACI ANTINEOPLASTICI

1. Immediati (entro 24-48 ore)

Necrosi da stravasamento, flebite

Nausea e vomito

Eruzione cutanea, anafilassi

Iperuricemia

2. Precoci (entro qualche giorno o settimana)

Leuco- e piastrinopenia

Mucosite (stomatite, diarrea)

Caduta dei capelli → alopecia

Stipsi, ileo paralitico (vinblastina, vincristina)

infiltrati polmonari (methotrexate, bleomicine)

ototossicità (cisplatino)

nefrotossicità (cisplatino, methotrexate)

3. Ritardati (dopo molte settimane o qualche mese)

Anemia

Neurotossicità periferica (vincristina)

Azoospermia, amenorrea (alchilanti)

Fibrosi polmonare (bleomicine, busulfan)

Necrosi miocardica (antracicline)

4. Tardivi (dopo molti mesi o anni)

Sterilità (alchilanti)

Fibrosi epatica (methotrexate)

Encefalopatia (methotrexate)

Leucemia acuta, tumori solidi (alchilanti)

STRATEGIE PER AUMENTARE LA Massima Dose Tollerata

ANTIEMETICI

Antagonisti del recettore 5HT₃ (ONDANSETRON)

Antagonisti dei recettori dopaminergici D₂ (METOCLOPRAMIDE)

(entrambi agiscono sul centro del vomito nel cervello e il secondo come gastrocinetico, favorisce svuotamento gastrico)

Antagonisti del recettore peptidergico sostanzaP NK₁ (APREPITANT)

Agonisti del recettore cannabinoide CB₁ (nabilone, dronabinolo)

OLANZAPINA (antipsicotico, in chemio utilizzato come antiemetico)

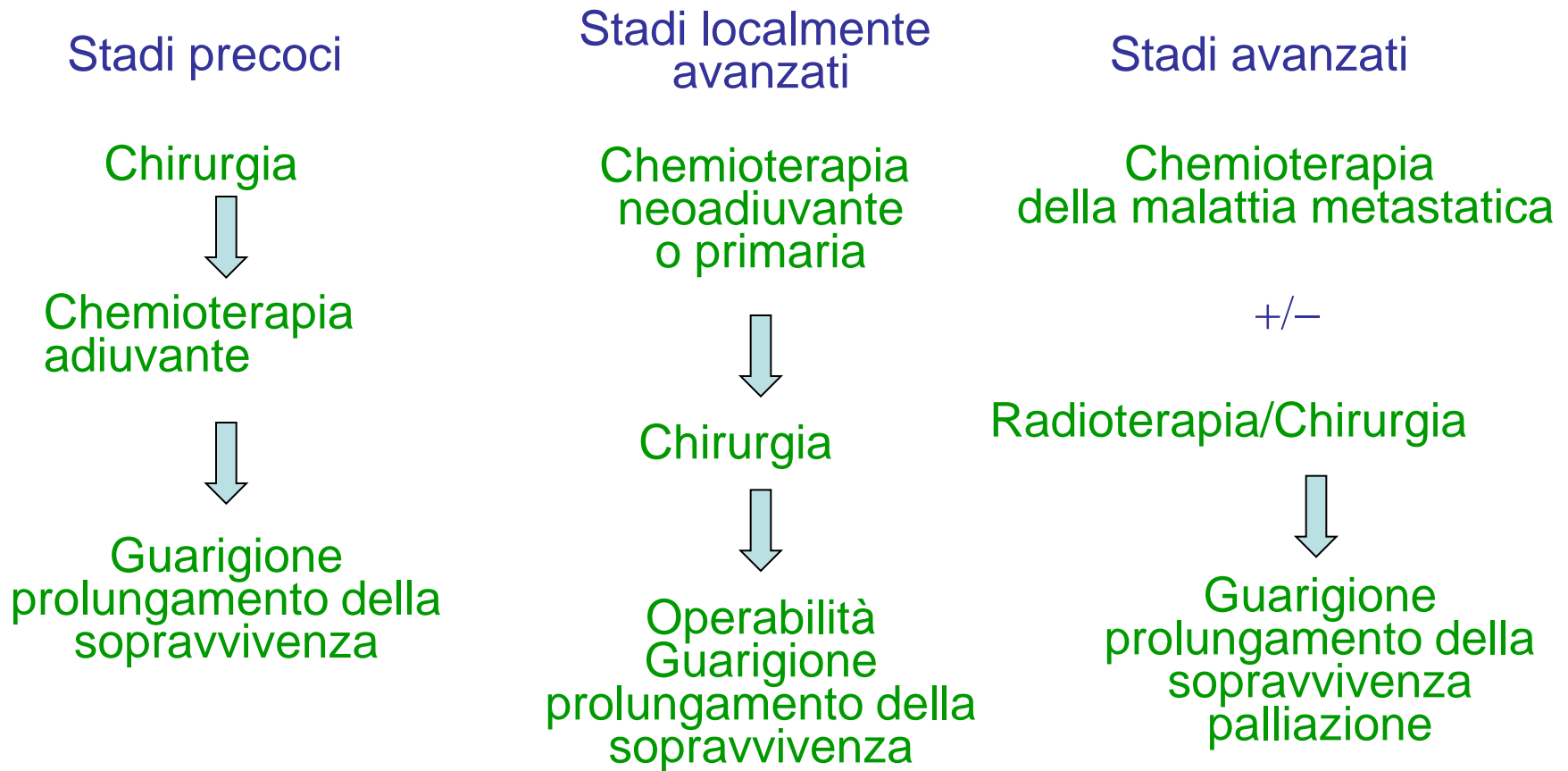
GABAPENTINA (antiepilettico, in chemio utilizzato come antiemetico e contro il dolore neuropatico da chemioterapia).

Ruoli della terapia sistemica

La terapia sistemica può essere:

- Adiuvante o post-chirurgica (carcinoma mammario, sarcoma osteogenico, sarcoma dei tessuti molli, carcinoma del colon-retto): dopo l'intervento per colpire micrometastasi o massa residua.
- Neoadiuvante o Primaria (carcinoma mammario, carcinoma laringeo, carcinoma della vescica, sarcoma dei tessuti molli, carcinoma dell'ano, carcinoma dell'esofago): prima dell'intervento per ridurre la massa.
- Chemioterapia della malattia avanzata (corioncarcinoma, Leucemia linfatica acuta, leucemia mieloide acuta e cronica, linfomi di e non Hodgkin, carcinoma testicolo, ecc): per i tumori non operabili. L'obiettivo più realistico è garantire un periodo libero da ricaduta (relapse-free survival) più lungo possibile.
- Palliativa:

Approcci alla terapia medica dei tumori



La chirurgia è forse il mezzo più efficace di trattare i tumori. Circa il 40% dei pazienti con tumore guariscono in seguito alla chirurgia. Tuttavia alcuni tumori non sono accessibili alla chirurgia.

La rimozione chirurgica del tumore può essere coadiuvata da altri trattamenti

La chemioterapia è

il trattamento di elezione per i tumori disseminati

Cancro che, per loro natura sono già disseminati alla diagnosi (leucemie e linfomi)



Guarire e prolungare la sopravvivenza

Cancro con evidenza clinica di diffusione metastatica



Prolungare la sopravvivenza



Alleviare i sintomi

Cancro che, anche se sembrano localizzati, possono aver sviluppato micrometastasi clinicamente non evidenziate



Eradicare le micrometastasi



Aumentare la percentuale di guarigione

Come si valuta l' efficacia della terapia antitumorale

- Remissione Completa (RC): scomparsa del tumore dopo la terapia. Può comunque ricomparire a distanza di tempo => Disease Free Survival (DFS): tempo che intercorre tra RC e recidiva.
- Remissione parziale (RP): riduzione della massa (50%)
- Progressione di malattia: terapia inefficace, il tumore progredisce
- Malattia stabile: terapia poco efficace, la crescita però si arresta.

RESISTENZA

- La resistenza ai farmaci è uno dei problemi più gravi della chemioterapia antineoplastica.
Molti pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale fin dall'inizio appaiono non responsivi al trattamento, in quanto i loro tumori sono resistenti ai farmaci impiegati. In questi casi in cui si parla di resistenza primaria.
- Altri pazienti, invece, inizialmente rispondono al trattamento, ma successivamente manifestano una recidiva. In questo caso si parla di resistenza acquisita.

Cause della resistenza ai farmaci antitumorali

Farmacologica

- Scarso assorbimento
- Dose inadeguata
- Schema di trattamento errato
- Santuari farmacologici: tessuti scarsamente accessibili al farmaco.

Fisiologica

- Grosso volume tumorale (aree ipossiche o necrotiche con diminuita frazione di crescita e scarsa penetrazione del farmaco)

Cellulare

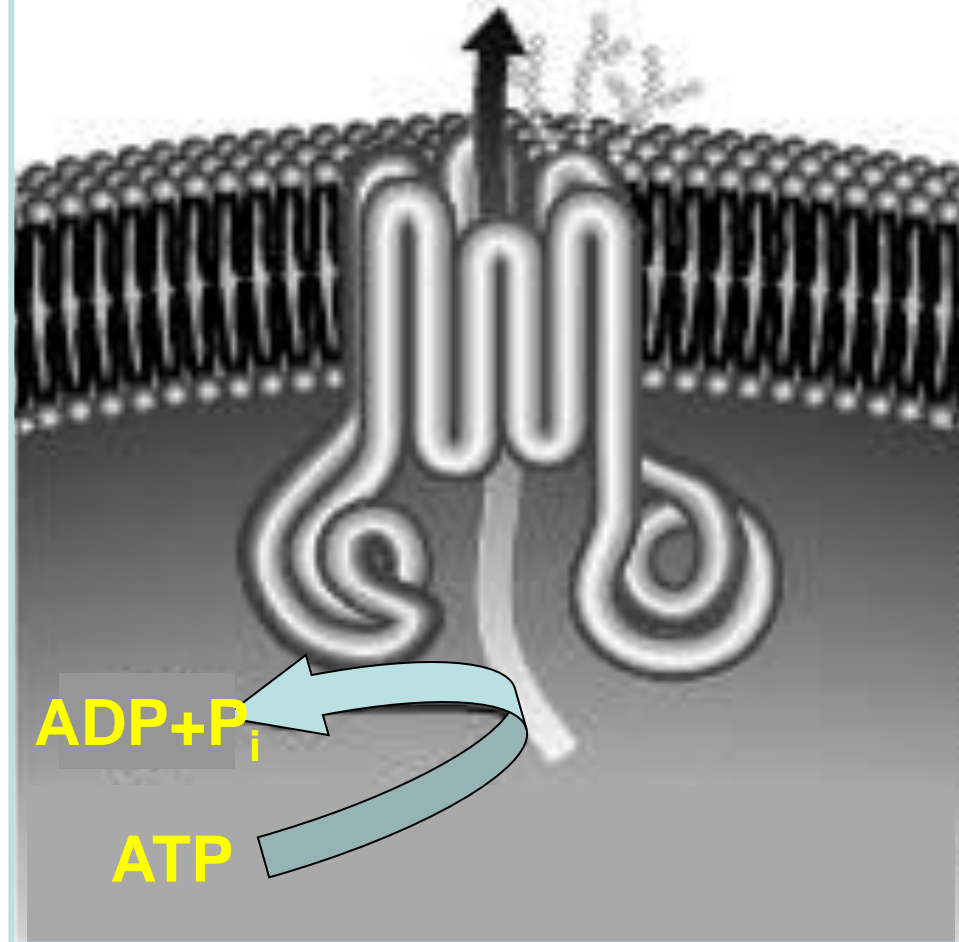
- Intrinseca
- Acquisita – Transitoria
 - Permanente

Meccanismi di resistenza delle cellule tumorali ai più comuni chemioterapici

- Ridotto “uptake” nella cellula del chemioterapico;
- Uso di vie metaboliche alternative e superamento del processo “target”;
- Alterazione dei bersagli del chemioterapico;
- Aumentato metabolismo inattivante del chemioterapico;
- Ridotta formazione di chemioterapici attivi da profarmaci;
- Aumento della rimozione del chemioterapico dalla cellula per aumento della trascrizione di geni (P-glicoproteine).

Glicoproteina *P*

Vincristina, vinblastina,
doxorubicina, bleomicina,
etoposide, altri



I farmaci 'intelligenti'

- I farmaci antitumorali di vecchia generazione erano 'killer' poco specializzati che 'sparavano nel mucchio'.
- Le nuove conoscenze molecolari consentono di **colpire con precisione un determinato bersaglio**.
- Un esempio dei nostri giorni è il Glivec.

Denominazione commerciale di un farmaco prodotto da Novartis, principio attivo è imatinib. Blocca selettivamente la proteina mutata alla base della aggressività di certi tumori (bcr-abl, leucemie).

Esempio di successo della farmacogenomica della medicina di precisione, o personalizzata: il farmaco è stato sviluppato sulla base della conoscenza delle alterazioni genomiche presenti in certe forme e quindi mirato a quelle forme.

Interazioni a livello di legame all'albumina con alcuni farmaci (warfarin), di metabolismo (CYP3A4) con alcuni fitoterapici: Echinacea, ginseng, ginkgo, ma anche alimenti (succo di pompelmo, nocce moscate). Aumento degli effetti tossici del farmaco.

Il DNA e la replicazione cellulare non costituiscono più l'unico possibile bersaglio delle strategie terapeutiche

- la caratterizzazione biologica delle neoplasie
- i diversi compartimenti della cellula tumorale
- le diverse funzioni della cellula tumorale
- il microambiente tumorale

sono il nuovo bersaglio di terapie sempre più mirate

Terapie mirate: inibitori delle tirosinchinasi, anticorpi monoclonali e citochine

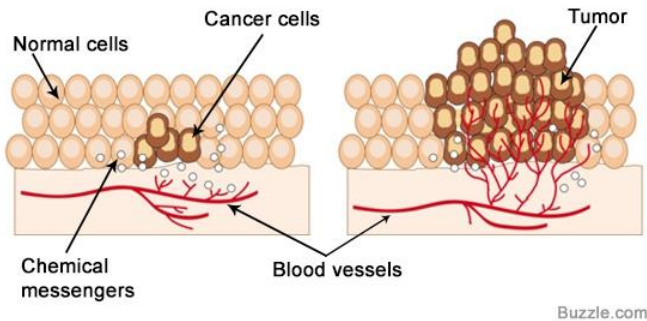
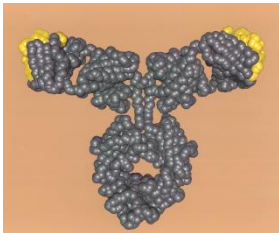
- Nuove molecole (già in uso clinico e/o in sperimentazione fase II-III): bloccano vie di proliferazione aberranti specifiche per tipi differenti di tumori (anticorpi monoclonali anti-recettori di crescita e antigeni di superficie, inibitori specifici per le tirosinchinasi-enzimi molto coinvolti nella proliferazione cellulare) o inibiscono l'angiogenesi (formazione di nuovi vasi sanguinei che assicurano l'apporto nutrizionale alla massa tumorale)

Inibitori delle tirosinchinasi

- Imatinib (Glivec), dasatinib
- Usati nelle leucemie mieloide cronica
- Attivi contro la chinasi BCR-ABL, chinasi aberrante sempre attiva.
- Somministrati per os, metabolizzati via CYP3A4
- Effetti collaterali: nausea, vomito, diarrea, ritenzione di liquidi ed edema.

I FARMACI “INTELLIGENTI”

Avastin© (**Bevacizumab**): è la prima terapia anti-angiogenica approvata per la terapia del carcinoma del colon



- Bevacizumab è il primo anticorpo monoclonale in grado di inibire la proteina VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), uno dei mediatori chiave dell'angiogenesi, il meccanismo che consente al tumore di crescere e diffondersi nell'organismo.
- Anticorpo umanizzato, somministrato per via endovenosa.
- Usato nel cancro del colon, mammella, rene.
- Effetti collaterali: danno vascolare e tromboembolismo arterioso.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 3, 2004

VOL. 350 NO. 23

Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer

Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D., Thomas Cartwright, M.D., John Hainsworth, M.D., William Heim, M.D., Jordan Berlin, M.D., Ari Baron, M.D., Susan Griffing, B.S., Eric Holmgren, Ph.D., Napoleone Ferrara, M.D., Gwen Fyfe, M.D., Beth Rogers, B.S., Robert Ross, M.D., and Fairouz Kabbinavar, M.D.

CONCLUSIONS

The addition of bevacizumab to fluorouracil-based combination chemotherapy results in statistically significant and clinically meaningful improvement in survival among patients with metastatic colorectal cancer.

Anticorpi anti-recettori dei fattori di crescita (EGFR)

- Cetuximab (Erbitux)
 - Trattamento del carcinoma del colon retto, polmonare.
- Trattamento del cancro metastatico EGFR-positivo
- Somministrato per infusione e.v.
 - Effetti collaterali: eritema, prurito.

Immunoterapia cellulare

Si basa sull'utilizzo di antigeni tumorali da utilizzare per indurre una reazione immunitaria da parte dell'organismo. Principio simile a quello vaccinale, con la differenza che il trattamento si fa in seguito all'esordio della malattia e non preventivamente (vaccino terapeutico anziché preventivo).

Es: Provenge. Principio attivi Sipuleucel-T

Le cellule del sistema immunitario del paziente vengono isolate ed incubate con un antigene presente nel 95% dei casi di cancro prostatico (PAP). Si realizza una risposta immunitaria in vitro. Le cellule «attivate» vengono reinfuse nel paziente. Le cellule daranno atto ad una risposta immunitaria contro le cellule tumorali.

CAR-T: La tecnica, recentemente approvata da EMA (2018) consiste nell'isolare i globuli bianchi del paziente, selezionare i linfociti T e inserire al loro interno (tramite un vettore virale reso inattivo) il frammento di Dna che reca le informazioni per produrre la proteina ibrida CAR (chimeric antigen receptor), in modo che i linfociti T comincino a esprimerla sulla loro superficie. A quel punto, le cellule T ingegnerizzate, trasformate in un farmaco vivente personalizzato e potenzialmente in grado di riconoscere e attivarsi contro il tumore, vengono moltiplicate e reinfuse nel paziente. Registrazione per leucemia linfoblastica acuta.