

Attualità

NOVITÀ IN ONCOLOGIA.

DALLA CHEMIOTERAPIA AI FARMACI BIOLOGICI E ALL'IMMUNOTERAPIA E OLTRE

Elena Maccaroni

Clinica Oncologica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Per la lotta contro i tumori al momento sono disponibili le seguenti opzioni terapeutiche: la chemioterapia, i farmaci a bersaglio molecolare o "Target therapy" e l'immunoterapia. Per il futuro sono attualmente in corso di studio l'associazione fra immunoterapia e chemioterapia e l'associazione fra immunoterapia e la Target therapy.



Introduzione

Esistono diverse forme di prevenzione per evitare lo sviluppo di tumori [1, 2]:

- la "prevenzione primaria", che è l'adozione di comportamenti e stili di vita in grado di evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo della neoplasia (attività fisica, abolizione del fumo e alimentazione corretta, ecc);
- la "prevenzione secondaria" che è la diagnosi tempestiva di una patologia, che permette di intervenire precocemente sulla stessa, senza evitare o ridurre la probabilità di una sua comparsa (screening oncologico, come ad esempio la ricerca del sangue occulto nelle feci per la prevenzione delle neoplasie del colon-retto (SOF), il PAP-test per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, e la mammografia per la prevenzione delle neoplasie mammarie);
- la "prevenzione terziaria" che è il follow-up (sorveglianza) del paziente guarito al fine di diagnosticare precocemente una recidiva di malattia e gestire gli eventuali effetti collaterali a lungo termine del trattamento a cui il paziente è stato sottoposto (follow-up oncologico).

Qualora la neoplasia sia già insorta, il “trattamento” ha come obiettivo quello di cronicizzare la malattia allo scopo di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti. L’evoluzione nel corso degli anni del trattamento delle neoplasie avanzate è riportato in Tab. 1 ed è utile ricordare che ogni tipo di trattamento ha un impatto differente sulla sopravvivenza dei pazienti:

Tab. 1 - Evoluzione nel corso degli anni del trattamento delle neoplasie avanzate

Anni 70	Chirurgia e Radioterapia
Anni 80	Chemioterapia
Anni 90	Chemioterapia combinata
Anni 2000	Terapia a bersaglio molecolare e Terapia a bersaglio in associazione a Chemioterapia
Anni 2010 ad oggi	Terapia a bersaglio molecolare di seconda generazione insieme a Immunoterapia

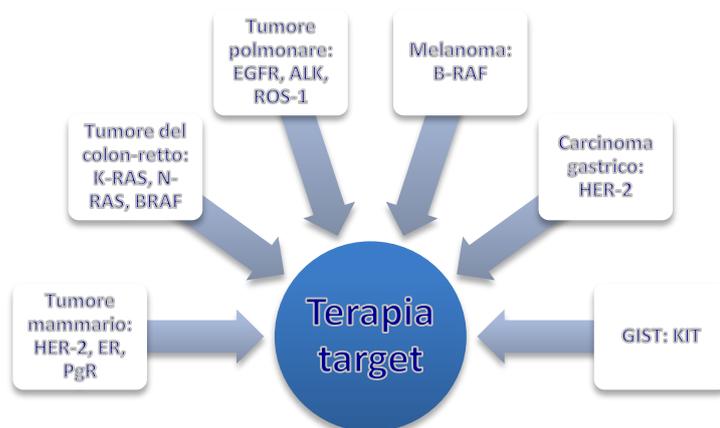
In caso di malattia localizzata il trattamento di scelta è rappresentato dall’intervento chirurgico, cui può essere associata la radioterapia o la chemioterapia per ridurre il rischio di recidiva di malattia. In caso di neoplasia in fase avanzata o metastatica l’obiettivo è cronicizzare la malattia ed aumentare la sopravvivenza. Le armi che abbiamo attualmente a disposizione sono le seguenti: chemioterapia, target therapy, immunoterapia e combinazioni di queste terapie. In questa nota saranno fatti dei cenni relativamente a queste armi avanzate contro il tumori.

Le diverse armi attualmente disponibile contro i tumori

La chemioterapia [3-9] è l’insieme di farmaci che agiscono sui meccanismi di replicazione cellulare bloccandone il ciclo cellulare; questi farmaci hanno un’azione citotossica capace di arrestare la proliferazione cellulare, tuttavia sono farmaci poco specifici, che colpiscono anche cellule sane in attiva replicazione, associandosi potenzialmente ad una tossicità a volte anche importante. Alcuni farmaci chemioterapici sono *non fase-specifici* e colpiscono tutte le cellule, sia che esse si trovino in una fase del ciclo cellulare che in fase G0 (fase di quiescenza). Tra di essi si trovano antibiotici antitumorali (e le radiazioni) e farmaci *fase-specifici* che bloccano la cellula in una fase particolare del suo ciclo cellulare e sono: antimetaboliti, alcaloidi della Vinca ed epipodofillotossine. Altri farmaci sono *ciclo-specifici* ed aggrediscono la cellula in qualsiasi fase attiva del ciclo cellulare, mentre non agiscono quando questa si trova in riposo, cioè in fase G0 e sono: alchilanti, nitrosuree, dialchitriazeni, bleomicina, derivati del platino. La chemioterapia è il trattamento di scelta per molte neoplasie, ma provoca anche diverse tossicità come: cardiotoxicità acuta, tossicità ematologica, mucosite orale, tossicità neurologica, tossicità gastrointestinale, alopecia ed altri effetti avversi (astenia, renale, cistiti, fibrosi polmonare, sterilità e altre neoplasie).

Con il termine terapie target o “target therapy” si intende invece un tipo di terapia farmacologica per la cura dei tumori indirizzata a contrastare i meccanismi specifici del processo di carcinogenesi dei singoli tumori. Tra le più utilizzate target therapy ritroviamo sicuramente i farmaci antiangiogenetici che hanno come bersaglio il blocco del processo di formazione di vasi sanguigni che portano nutrimento al tumore. Questo pathway è comune a moltissime neoplasie, pertanto questa classe di farmaci è ampiamente impiegata nel trattamento di numerose neoplasie, come ad esempio i tumori del colon-retto, del rene, della mammella e dell’ovaio. I bersagli dei farmaci antiangiogenetici sono molecole coinvolte nei processi di formazione della vascolarizzazione della neoplasia fondamentali allo sviluppo del tumore stesso. Nel caso dei farmaci antiangiogenetici il bersaglio molecolare non è un fattore predittivo di risposta al trattamento, pertanto la sua individuazione non è necessaria per l’indicazione a tale trattamento antiangiogenico.

Esistono poi alcune target therapy il cui bersaglio molecolare è un fattore predittivo di risposta al trattamento, pertanto la sua individuazione è necessaria per l'indicazione a tale trattamento (come ad esempio la valutazione di EGFR nelle neoplasie polmonari). In alcuni casi invece ad essere fondamentale è il fattore predittivo negativo di risposta, ovvero un fattore di resistenza al farmaco. Questo ha portato alla sempre maggiore necessità di: maggiore quantità di tessuto da analizzare; avere centri di eccellenza qualificati nell'esecuzione di valutazioni biomolecolari complesse. La terapia a bersaglio biomolecolare ha i seguenti vantaggi: un'azione selettiva, una minore tossicità sistemica, elevate risposte in subset selezionati di pazienti ed una somministrazione che spesso può essere orale (piccole molecole, non anticorpi monoclonali). Con le terapie "target oriented" esiste un target per molte neoplasie: tumore mammario, tumore del colon retto, tumore polmonare, melanoma, carcinoma gastrico, ecc. Quando è possibile inseguire il target, ciò dà un vantaggio rispetto alla chemioterapia, grazie alle buone probabilità di risposta al trattamento e alla minore tossicità del trattamento. Un serio problema dei farmaci a bersaglio molecolare è che spesso funzionano bene all'inizio del trattamento, ma nel tempo il tumore sviluppa meccanismi cellulari di resistenza, per eludere gli attacchi del farmaco e riprendere la sua crescita incontrollata. La "target therapy", che inizialmente poteva sembrare la pillola magica per il trattamento delle neoplasie, dà però un vantaggio solo temporaneo rispetto alla chemioterapia, in quanto le cellule tumorali sono in grado di sviluppare meccanismi di resistenza ai farmaci a bersaglio molecolare.



L'immuno-oncologia "è la nuova arma contro il tumore, rinforza le difese dell'organismo per sconfiggere la malattia" (ASCO 2015) [10]. Ci si chiede: perché le persone sviluppano il cancro nonostante ci sia il sistema immunitario a proteggerci? Se il sistema immunitario è tanto potente, perché le persone sviluppano il cancro? Il tumore è in grado di simulare il tessuto normale, nascondersi nel microambiente e compromettere il sistema immunitario della persona. Il tumore durante la sua progressione sviluppa infatti dei meccanismi di "escape", capaci di eludere e inibire il sistema immunitario attivato contro il tumore stesso. Uno di questi meccanismi è l'attivazione del pathway PD-1/PD-L1. I farmaci immunoterapici [11-13] ad oggi a disposizione nella pratica clinica vanno ad inibire selettivamente questo pathway. Si tratta di anticorpi monoclonali diretti verso PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) o verso il PD-L1, ligando espresso dalle cellule tumorali (atezolizumab). I farmaci immunoterapici hanno ottenuto risultati estremamente importanti e sono attualmente utilizzati nel trattamento di alcuni tumori come il tumore del polmone, il melanoma e il carcinoma renale. Tuttavia anche i farmaci immunoterapici hanno una tossicità di classe, ovvero tossicità immunocorrelate, che possono colpire qualsiasi apparato (colite, polmonite, epatite, rash cutaneo, endocrinopatie

immunocorrelate), per cui è fondamentale l'approccio multidisciplinare con tutte le figure mediche necessarie per una corretta gestione delle tossicità.

Gli scenari futuri consisteranno nel migliorare la selezione del paziente; individuare fattori predittivi di risposta; individuare le caratteristiche dei pazienti lungo-sopravvissuti; individuare precoci fattori di risposta/progressione al trattamento immunoterapico; individuare fattori predittivi di tossicità e migliorarne la gestione; individuare nuove strategie terapeutiche. Occorre per il futuro mettere a punto nuovi target molecolari di riattivazione del sistema immunitario, definire nuove sequenze terapeutiche, terapie di combinazione con terapie tradizionali realizzando le seguenti strategie: associazione di immunoterapia e chemioterapia; associazione immunoterapia e target therapy; associazione immunoterapia e radioterapia [14].

Bibliografia

- [1] http://www.ospedaliriuniti.marche.it/portale/index.php?id_sezione=387
- [2] http://www.ospedaliriuniti.marche.it/portale/index.php?id_sezione=132&id_doc=303&sottosezione=46
- [3] J.R. Brahmer *et al.*, *J Clin Oncol.*, 2018, **36**(17), 1714.
- [4] F.A. Shepherd *et al.*, *J Clin Oncol.*, 2000, **18**, 2095.
- [5] F.V. Fossella *et al.*, *J Clin Oncol.*, 2000, **18**, 2354.
- [6] G.N. Hanna *et al.*, *J Clin Oncol.*, 2004, **22**(9), 1589.
- [7] G. Scagliotti *et al.*, *Oncologist.*, 2009, **14**(3), 253.
- [8] F.A. Shepherd *et al.*, *N Engl J Med.*, 2005, **353**(2), 123.
- [9] S.L. Wojtowicz-Praga, L. Leon *Ann Oncol.*, 2012, **23**(suppl 9), 1277P
- [10] <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/2015-asco-annual-meeting-press-program-highlight-advances>
- [11] R.J. Motzer *et al.*, *N Engl J Med*, 2015, **373**, 1803.
- [12] M.R. Reck *et al.*, *N Engl J Med*, 2016, **375**, 1823.
- [13] C. Robert, *N Engl J Med*, 2015, **372**, 2521.
- [14] http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/AIOM-Servizi/slide/20180712RM_22_diMaio.pdf