Le terapie farmacologiche per i tumori cerebrali

Giovedì 16 novembre 2023 Centro Eventi Cadempino
Tumori cerebrali: sintomi – trattamenti – ripercussioni

Dr.ssa med. Barbara Muoio, IOSI EOC
Referente oncologia medica per la Neuro-Oncologia

Ente Ospedaliero Cantonale

IOSI Istituto Oncologico Svizzera Italiana

lega contro il cancro

GIOTI Gruppo Interesse Oncologia Ticino

EANO EUROPEAN ASSOCIATION OF NEURO-ONCOLOGY

Introduzione – Tumori cerebrali

I tumori cerebrali possono essere classificati, in generale, in due grandi gruppi:

1) **Tumori primitivi** (incidenza da 7 casi/100000/anno a 19 casi/100000/anno – USA)

2) **Metastasi cerebrali** (200000 nuove diagnosi per anno - USA)

In generale, i tumori primitivi nascono dalle cellule che compongono il cervello (cellule gliali, neuroni) e dalle cellule che compongono le guaine di rivestimento del cervello (meningi), mentre le metastasi cerebrali rappresentano la localizzazione intracranica di tumori primitivi di un'altra sede.

Introduzione – Tumori cerebrali

La sintomatologia è abbastanza simile sia per i tumori primitivi che per le metastasi cerebrali.

- alterazione delle capacità mentali, delle capacità di concentrazione
- atassia
- cefalea
- nausea e/o vomito episodico
- debolezza muscolare
- disturbi della deambulazione

Sintomi più specifici :

- insorgenza di crisi epilettiche (specialmente in età adulta)
- disturbi della vista
- disturbi del linguaggio (afasie)
- disturbi motori (emiparesi etc.) o disturbi focali della sensibilità

www.oggiscienza.it

DAL PIÙ LIEVE AL PIÙ FATALE

I — Tumori a crescita lenta, benigni, associati a lunga soravvivenza (Astrocitoma pilocitico)

II — Tumori a crescita relativamente lenta, maligni o non maligni. Possono recidivare (Astrocitoma diffuso)

III — Tumori maligni con alta possibilità di recidiva in un grado IV (Astrocitoma anaplastico)

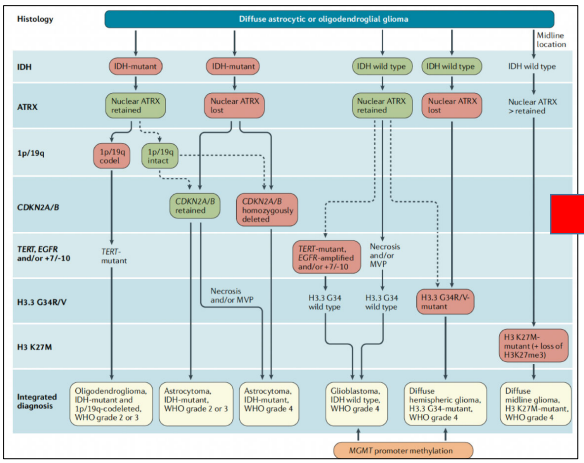
IV — Tumori a crescita rapida: maligni e molto aggressivi (Glioblastoma)

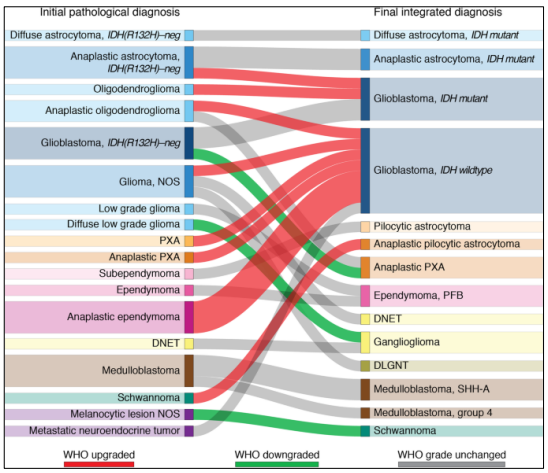
La gradazione dei tumori del sistema nervoso centrale secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità: "progressività di comportamento"

Fonte dati: Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System
Infografica: Sara Stulle

www.oggiscienza.it

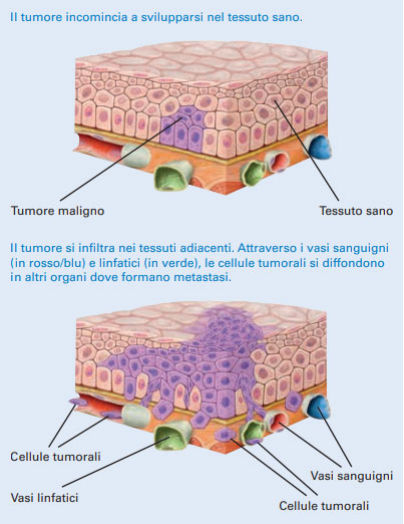
Classificazione dei tumori cerebrali





Capper D. et el. Nature 2018
Karimi S. et al. Clin Epigenet 2019
Weller M. et al. Nat Rev Clin Oncol 2021

Principi della terapia farmacologica



I tessuti sono costituiti da milioni di cellule.

Le cellule contengono un nucleo che racchiude il piano di costruzione dell'essere vivente: il patrimonio genetico (genoma) con i suoi cromosomi e geni; esso è composto dal DNA (acido desossiribonucleico), il materiale portatore del messaggio genetico.

Il patrimonio genetico può subire dei danni se, durante il processo di divisione cellulare, si verificano degli errori che normalmente le cellule sono in grado di riconoscere e riparare oppure di programmare la propria morte.

Tuttavia, può accadere che tali meccanismi falliscano e che le cellule danneggiate (mutate) riescano a moltiplicarsi liberamente. Tali cellule proliferano in modo incontrollato e si accumulano fino a formare un nodulo, un tumore.

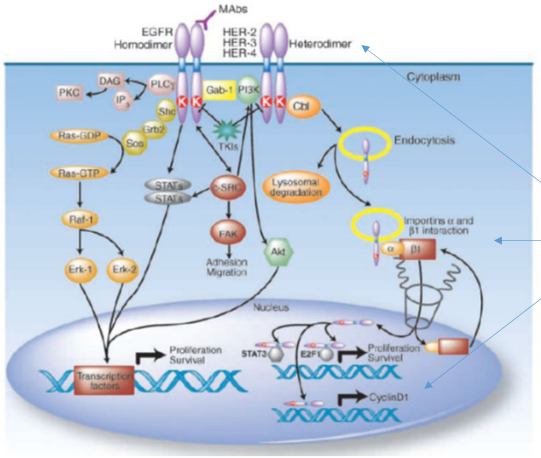
Modificato da Lega contro il cancro

Principi della terapia farmacologica

Le terapie oncologiche hanno in comune per tutti i tumori di:

- Agire sul processo di divisione cellulare
- Bloccare le diverse fasi ordinate della divisione cellulare
- Impedire al tumore di crescere

Principi della terapia farmacologica



Le terapie farmacologiche agiscono sulle molecole importanti per la crescita della cellula

- Recettori di superficie
- Proteine di segnale intracellulari
- DNA

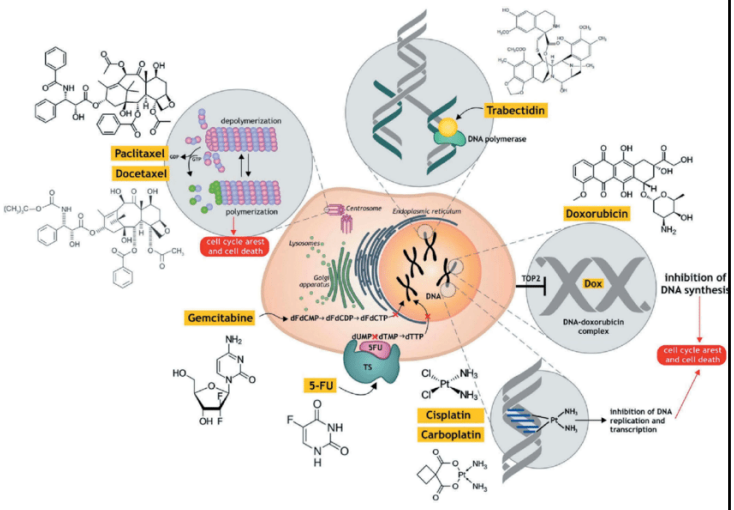
Cortesia di Dr.ssa Vittoria Espeli

Tipi di terapie farmacologiche

- Chemioterapie
- Terapie a bersaglio molecolare e anticorpi
- Inibitori dei checkpoint immunitari
- Immunoterapia adottiva antitumorale (Vaccini e CAR-T)

Chemioterapie

- Farmaci che danneggiano il DNA
- Farmaci che inibiscono la sintesi e l'integrità del DNA
- Farmaci che inibiscono la mitosi



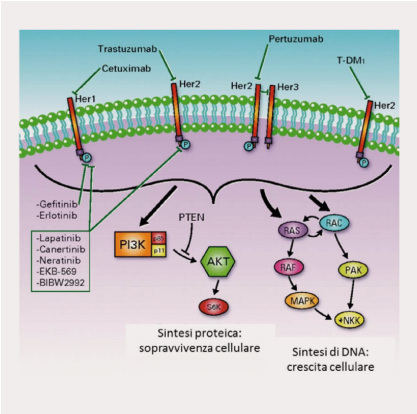
Larionova, Irina et al. (2019). Interaction of tumor-associated macrophages and cancer chemotherapy. OncoImmunology.

Chemioterapie

- **Temozolomide, compresse**: agente alchilante, analogo della dacarbazina.
- **Lomustine (CCNU), compresse**: agente alchilante, famiglia nitrosouree.
- **PCV (procarbazina - compresse, CCNU - compresse e vincristina - infusione).**
- **Carboplatino, infusione**: agente alchilante, derivato del platino.

Terapie a bersaglio molecolare e anticorpi

Interferiscono con specifiche molecole necessarie per la crescita cellulare



Anticorpi monoclonali: riconoscono i recettori sulla superficie della cellula

Terapie a bersaglio molecolare:
piccole molecole che agiscono all'interno della cellula

Tarantini, Luigi & Foglietta et al. (2013). Cardioncologia 2013

Terapie a bersaglio molecolare e anticorpi

- **Bevacizumab – infusione, anticorpo anti-VEGF**

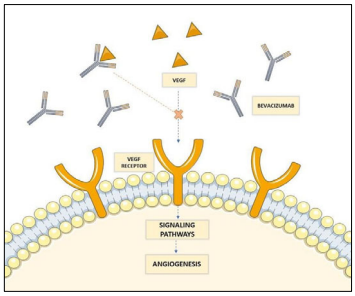
Funzione di riconoscere determinate proteine (recettori) presenti sulla superficie di alcune cellule tumorali. Quando l'anticorpo monoclonale riconosce la presenza del recettore sulla superficie della cellula tumorale, vi si aggancia (come una chiave che s'inserisce nella serratura: ogni chiave può infilarsi in una sola serratura).

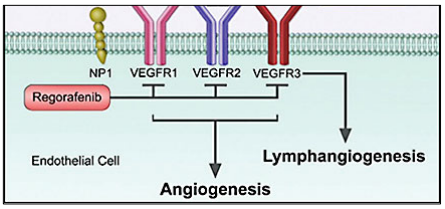
- **Regorafenib - compresse, inibitore multi-chinasi**

Inibisce i segnali all'interno delle cellule neoplastiche, bloccando una serie di reazioni chimiche che sono alla base della crescita e riproduzione delle cellule.

- **Dabrafenib/Trametinib – compresse, terapia a bersaglio molecolare**

Mutazione di BRAFV600E (3% glioblastomi)

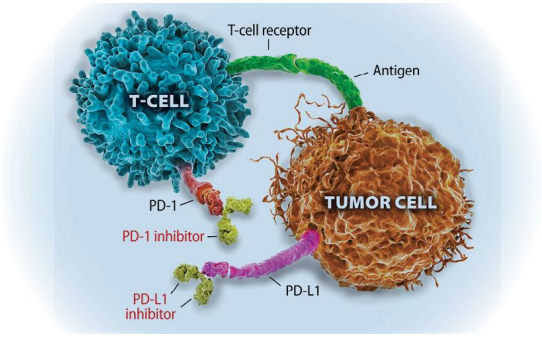




Inibitori dei checkpoint immunitari

CELLULA CHE RICONOSCE LE MOLECOLE PRODOTTE DAL TUMORE

MOLECOLE PRODOTTE DAL TUMORE



STIMOLAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

ATTIVAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

TUMORE

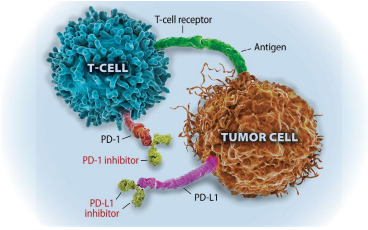
IMMUNOTERAPICO

https://www.upstate.edu/whatsup/2023/100523-up-close-how-immune.php

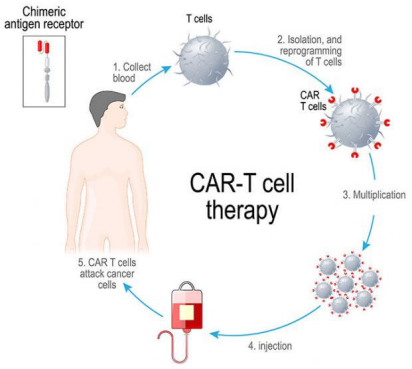
Inibitori dei checkpoint immunitari

Pembrolizumab/Ipilimumab/Nivolumab - infusione

In casi di glioblastomi selezionati (idealmente nell'ambito di studi clinici). Ad esempio tumori classificati come «instabili» sul profilo genetico, oppure paziente che presentano mismatch repair (MMR) deficiency, vale a dire con molte mutazioni del DNA, che sembrano rispondere meglio all'immunoterapia.



Immunoterapia adottiva antitumorale



Si iniettano una volta perché continuano a moltiplicarsi nel corpo con un effetto immunitario persistente

Le cellule T del sistema immunitario del paziente vengono modificate geneticamente

Viene inserito artificialmente un gene nella cellula T

Le cellule sono moltiplicate in laboratorio

Le cellule T modificate riconoscono il tumore e lo bloccano

https://cancer.dartmouth.edu/blood-marrow/car-t-cell-therapy

Immunoterapia adottiva antitumorale

Vaccini *(Terapia sperimentale in ambito di studi clinici)*

Vaccino creato per ogni singolo paziente isolando specifiche cellule immunitarie, note come cellule dendritiche, che presentano «gli invasori» ad altre cellule immunitarie in modo che possano essere distrutti.

Una volta rimosse dal corpo, le cellule dendritiche vengono mescolate con i marcatori (antigeni) del tumore del paziente. Il vaccino viene iniettato nuovamente nel paziente, condivide queste informazioni con il sistema immunitario, che attacca il tumore.

Terapie sperimentali

- **Vaccini** (cellule dendritiche)
- **Inibitori di IDH**: ad esempio Vorasidenib e ivosidenib (gliomi basso grado IDH mutati)
- **Terapie a bersaglio molecolare su specifiche mutazioni**
- **CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell therapies):** ingegnerizzazione genetica dei linfociti T in maniera tale da potenziarli per combattere i tumori.

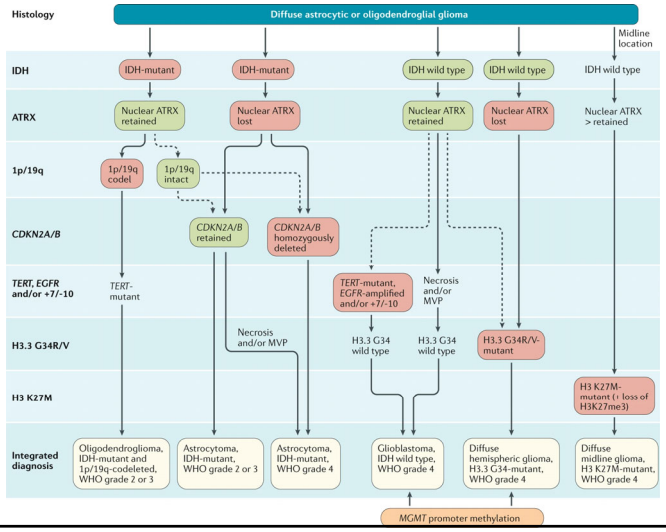
Tipi di terapie farmacologiche per i tumori cerebrali

Dipende dal tipo di tumore:

- Glioblastoma
- Glioma a basso grado
- Tumori rari

Tipi di terapie farmacologiche per i tumori cerebrali

Dipende dalla genetica della cellula tumorale:



Tipi di terapie farmacologiche per i tumori cerebrali

Dipende dal paziente:

- Stato generale del paziente
- Volontà del paziente

Grazie mille dell’attenzione