

Panoramica sul trattamento oncologico

Di [Robert Peter Gale](#), MD, PhD, Imperial College London Ultima modifica dei contenuti set 2020

La cura del cancro richiede l'eliminazione di tutte le cellule in grado di provocare la recidiva del cancro nella vita di una persona. Le principali modalità di trattamento sono

- La [chirurgia](#) (per la malattia locale e loco-regionale)
- La [terapia radiante](#) (per la malattia locale e loco-regionale)
- [Terapia tumorale sistemica](#) (per la malattia sistemica)

Le modalità di cancro sistemico comprendono

- L'ormonoterapia (per i tumori selezionati, p. es., della prostata, della mammella, dell'endometrio)
- L'[immunoterapia](#) inclusi gli anticorpi monoclonali, gli interferoni, i modificatori della risposta biologica, i vaccini tumorali, e le terapie cellulari (per molti tipi diversi di cancro)
- Farmaci differenzianti come i retinoidi (per [leucemia promielocitica acuta](#)) e gli inibitori della isocitrato deidrogenasi-2 (IDH2) (per [leucemia mieloide acuta](#))
- La terapia farmacologica mirata e basata sulla crescente conoscenza della biologia cellulare, molecolare e genomica (p. es., l'imatinib per la [leucemia mieloide cronica](#))

Spesso, le modalità sono combinate per creare un programma di trattamento che sia appropriato per il paziente, basato sulle caratteristiche del paziente e del tumore così come sulle preferenze del paziente. Queste modalità possono essere usate in parallelo con il trattamento primario o utilizzate prima o dopo. Lo scopo principale della terapia adiuvante, che viene somministrata successivamente, e la terapia neoadiuvante, che viene somministrata in precedenza, è di prevenire la recidiva del cancro e aumentare la sopravvivenza.

Dove opportuno, l'intero trattamento deve essere coordinato tra il radioterapista oncologo, il chirurgo e l'oncologo medico. La scelta degli approcci terapeutici è in continua evoluzione, e numerosi studi di ricerca controllati sono in corso. Quando possibile e appropriato, la partecipazione a uno studio clinico deve essere considerata e trattata con i pazienti.

Le decisioni terapeutiche devono valutare la probabilità che si verifichino effetti avversi rispetto alla possibilità di ottenere un beneficio; ciò richiede una comunicazione diretta e possibilmente il coinvolgimento di un'équipe oncologica multidisciplinare. Le preferenze di un paziente su come vivere la fine della propria vita (vedi [Direttive anticipate](#)) devono essere discusse precocemente nel corso del trattamento antineoplastico nonostante le difficoltà nell'affrontare il tema della morte in un momento così delicato.

Risposta al trattamento del cancro

Differenti termini vengono utilizzati per descrivere la risposta al trattamento (vedi tabella [Definire la risposta al trattamento del cancro](#)). La sopravvivenza libera da malattia o da progressione spesso serve come indicatore di guarigione e varia con il tipo di tumore. Per esempio, i tumori del polmone, del colon, della vescica, del testicolo e i linfomi a grandi cellule sono di solito curati dopo 5 anni di sopravvivenza libera da malattia. Tuttavia, i cancri della mammella e alla prostata possono ripresentarsi anche dopo 5 anni, un fenomeno che indica la dormienza tumorale

(attualmente una delle maggiori aree di ricerca); un intervallo libero da malattia a 10 anni è più indicativo di remissione completa in questi tumori.

Terapia tumorale sistemica

***Robert Peter Gale** MD, PhD, Imperial College London*
Ultima modifica dei contenuti set 2020

La terapia oncologica sistemica comprende la chemioterapia (p. es., chemioterapia convenzionale o citotossica), la terapia ormonale, la terapia mirata, e l'immunoterapia (vedi anche [Panoramica sulla terapia del cancro](#)). Il numero di terapie oncologiche approvate è in rapido aumento. Il [National Cancer Institute](#) mantiene un elenco aggiornato dei farmaci usati per curare il cancro. L'elenco fornisce un breve riepilogo degli usi di ciascun farmaco e i collegamenti alle informazioni aggiuntive.

Il farmaco ideale colpirebbe solo le cellule tumorali e non avrebbe effetti avversi sulle cellule normali. Sebbene i farmaci chemioterapici più vecchi siano spesso tossici per le cellule normali, i progressi della genetica e della biologia cellulare e molecolare hanno portato allo sviluppo di farmaci più selettivi.

La maggior parte dei farmaci antitumorali è somministrata per via sistemica, di solito per via endovenosa o sottocutanea, ma alcuni sono somministrati per via orale. Dosaggi frequenti per lunghi periodi possono richiedere dispositivi di accesso impiantati per via endovenosa.

La resistenza ai farmaci antitumorali è frequente. I meccanismi d'azione includono

- Sovraespressione di geni bersaglio
- Mutazione di geni bersaglio
- Sviluppo di percorsi farmacologici metabolici alternativi
- Inattivazione dei farmaci da parte delle cellule tumorali
- Apoptosi difettosa nelle cellule tumorali
- Perdita di recettori per gli ormoni

Per i farmaci chemioterapici, uno dei meccanismi meglio conosciuti è l'iperespressione di *MDR1*, un trasportatore di membrana che determina l'efflusso all'esterno della cellula di determinati farmaci (p. es., alcaloidi della vinca, taxani, antracicline). Tentativi di interferire con la funzione di *MDR-1* in modo da impedire l'insorgenza di resistenza ai farmaci non hanno avuto successo.

Chemioterapia

I farmaci citotossici danneggiano il DNA e uccidono molte cellule normali come quelle tumorali. Gli antimetaboliti, come il fluorouracile e il metotrexato, agiscono in fasi specifiche del ciclo cellulare e non hanno una relazione lineare dose-risposta. In contrasto, altri farmaci (p. es., agenti che provocano la reticolazione [cross-linking] del DNA [cross-linker], noti anche come agenti alchilanti) hanno una relazione lineare dose-risposta, distruggendo un numero maggiore di cellule tumorali a dosi più elevate. Ad alte dosi, i reticolatori del DNA danneggiano il midollo osseo.

Singoli farmaci possono guarire alcuni tipi di tumori (p. es., il coriocarcinoma, la leucemia a cellule capellute). Più comunemente, i regimi di associazione comprendenti farmaci con differenti meccanismi di azione e diversi profili di tossicità sono impiegati per aumentare l'efficacia, ridurre la tossicità dose-correlata e la probabilità di farmacoresistenza. Questi regimi comportano tassi di guarigione sostanziali (p. es., nella leucemia acuta, nel tumore del testicolo, nei linfomi, e, meno comunemente, nei tumori solidi quali il tumore ai polmoni e quello nasofaringeo). I regimi di associazione sono normalmente somministrati come cicli sequenziali di combinazioni di farmaci prestabilite. L'intervallo tra i cicli deve essere il più breve possibile che consenta il recupero dei tessuti normali.

L'infusione continua può incrementare la distruzione cellulare con alcuni farmaci ciclo cellulare-specifici (p. es., il fluorouracile).

Per ciascun paziente, la probabilità di effetti avversi deve essere valutata rispetto alla probabilità di ottenere dei benefici. La funzionalità d'organo deve essere valutata prima di somministrare farmaci con tossicità organo-specifica. La modificazione della dose o l'esclusione di alcuni farmaci possono essere necessarie nei pazienti con malattie polmonari (p. es., bleomicina), insufficienza renale (p. es., metotrexato), disfunzione epatica (p. es., taxani) o malattie cardiache (daunorubicina, ciclofosfamide).

Nonostante queste precauzioni, è frequente riscontrare effetti avversi indotti da chemioterapia citotossica. I tessuti normali più comunemente colpiti sono quelli con il più alto tasso intrinseco di ricambio: il midollo osseo, i follicoli piliferi e l'epitelio del tratto gastrointestinale.

La diagnostica per immagini (TC, RM, PET) è spesso eseguita dopo 2 o 3 cicli di terapia per valutare la risposta. La terapia continua nei pazienti che rispondono al trattamento o nei pazienti con malattia stabile. Nei pazienti il cui tumore progredisce, il regime farmacologico viene spesso cambiato o arrestato.

Terapia ormonale

La terapia ormonale utilizza agonisti o antagonisti per influenzare il decorso del tumore. Può essere usata da sola o combinata con altre terapie.

La terapia ormonale è particolarmente utile nel cancro alla prostata, che cresce in risposta agli androgeni. Altri tumori con recettori ormonali, come i tumori della mammella e dell'endometrio, possono essere controllati con la terapia ormonale come il legame al recettore degli estrogeni (tamoxifene). Altre terapie ormonali sopprimono la conversione degli androgeni in estrogeni dall'aromatasi (letrozolo) o inibiscono la sintesi di androgeni surrenalici (abiraterone). L'uso più frequente della terapia ormonale è per il cancro al seno. Il tamoxifene e il raloxifene sono in genere somministrati per diversi anni dopo l'intervento chirurgico del cancro al seno (terapia adiuvante) e riducono sensibilmente il rischio di recidiva del cancro.

Tutti i bloccanti ormonali provocano sintomi legati alla carenza di ormoni, comprese le vampate di calore, e gli antagonisti androgeni possono anche indurre una sindrome metabolica che aumenta i rischi di diabete e malattie cardiache.

Il prednisone, un glucocorticoide, è utilizzato in alcuni tumori come le leucemie linfatiche, i linfomi e il mieloma multiplo. In questi casi, l'effetto del prednisone è più simile a un farmaco che a un ormone.

Immunoterapia

L'immunoterapia è la più recente terapia oncologica sistemica. La terapia immunitaria si divide in due forme:

- Attiva
- Adottiva

L'**immunoterapia attiva** (mediata dall'immunità attiva) mira a provocare o amplificare una risposta immunitaria antitumorale in un paziente con cancro. Questo può essere fatto, per esempio, utilizzando un vaccino contro le cellule tumorali da solo o in combinazione con un adiuvante, che aumenta la risposta immunitaria desiderata. Un esempio è il sipuleucel-T, che è un vaccino a cellule dendritiche usato per trattare il cancro alla prostata. Un'altra strategia è quella di rimuovere le cellule T da un paziente con cancro, modificarle geneticamente per riconoscere un antigene correlato al cancro e restituirle al paziente. L'esempio più comune di questa strategia sono le cellule T (cellule T CAR) del recettore chimerico dell'antigene. Le cellule CAR-T sono una terapia efficace in pazienti con leucemia linfoblastica acuta, linfomi a cellule B e mieloma multiplo. Non si sono ancora dimostrati efficaci nei tumori solidi. Un'altra strategia attiva è quella di somministrare anticorpi monoclonali contro il recettore della morte programmata-1 (PD-1) o il suo ligando (PD-1L) per rilasciare la risposta del sistema immunitario di un paziente, che è presumibilmente soppressa dal cancro in un meccanismo mediato da PD-1 o PD-1L. Gli anticorpi PD-1 e PD-1L sono oggi ampiamente utilizzati per il trattamento di tumori solidi, ma non per i tumori del sangue e del midollo osseo. Un altro esempio di immunoterapia attiva è l'instillazione del bacillo di Calmette-Guérin (BCG) nella vescica dei pazienti con cancro della vescica.

La **terapia immunitaria adottiva** (mediata dall'immunità passiva) comporta la somministrazione di anticorpi o cellule anticancro a un paziente con il cancro. Spesso si tratta di anticorpi monoclonali prodotti in laboratorio. In genere, il bersaglio di questi anticorpi non è specifico del cancro, ma diretto contro antigeni linea-specifici. Questi anticorpi possono essere legati a una tossina o a un radionuclide per aumentarne l'efficacia. L'esempio più ampiamente utilizzato è il rituximab, che viene utilizzato nei pazienti con linfomi. Alcuni anticorpi sono bi-specifici, con un recettore diretto verso un antigene correlato al cancro e un altro verso un antigene sulle cellule T. L'obiettivo è quello di portare le cellule T al cancro per sradicarlo. Un altro approccio di terapia immunitaria adottiva è quello di somministrare cellule T o cellule natural killer da una persona sana a qualcuno con un cancro. A volte queste cellule sono geneticamente modificate inserendo una CAR antitumorale. Altre forme di immunoterapia adottiva comprendono linfocine e citochine come interferoni e interleuchine. Queste forme sono usate meno ampiamente nella terapia oncologica.

Diversificare i farmaci

Questi farmaci inducono differenziazione delle cellule tumorali. L'acido all-*trans*-retinoico e l'arsenico sono capaci di curare la leucemia promielocitica acuta. Altri farmaci in questa classe comprendono farmaci ipometilanti, come l'azacitidina e la decitabina, e farmaci con mutazioni bersaglio che bloccano la differenziazione. Esempi comprendono l'enasidenib e l'ivosidenib, che contrastano le mutazioni in *IDH2* e *IDH1*. Un altro approccio utilizza il venetoclax, che inverte un blocco di differenziazione causato da *BCL2*. La differenziazione dei farmaci è inefficace nella maggior parte dei tumori.

Farmaci anti-angiogenesi

I cancri solidi producono dei fattori di crescita che formano nuovi vasi sanguigni necessari per supportare la crescita tumorale. Sono disponibili vari farmaci che inibiscono questo processo. Bevacizumab, un anticorpo monoclonale contro il fattore di crescita endoteliale vascolare (anti-VEGF) è efficace contro i tumori renali e contro il cancro del colon. Gli inibitori del recettore di fattore di crescita vascolare endoteliale (anti-VEGF), come il sorafenib e il sunitinib, sono anche efficaci nei tumori ai reni e al fegato.

Terapie mirate

La maggior parte delle terapie mirate è diretta contro le vie di segnalazione delle cellule mediate dalla tirosina chinasi. Il miglior esempio sono gli inibitori della tirosin-chinasi (TKI), tra cui l'imatinib, il dasatinib e il nilotinib, che sono estremamente efficaci nella leucemia mieloide cronica. Molti tumori epiteliali presentano mutazioni che attivano vie di stimolazione senza il bisogno di un'interazione tra ligando e recettore, determinando una proliferazione continua di cellule tumorali. Questi geni mutati comprendono recettori dei fattori di crescita e le proteine a valle che trasmettono messaggi ai nuclei. Esempi di terapie mirate di questo tipo comprendono l'erlotinib, il gefitinib, e l'osimertinib, che inibiscono la via di segnalazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Questi farmaci sono efficaci soprattutto nel tumore ai polmoni. Gli inibitori della poli-adenosina difosfato-ribosio polimerasi (PARP) sono usati per trattare i tumori ovarici e mammari ereditari e comprendono l'olaparib, il rucaparib, il niraparib e il talaparib. Altri esempi comprendono il ruxolitinib e il fedratinib, usati per trattare le neoplasie mieloproliferative, e il selinexor, che inibisce il trasporto di proteine dal nucleo al citoplasma e diminuisce la proliferazione cellulare ed è efficace nel mieloma multiplo.

Una nuova direzione nella terapia mirata del cancro è quella di utilizzare farmaci che inibiscono il prodotto genico di una mutazione indipendente dal tipo di cancro. Esempi sono farmaci come vemurafenib, dabrafenib e encorafenib, che inibiscono la proteina prodotta da una mutazione nel *BRAF*. Questa mutazione è frequente nel melanoma ma si verifica anche in alcune leucemie. Un altro esempio sono i farmaci che inibiscono le proteine anomale derivanti da mutazioni del *MEK*, tra cui il trametinib, il cobimetinib e il binimetinib.

Ac monoclonali

Gli anticorpi monoclonali sono ampiamente usati per trattare alcuni tipi di cancro. Gli anticorpi monoclonali possono essere diretti contro gli antigeni che sono specifici del cancro o sovraespressi sulle cellule tumorali. Possono anche essere diretti verso antigeni di linee cellulari presenti anche su cellule normali. Alcuni anticorpi monoclonali sono somministrati direttamente; altri sono legati a un radionuclide o a una tossina. Questi anticorpi legati sono indicati come farmaci anticorpo-coniugati.

Il trastuzumab, un anticorpo diretto contro una proteina chiamata ERBB2, è attivo nei tumori al seno che esprimono questo antigene. Gli anticorpi anti-CD19 e CD20 su cellule B normali sono usati per trattare linfomi (rituximab), gli anticorpi anti-CD30 sono usati per trattare il linfoma di Hodgkin (brentuximab vedotin) e gli anticorpi anti-CD33 sono usati per il trattamento della leucemia mieloide acuta (gemtuzumab ozogamicina).

Diversi anticorpi monoclonali attivano l'immunità antitumorale (immunoterapia attiva) legando inibitori del checkpoint immunitario come PD1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab) o PD-1L

(ipilimumab, tremelimumab). Questi farmaci sono ampiamente utilizzati per trattare diversi tumori solidi, da soli o in combinazione con la chemioterapia.

Più recentemente, sono stati sviluppati anticorpi monoclonali anticancro che hanno come obiettivo 2 o 3 antigeni. Questi anticorpi monoclonali generalmente prendono di mira gli antigeni correlati al cancro e gli antigeni delle cellule T per potenziare l'uccisione delle cellule tumorali da parte delle cellule T. Il blinatumomab, che si lega al CD19 sulle cellule leucemiche linfoblastiche acute e al CD3 sulle cellule T, è un esempio.

Vaccini

I vaccini progettati per innescare o aumentare la risposta del sistema immunitario alle cellule tumorali sono stati ampiamente studiati e hanno in genere fornito pochi benefici. Tuttavia, recentemente, il sipuleucel-T, un vaccino autologo con cellule di derivazione dendritica, è disponibile per il cancro alla prostata.

Più importanti sono i vaccini progettati per prevenire il cancro correlato al virus. Gli esempi comprendono i [vaccini contro il papillomavirus umano](#), che possono prevenire i tumori cervicali e anali (e verosimilmente i tumori alla testa, al collo e alle tonsille) e i [vaccini contro il virus dell'epatite B](#), che possono prevenire il cancro al fegato.

Terapia genica

La terapia genica del cancro non ha avuto successo finora, tranne che per lo sviluppo di [cellule CAR-T](#). Vi è la speranza che la modifica del gene CRISPR (ripetizione palindromica breve intervallata regolarmente)/Cas9 (proteina CRISPR-associata 9) possa essere utile in alcuni tumori da sola o in combinazione con altre terapie antitumorali. Un esempio in biologia sintetica è l'alterazione dell'espressione dell'antigene sulle cellule normali in modo tale che non vengano uccise dagli anticorpi monoclonali CAR-T o bi-specifici.

La **terapia mirata** si riferisce a terapie dirette contro uno specifico gene o prodotto genico ritenuto importante nella causa o nella progressione di un tumore piuttosto che al sito anatomico (p. es., mammella) o al tipo di cellula. Per esempio, i pazienti con una mutazione del gene *BRAF* potrebbero essere trattati con un inibitore di BRAF indipendentemente dal fatto che abbiano un melanoma o una leucemia. Le terapie mirate sono tipicamente identificate dall'analisi genetica del tumore del paziente. Un esempio di terapia mirata è l'uso di inibitori della tirosin-chinasi (TKI) (p. es., imatinib, dasatinib, nilotinib) nella leucemia mieloide cronica, un tumore causato da una mutazione (*BCRABL1*). Tuttavia, la maggior parte dei tumori è causata da 10 o anche 100 mutazioni, rendendo l'approccio notevolmente più complesso.

Recentemente, i farmaci diretti contro la mutazione *FLT3* (midostaurina) e dell'isocitrato deidrogenasi-2 (*IDH2*) (enasidenib) sono divenuti disponibili per il trattamento di alcune forme di leucemia mieloide acuta e mastocitosi sistemica (midostaurina). Altri farmaci che si legano ai recettori del *VEGF* e dell'*EGFR* sono in genere piccole molecole inibitrici delle chinasi (p. es., sorafenib, erlotinib, gefitinib, sunitinib, regorafenib).

In alcune condizioni ematologiche, come la mielofibrosi associata a policitemia vera e la mielofibrosi mieloproliferativa associata a neoplasia, vengono utilizzati gli inibitori JAK2 (ruxolitinib, fedratinib, pacritinib).

I farmaci diretti contro la poliadenosina difosfato-ribosio polimerasi (PARP) sono disponibili per il carcinoma ovarico con mutazione di BRCA, il carcinoma delle tube di Falloppio e il carcinoma peritoneale. Questi farmaci comprendono l'olaparib, il rucaparib e il niraparib. Gli effetti collaterali includono la tossicità midollare (p. es., infezione, sanguinamento), affaticamento, diarrea, mal di testa, vertigini e anomalie del fegato e dei reni.

La forma più avanzata di terapia genica riguarda la modificazione genetica delle cellule T di un paziente oncologico inserendo un recettore per un antigene presente sulle loro cellule tumorali. Per esempio, gli antigeni CD19 o CD20 accoppiati a un segnale stimolante per promuovere la proliferazione delle cellule T sono utilizzati in pazienti con leucemia linfoblastica acuta o linfoma. Queste cellule T modificate sono designate come recettore dell'antigene chimerico o cellule CAR-T. Queste cellule possono portare a remissioni in pazienti con malattia avanzata. Recentemente, sono state rese disponibili due terapie con cellule CAR-T, il tisagenlecleucel per i pazienti giovani con leucemia linfoblastica acuta avanzata e l'axicabtagene ciloleucel per i linfomi avanzati.

Virus oncolitici

Alcuni virus, chiamati virus oncolitici, sembrano uccidere selettivamente o relativamente selettivamente le cellule tumorali, stimolare il sistema immunitario a colpirle, o entrambi. L'unico virus oncolitico disponibile è il talimogene laherparepvec, che viene iniettato nel cancro nei pazienti con melanoma. Questo virus, un herpes virus modificato, è progettato per produrre una proteina che stimola una risposta antitumorale immuno-mediata e per esprimere una proteina che ha effetti simili. Poiché il virus è geneticamente modificato, potrebbe essere considerato come una forma indiretta di terapia genica.

Terapie adiuvanti e neoadiuvanti

In alcuni tumori con un'alta probabilità di recidiva dopo l'intervento chirurgico e/o la radioterapia, i farmaci chemioterapici, gli ormoni, e/o i farmaci per la terapia mirata sono somministrati per ridurre il rischio di recidiva anche quando non vi sono evidenze di tumore residuo. Questa strategia è efficace in molti tumori e viene definita terapia adiuvante. La radioterapia può anche essere somministrata dopo la chirurgia o la chemioterapia ed è indicata come radioterapia adiuvante.

A volte la terapia con chemioterapia, ormoni e/o farmaci per terapia mirata viene somministrata prima di un intervento chirurgico definitivo o di radioterapia, nel qual caso viene definita terapia neoadiuvante. Ci sono diversi obiettivi per la terapia neoadiuvante. Uno è quello di ridurre le dimensioni del cancro, consentendo un intervento chirurgico meno esteso e/o un campo d'azione di radioterapia più piccolo. Un altro obiettivo può essere quello di misurare la risposta alla terapia neoadiuvante e/o valutare il cancro quando viene rimosso chirurgicamente, consentendo una previsione più accurata del valore potenziale della terapia adiuvante. La terapia neoadiuvante è sempre più utilizzata nei tumori della mammella, dell'ovaio, del colon-retto, del polmone, dello stomaco e di altri tipi. A volte un cancro che non potrebbe altrimenti essere rimosso con l'intervento chirurgico è operabile dopo una terapia neoadiuvante.

Per ulteriori informazioni sulla terapia tumorale sistemica

A seguire vi sono risorse in lingua inglese che possono essere utili. Si noti che il Manuale non è responsabile per il contenuto di questa risorsa.

[National Cancer Institute's](#) up-to-date list of drugs used to treat cancer