

FARMACOLOGIA Oncologica

Agg: settembre 2015

Giulio Barigelletti
www.baveno.net

-
- I contenuti della presentazione sono estrapolati da materiale esistente, redatti e verificati da personale sanitario
 - Le informazioni fornite al seguito non possono costituire fonte di diagnosi o terapia.
 - Per qualunque problema di tipo medico, rivolgersi al proprio medico di base o allo specialista medico di fiducia

Argomenti

- Farmaci anti-tumorali
 - Principi d'azione
 - Farmaci Innovativi
 - Effetti avversi
 - Green Oncology

Ciclo Cellulare

- La maggioranza dei farmaci chemioterapici antiblastici di tipo tradizionale, danneggiano le cellule del cancro bloccando la sintesi del DNA, necessaria alla replicazione cellulare (mitosi)
- Sono + attivi sulle neoplasie con indice di crescita elevato (frequente duplicazione cellulare)
- Vengono, però, colpiti anche i tessuti normali
- Quelli a rapida attività rigenerativa vengono maggiormente danneggiati (capelli, epitelio apparato digerente, sistema emopoietico)
- Il ciclo di riproduzione cellulare si compone di 5 fasi:
 G_1 S G_2 M G_0
- I farmaci possono agire su una specifica fase del ciclo (Ciclo Specifici), oppure esercitano la loro azione in modo non specifico (Ciclo NON Specifici)

Sostanze Alchilanti

- Altamente reattivi, si legano al DNA impedendone la replicazione
- Esplicano azione di ALCHILAZIONE del DNA, ovvero si attaccano al DNA comportando l'alterazione del trasferimento del messaggio genetico in diversi modi
- Sono Ciclo NON Specifici, ma hanno maggiore azione in fase S con blocco in G₂

Antimetaboliti

- Sono analoghi strutturali di sostanze essenziali per la vita cellulare
- Si sostituiscono alle basi azotate o inibiscono enzimi chiave nella sintesi di DNA, RNA e proteine
- Sono ciclo-specifici, hanno maggiore effetto nella fase S
- Utilizzo clinico contro tumori con elevato indice di proliferazione

Antimetaboliti

- Non sono selettivi per le cellule tumorali quindi sono tossici per le cellule normali a rapida divisione (midollo osseo, epitelio intestinale)
- Ad eccezione del metotrexato, gli antimetaboliti necessitano di preliminari trasformazioni biochimiche per assumere la forma attiva

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

- **Alcaloidi della Vinca** estratti da piante tropicali:
 - Vincristina
 - Vinblastina
 - Vinorelbina
- **Taxani** estratti dalla corteccia del Taxus Brevifolia del Pacifico
- Inibiscono in vari modi la formazione del fuso mitotico, bloccando la replicazione cellulare

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

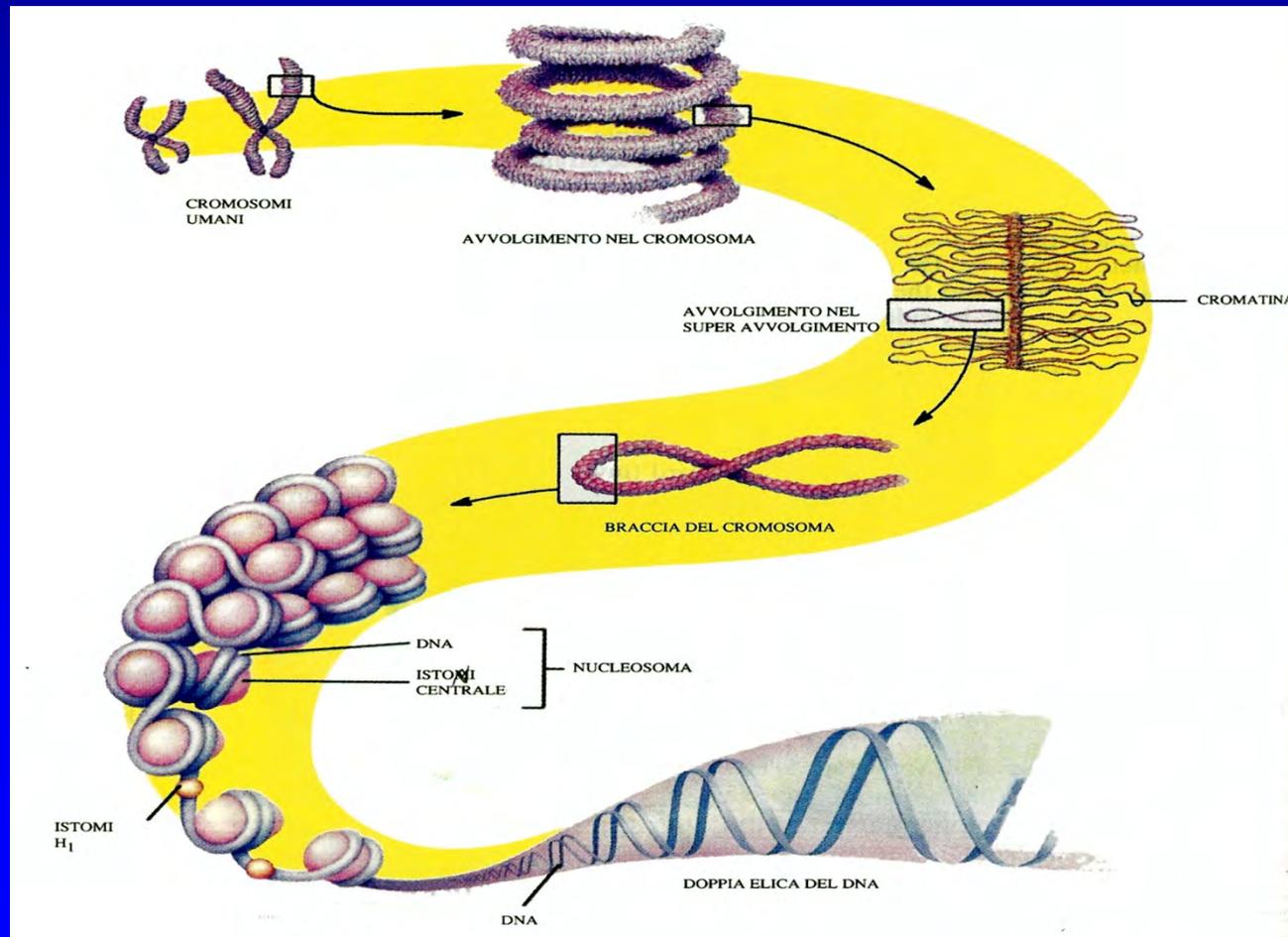
Taxani

- Paclitaxel deriva dalla corteccia del *taxus brevifolia* del pacifico
- Docetaxel prodotto per via semisintetica da un composto trovato nelle spine e nelle bacche del più comune *taxus baccata*
- *Impediscono il disassemblamento dei microtubuli inibendone la «ristrutturazione»*

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

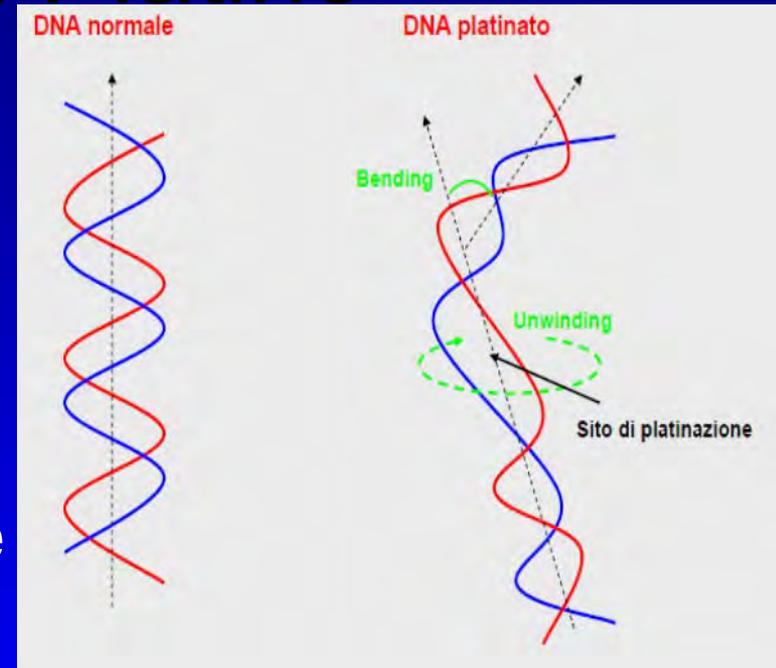
- Sono prodotti da vari ceppi di *Streptomyces* (funghi del suolo) e comprendono : antracicline, actinomicina, bleomicina, mitomicina
- Si legano al DNA intercalandosi tra le basi
- Bloccano la nuova sintesi di DNA e RNA
- Causano scissione dei filamenti di DNA
- Provocano scambi di cromatidi omologhi
- La massima tossicità compare durante la fase S

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate



Composti del Platino

- Reagiscono con il DNA formando legami crociati intra ed inter-catena, che causano un ripiegamento dell'elica che inibisce la replicazione e la trascrizione
- Si verificano rotture della catena ed errori di codifica
- Gli effetti sono più marcati durante la fase S



TERAPIA ORMONALE!

- Terapia modificante la produzione o la funzione di determinati ormoni
- Indicata nei tumori ormono-sensibili
Ad esempio: Mammella – Prostata
- Utilizzati, normalmente, per la terapia adiuvante dei tumori
- Si possono indentificare tre classi principali
 - Agonisti LH RH
 - Antagonisti Estrogenici
 - Inibitori Estrogenici

AGONISTI LH-RH

- Sovra-stimolano il recettore causando una castrazione chimica
- Per effetto paradossale, inibiscono la formazione di estrogeni nelle donne (tumore al seno) e del testosterone negli uomini (prostata)

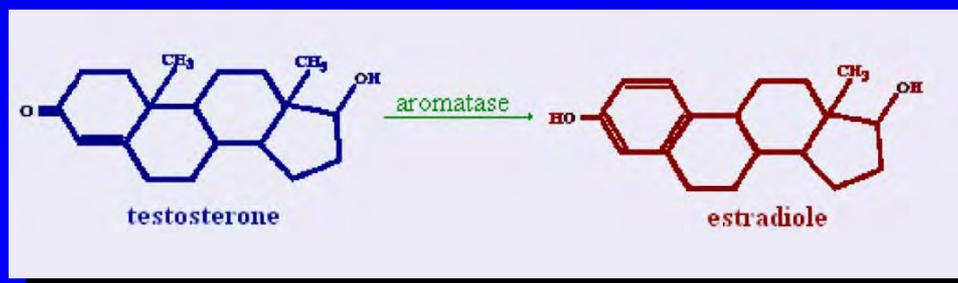
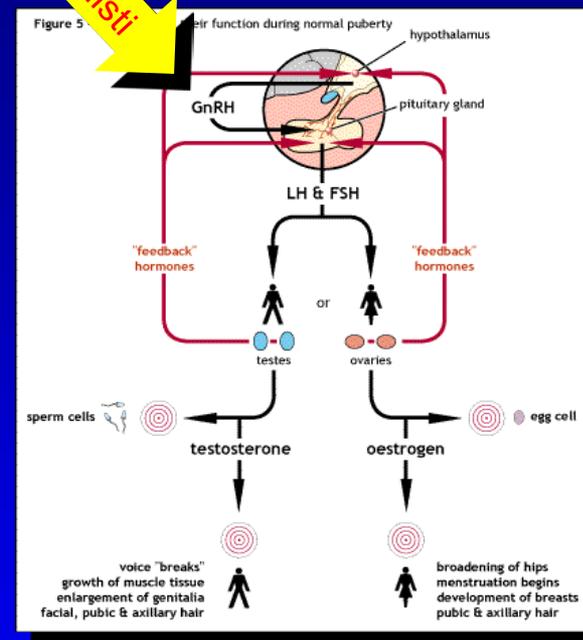
ANTAGONISTI ESTROGENICI

- TAMOXIFEN (tumore al seno)

INIBITORI AROMATASI

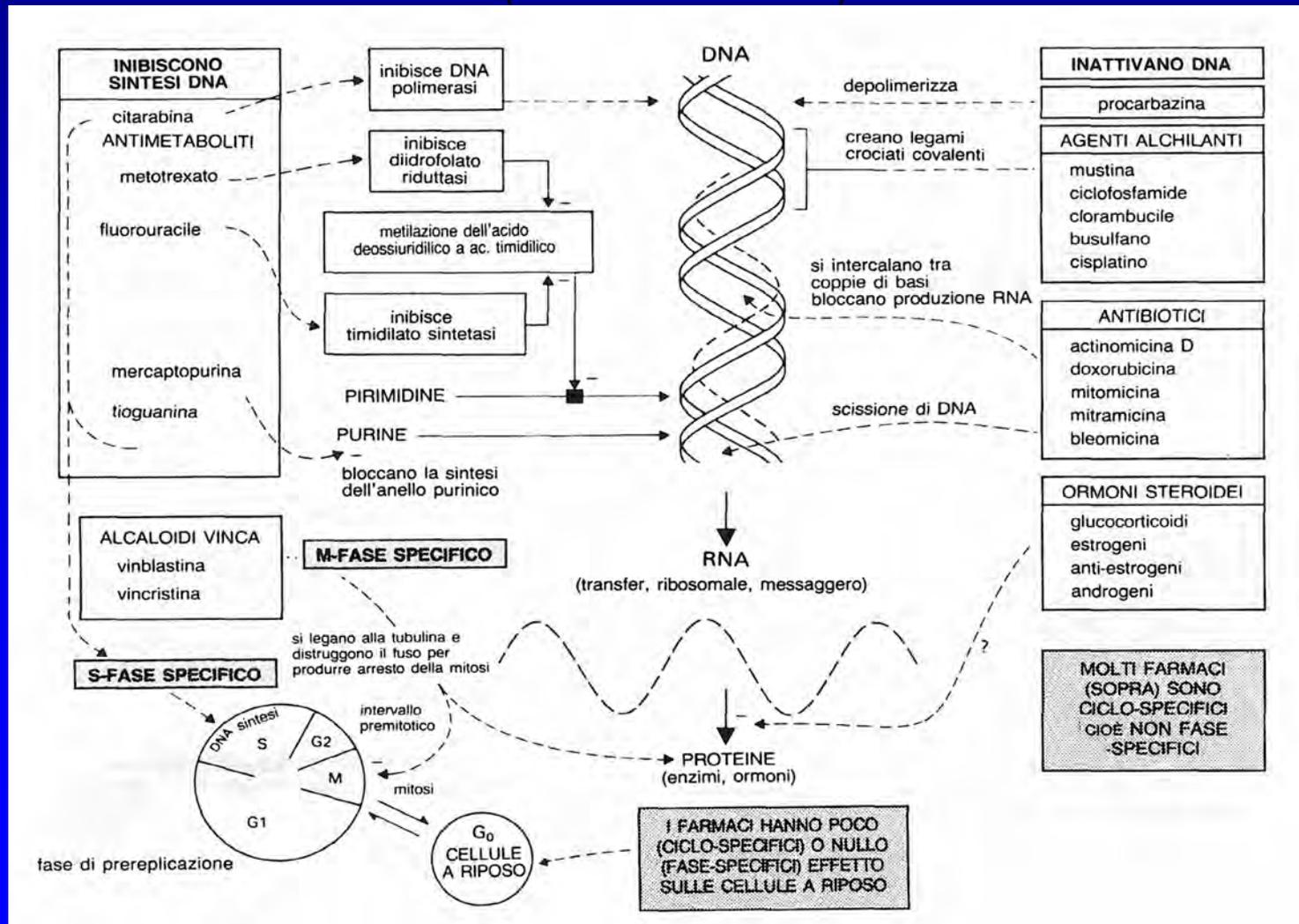
- Impediscono la trasformazione del testosterone in estradiolo (estrogeno)
- Aromatasi enzima presente anche nei tessuti periferici
- Seno e ovaie

LH RH agonisti



Meccanismi d'Azione

(Tavola Riassuntiva)



FARMACI INNOVATIVI!

Anticorpi Monoclonali

- Terapia antitumorale altamente specifica e mirata
- La produzione di anticorpi è la normale risposta dell'organismo alla presenza di antigeni, riconosciuti come estranei
- Gli anticorpi sono prodotti da plasmacellule che derivano dai linfociti B
- Ogni plasmacellula produce anticorpi specifici contro un determinato antigene
- Tutti gli anticorpi monoclonali finiscono con il suffisso -mAb

FARMACI INNOVATIVI!

- Sono i così detti farmaci di nuova generazione per la cura dei tumori
- Si basano su principi d'azione diversi rispetto i farmaci del passato
- Alcuni esempi sono:
 - Farmaci immunogenici
 - Anticorpi monoclonali
 - Regolatori del S. Immunitario
 - Regolatori dei processi cellulari
 - Inibitori Tirocin Kinasi
- I presupposti di questi farmaci, sarebbero quelli di agire direttamente sui meccanismi delle cellule tumorali ottenendo terapie più mirate con minori effetti collaterali
- Non sempre questi obiettivi vengono raggiunti!

Anticorpi Monoclonali

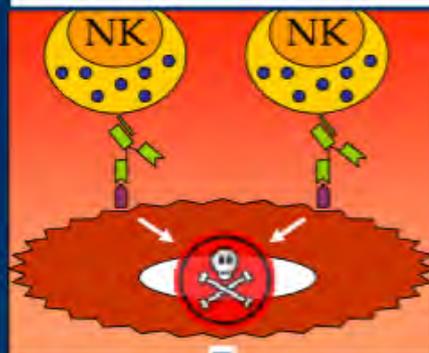
- Gli anticorpi si legano e reagiscono con gli antigeni posti sulla superficie della cellula
- Il legame induce eventi della difesa immunitaria diretti contro una proteina o la cellula estranea
- Gli anticorpi monoclonali si ottengono dalla fusione di una plasmacellula con una cellula di una linea tumorale

Anticorpi Monoclonali: meccanismo d'azione

Anticorpo specifico
per il tumore



Gli anticorpi legano
la cellula tumorale



Le cellule NK attivate tramite
i recettori per l'Fc uccidono le
Cellule tumorali

Anticorpo specifico
per il tumore



Gli anticorpi legano
la cellula tumorale

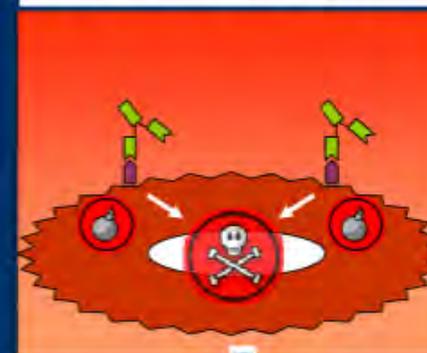


L'attivazione del
complemento
determina la lisi della
cellula tumorale

Anticorpo specifico
per il tumore



Gli anticorpi legano
la cellula tumorale

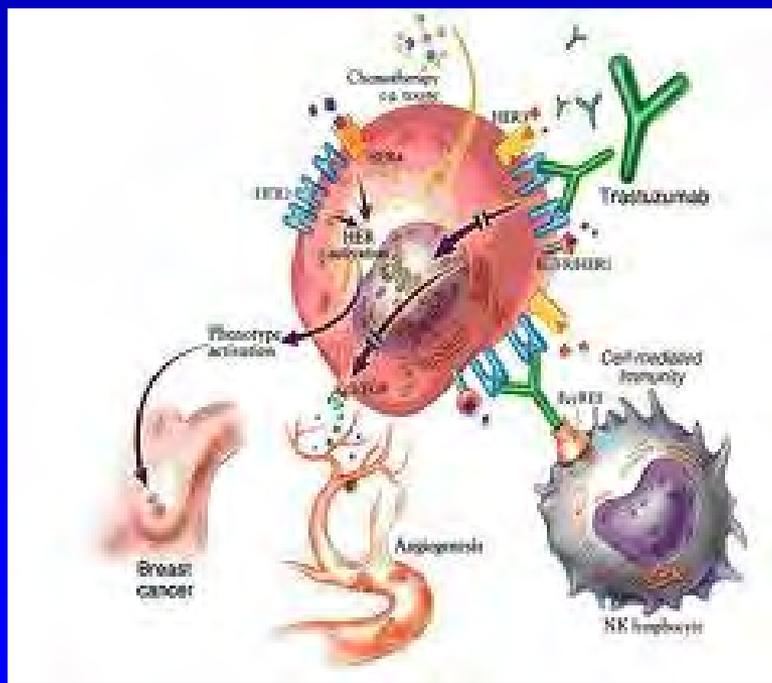
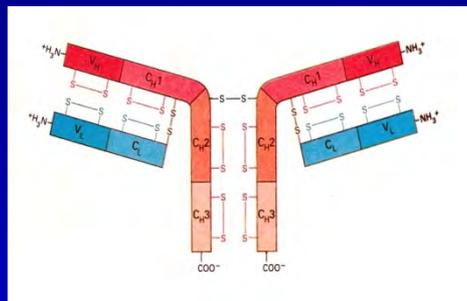


Il legame determina
induzione dell'apoptosi

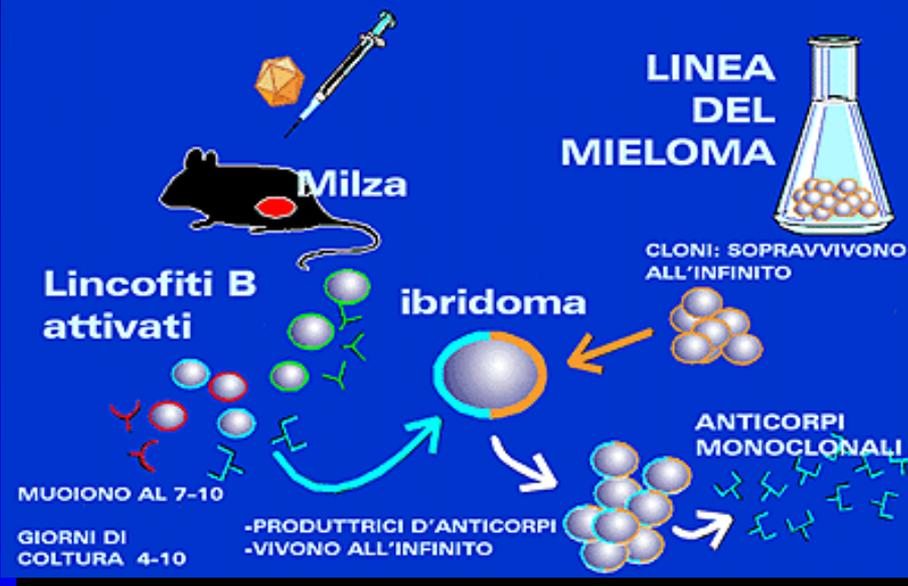
Anticorpi Monoclonali

- L'ibridoma ottenuto con la fusione, produce anticorpi di un'unica classe e specificità definiti anticorpi monoclonali
- Reagiscono con antigeni specifici posti sulla superficie della cellula tumorale (la cellula viene marcata)
- A questo punto, il sistema immunitario riconosce la cellula marcata come estranea e la distrugge
- In minima parte anche cellule normali vengono marcate e distrutte

Anticorpi Monoclonali

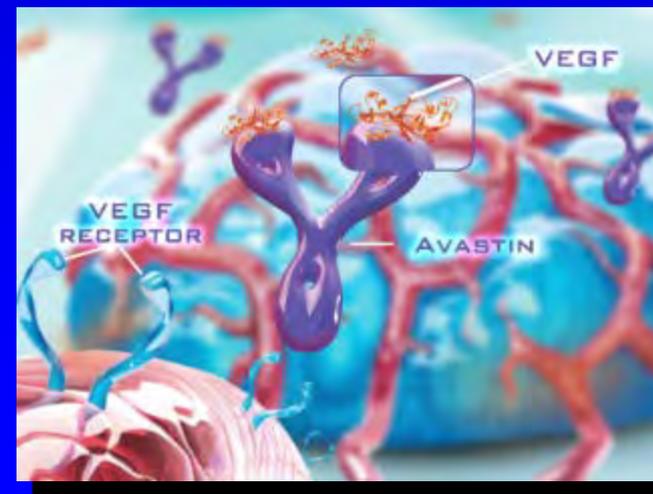


COME SI RICAVANO GLI ANTICORPI MONOCLONALI



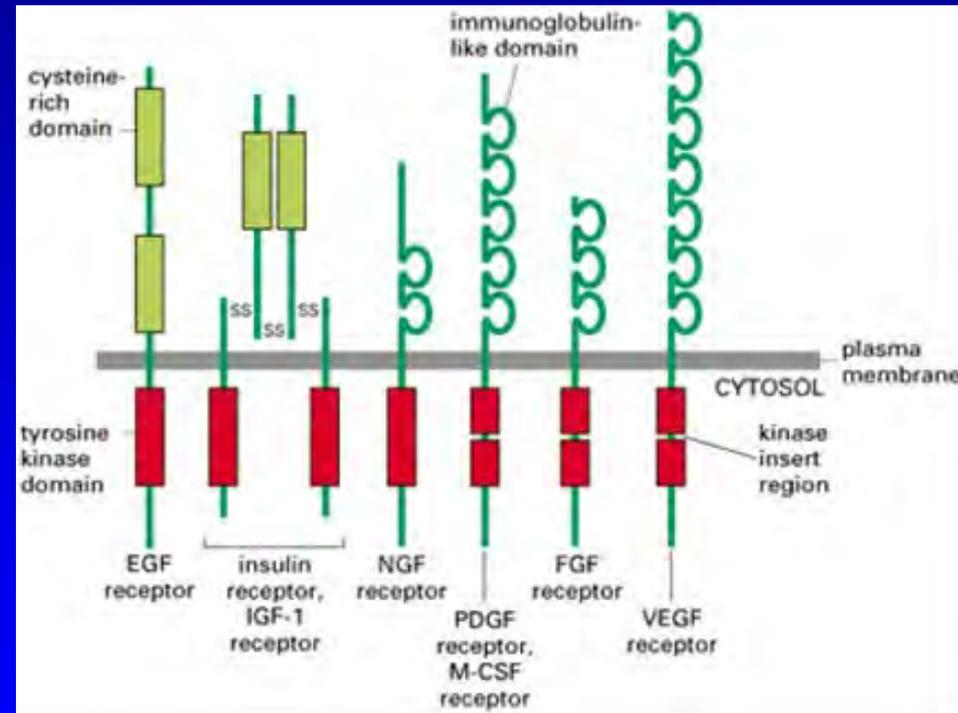
Anticorpi Monoclonali

- Alcuni medicinali per uso antiproliferativo, della classe degli inibitori della VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [Fattori di Crescita dell'Endotelio Vascolare], hanno mostrato interessanti caratteristiche per la cura di patologie oculari, quali la maculopatia degenerativa



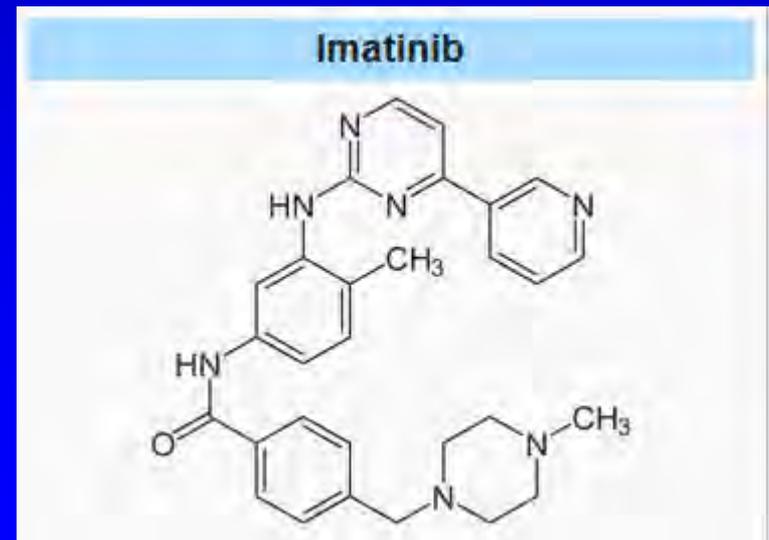
Inibitori Tirosin Chinasi

- Le tirosin-chinasi sono enzimi che regolano processi cellulari, quali la proliferazione e la differenziazione cellulare, e possono essere coinvolti nel processo di oncogenesi



Inibitori Tirosin Kinasi

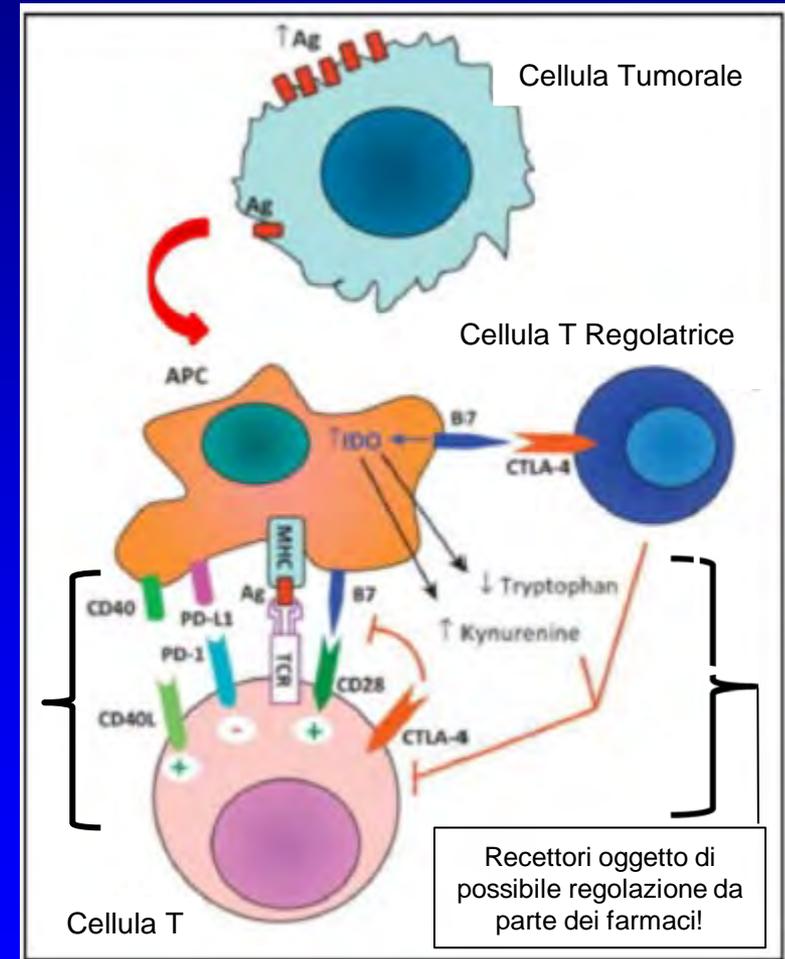
- Sono una classe recente di agenti chemioterapici, i quali agiscono inibendo enzimi ad attività tirosin-chinasica.
- Gli inibitori delle Tirosin-Chinasi hanno il nome che termina con il suffisso –nib



Regolatori del sistema immunitario

Sono un insieme di molecole che agisco:

- o **stimolando** la reazione immunitaria dell'organismo nei confronti delle cellule tumorali
- o riducendo la **soppressione** della risposta immunitaria nei confronti delle cellule tumorali, che comunque vengono riconosciute dall'organismo come cellule proprie (self) e quindi preservate



Associazioni di Farmaci

- Vantaggi:
 - effetto sinergico
(l'effetto risultante è maggiore dei singoli)
 - riduzione dello sviluppo di resistenze
(meccanismi di azione diversi)
 - Contenimento effetti collaterali
(efficacia maggiore, con minori effetti collaterali)

Targheted Terapy

- Con il termine di «**targeted therapy**» o «targhet terapy», in italiano «**terapia mirata**», si intende un tipo di terapia farmacologica per la cura dei tumori indirizzata a contrastare i meccanismi specifici del processo di formazione dei singoli tumori.
- I farmaci di questo tipo risultano di conseguenza efficaci verso tipi definiti di neoplasie, sono quindi selettivi e per questo si parla anche di terapia personalizzata
- Possono essere associati ai farmaci chemioterapici tradizionali, nell'ricerca della massima efficacia terapeutica.

Effetti Avversi delle Terapie

- Sovente ci si chiede perché molti dei farmaci anti-tumorali abbiano effetti collaterali particolarmente importanti!?
Le motivazioni sono da ricercare nella modalità d'azione degli stessi
- Come visto nelle precedenti presentazioni, le cellule tumorali hanno velocità di replicazione molto elevate
- Molti dei farmaci agiscono con azione anti-metabolica, inibendo la replicazione cellulare tumorale, ma sono poco specifici e quindi causano inibizione della replicazione anche per le cellule «normali»
- Fra queste, le più colpite, sono quelle con velocità di replicazione elevata quali: globuli rossi (=anemia), apparato digestivo [particolarmente intestino] (=nausea), apparato pilifero (=alopecia, perdita di capelli), etc.

Effetti Avversi delle Terapie

- Normalmente la velocità replicativa delle cellule tumorali è molto più elevata di quella delle cellule sane, anche per quelle molto veloci. Questa è la strategia vincente, che permette alla chemioterapia anti-tumorale tradizionale di ottenere l'eliminazione, riduzione o la stasi del tumore, pur a fronte di effetti collaterali importanti.
- Gran parte della ricerca attuale è volta a rendere sempre più selettivi i farmaci, in modo che agiscano principalmente solo sulle cellule malate, nella speranza di mitigare gli importanti effetti collaterali. Purtroppo non sempre i risultati ottenuti si sono dimostrati all'altezza delle aspettative!

Green Oncology

- La Green Oncology è una nuova visione dell'approccio alle terapie oncologiche più rispettosa verso: il paziente, l'ambiente e le risorse economiche.
- Spesso le scelte terapeutiche adottate in oncologia hanno un elevato impatto negativo:
- Le terapie presentano importanti effetti collaterali per il paziente o sono praticate in centri difficilmente raggiungibili
- I medicinali oncologici hanno un impatto ambientale negativo e sono pericolosi per gli operatori che li producono, preparano e dispensano
- I costi dei medicinali innovativi, molti dei quali di dubbia efficacia o eticità, sono elevatissimi richiedendo l'impiego di importanti risorse economiche e dispendio di altre procedure

Green Oncology

- Occorre quindi adottare un percorso diagnostico terapeutico e assistenziale più «verde», condiviso con il paziente!
- il Collegio italiano dei primari oncologi medici ospedalieri (CIPOMO) ha elaborato un manifesto e un decalogo di intenti:
 1. Nei pazienti affetti da tumori solidi con PS compromesso (PS 3-4) o in progressione dopo 2-3 linee terapeutiche, privilegiare la scelta delle Cure Palliative;
 2. Pur tenendo presente la specificità di ciascun approccio terapeutico per le diverse patologie neoplastiche, privilegiare in terza linea la monochemioterapia, quando non previsto diversamente dalle Linee Guida;
 3. Ridurre l'impiego di tecniche di imaging in pazienti anziani o in IV stadio, in quanto esame costoso, tossico e di non dimostrato vantaggio sulla sopravvivenza, fatto salvo quando l'esame stesso sia ritenuto realmente dirimente per una eventuale nuova scelta terapeutica;

(CIPOMO 24 giugno 2013)

Green Oncology

- *Segue Decalogo CIPOMO*

4. Biosimilari: Ricorrere ai farmaci biosimilari nei casi in cui esiste evidenza di equivalenza di efficacia e tossicità: esempio: come fattori di crescita leucocitaria;
5. Nel paziente con malattia metastatica sostituire l'impiego di fattori di crescita leucocitaria con la riduzione di dose di citostatico;
6. Contenere le prescrizioni off-label, costose e spesso non evidence-based, attenersi rigorosamente alle norme regolatorie per i farmaci antitumorali, richiedere scrupolosamente i test di Biologia Molecolare predittivi di risposta, sfruttare tutte le possibilità di rimborso possibili ("cost sharing", "risk-sharing", "payment by results"), e accorpate nello stesso giorno pazienti che devono essere trattati con il medesimo farmaco ("drug day therapy");
7. Istituire un MDT (multidisciplinary team), che operi all'interno di un accreditato Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) e condivida con il paziente stesso le scelte più opportune;

Green Oncology

- *Segue Decalogo CIPOMO*

8. Non esiste indicazione per richiedere markers tumorali in un setting diagnostico, preventivo (diagnosi precoce), di stadiazione. Possono avere, non sempre, un ruolo nel follow-up secondo le Linee Guida;
9. Offrire il setting organizzativo-assistenziale (ambulatorio, DH, degenza ordinaria, Hospice, ecc.) più appropriato per il paziente, salvaguardando la continuità assistenziale e privilegiando le terapie per via orale, la deospedalizzazione e le cure domiciliari;
10. Proporre programmi appropriati di Follow-up ai pazienti operati con buona prognosi. Follow-up più aggressivi di quanto previsto dalle Linee Guida non trovano indicazione.

Abbiamo Parlatto di:

- Farmaci anti-tumorali
 - Principi d'azione
 - Farmaci Innovativi
 - Effetti avversi
 - Green Oncology

Grazie per l'attenzione!