

## Aggiornamento: Combattere il glioma con la nanomedicina

Il sistema denominato NanoTherm Therapy System (NTTS) consiste nella generazione, senza contatto, di un campo energetico invisibile e impercettibile, indirizzato al paziente affetto da un tumore al cervello. In primo luogo, il neurochirurgo posiziona nel tumore, o nell'area in cui si trovano altre cellule neoplastiche, nanoparticelle molto piccole che, fungendo da antenne, dirigono l'energia del campo direttamente al tessuto tumorale, cosicché il tessuto normale che circonda il tumore non sia coinvolto e rimanga indenne. Questa soluzione propria della nanomedicina all'avanguardia è già disponibile a Lublino, ma già da quest'anno molte altre cliniche in Polonia aderiranno alla rete dei centri di terapia NTTS. Altri centri in Europa, oltre a quello esistente in Germania, apriranno quest'anno anche in Spagna e in Italia. L'interesse per questo metodo terapeutico è stato segnalato anche da altri paesi europei.

Poiché questa terapia contro il glioma è ammessa in tutta Europa, qualsiasi paziente con glioma può trarre beneficio dal trattamento, se indirizzato tempestivamente, ossia se il tumore non si è ancora diffuso a entrambi gli emisferi cerebrali e non è troppo grande. Pertanto, si raccomanda di eseguire una visita di controllo con l'impiego di esami convenzionali con immagini al più tardi 3 mesi dopo la conclusione del trattamento di questa malattia fatale con la prima terapia, che di solito include chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Purtroppo, dopo il completamento della prima terapia, in oltre il 90% dei casi il glioma provoca recidive della malattia neoplastica, che richiedono un trattamento immediato al rilevamento di tali recidive. In tali situazioni si propone l'NTTS.

A integrazione dei risultati clinici [1] precedentemente ottenuti e pubblicati, che mostrano una sopravvivenza globale mediana di 23,2 mesi con la combinazione di NTTS e radioterapia, gli ultimi dati temporanei di uno studio registrato multicentrico e multinazionale europeo mostrano un aumento significativo della sopravvivenza in combinazione con l'agente chemioterapico standard *temozolomide*. I dati preliminari mostrano un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti con glioma fino a 29 mesi, ben oltre gli effetti delle cure standard. Questi dati preliminari provengono solo da un piccolo gruppo di pazienti, pertanto è necessario attendere che più pazienti con GBM confermino i risultati precoci e preliminari. Di conseguenza, ciascun paziente con GBM sottoposto a NTTS contribuirà automaticamente allo sviluppo delle conoscenze e al progresso del trattamento con l'impiego di NTTS mediante la documentazione dello studio, che sarà predisposta previa accettazione del paziente (consenso informato).

Uno studio pubblicato nel 2019 [2] ha evidenziato l'attivazione del sistema immunitario del paziente contro le cellule del glioma, fatto che chiaramente coadiuva il controllo a lungo termine dell'ulteriore crescita del tumore, anche nelle aree del cervello in cui gli studi per immagini convenzionali non avevano rilevato nuove cellule tumorali, sebbene sia noto che cellule tumorali "dormienti" possano attivarsi in qualsiasi momento in qualsiasi altra parte del cervello. Questa immunostimolazione contro le cellule tumorali nel cervello dura molto più a lungo del solo trattamento NTTS. È stato rilevato che anche dopo alcuni mesi dalla conclusione della terapia, l'attivazione immunitaria è ancora attiva. Ne consegue che in molti casi si ottiene un controllo a lungo termine sul glioma.

Nessuna terapia è esente da effetti indesiderati. Con riguardo all'NTTS, il tessuto tumorale è annientato in modo massiccio, il che può condurre all'aumento della pressione nel cervello a causa dell'accumulo di acqua nei tessuti. Il tessuto morto, noto anche come "edema", può essere pericoloso se non trattato adeguatamente con farmaci e, in caso di edema ricorrente, potrebbe essere necessario un ulteriore intervento chirurgico volto a rimuovere il gonfiore e le nanoparticelle, al fine di normalizzare la pressione nel cervello e di stimolare la rigenerazione dei tessuti intorno al campo di trattamento. [3]. Pertanto, in caso di edema ricorrente, i pazienti sottoposti a NTTS devono essere predisposti per un ulteriore intervento chirurgico successivo all'NTTS.

Tutto è ricondotto alle statistiche e al calcolo matematico della sopravvivenza. Tuttavia, da un punto di vista individuale, a seguito dell'impiego dell'NTTS non è stata osservata una drastica riduzione della durata della vita o un deterioramento a lungo termine della salute generale rispetto alle cure standard. Ci sono pazienti che ottengono maggiori benefici dall'impiego dell'NTTS rispetto ad altri e questo dipende dalla localizzazione del tumore, dalle sue dimensioni, da alcuni fattori prognostici, da come il tumore reagisce alla prima terapia e dalla tempestività dell'impiego dell'NTTS a seguito della scoperta della recidiva.

Il significato e l'innovatività dell'NTTS sono stati ultimamente descritti in dettaglio nella rinnovata rivista scientifica *Nature Reviews* 2022 [4]. In essa sono state riassunte tutte le possibilità di una terapia locale contro il glioma. Nella rivista, si fa riferimento all'NTTS con il termine più generico di "ipertermia magnetica".

In Europa, NTTS è l'unico sistema terapeutico a "ipertermia magnetica" clinicamente disponibile per l'uso di routine ed è stato approvato per questo genere di terapia. Esistono molte altre opzioni di trattamento per il GBM, ma l'NTTS è un'ulteriore potente arma basata sulla nanomedicina. È un nuovo passo in avanti che offre speranza ai pazienti e ai medici una nuova opzione terapeutica.

In conclusione, sottoporsi all'NTTS non dovrebbe essere svantaggioso, ma può apportare benefici in diversa misura ai singoli pazienti con glioma, se qualificati per la terapia a seguito di un'attenta valutazione individuale, della proposta e dell'attuazione da parte dei medici specialisti curanti.

---

#### Riferimenti

1. Maier-Hauff, K., et al., *Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme*. J Neurooncol, 2011. **103**(2): p. 317-24.
2. Grauer, O., et al., *Combined intracavitary thermotherapy with iron oxide nanoparticles and radiotherapy as local treatment modality in recurrent glioblastoma patients*. J Neurooncol, 2019. **141**(1): p. 83-94.
3. Schwake, M., et al., *Combined Fluorescence-Guided Resection and Intracavitary Thermotherapy with Superparamagnetic Iron-Oxide Nanoparticles for Recurrent High-Grade Glioblastoma: Case Series with Emphasis on Complication Management*. Cancers (Basel), 2022. **14**(3).
4. van Solinge, T.S., et al., *Advances in local therapy for glioblastoma - taking the fight to the tumour*. Nat Rev Neurol, 2022.