



Targeted therapy

i nuovi trattamenti oncologici

Aiom

**Associazione
Italiana di
Oncologia Medica**

Targeted therapy. I nuovi trattamenti oncologici 5

La realtà clinica dei trattamenti integrati
Verso una nuova classificazione dei tumori
Alla ricerca di terapie più mirate
Nuove conoscenze farmacologiche e molecole biologiche
Cos'è la targeted therapy

Targeted drugs 10

Herceptin-Glivec
Gli anti-EGFR (cetuximab, gefitinib, erlotinib)
Gli anti-COX-2
Altre Targeted Drugs

Aspetti salienti delle sperimentazioni cliniche con farmaci “targeted” 20

Aspetti comuni e contraddizioni

Ultime novità nella terapia dei tumori 22

Tumore del seno
Tumore del polmone
Tumore del colon
Leucemia mieloide cronica e GIST
Tumore al cervello
Leucemia linfatica cronica, tumore della prostata, mieloma multiplo
Tumore epatico
Le metastasi ossee
Tumori ginecologici

La sinergia tra oncologi e ricercatori 29

Possibili scenari futuri 30

I recenti spettacolari avanzamenti nella biologia molecolare, culminati con il sequenziamento completo dei tre miliardi di basi del genoma umano, hanno aperto una nuova era per l'oncologia molecolare fornendo un metodo del tutto nuovo per la terapia del cancro. Sulla base dell'evidenza che molti dei prodotti proteici degli oncogeni o dei geni soppressori sono vettori di "informazione", l'analisi sistematica della differente espressione di tali geni in tessuti normali rispetto a quelli sviluppati nei tessuti tumorali (cioè l'approccio genomico-funzionale) è diventata una delle strategie più universalmente utilizzate per la scoperta dei circuiti molecolari implicati nei fenomeni proliferativi incontrollati. Un elevato numero di metodiche sono state messe a punto per studiare la differente espressione dei geni a livello di mRNA (genomica) e di proteina (proteomica). L'applicazione di tali tecniche – che sta per realizzare un passaggio epocale dalla medicina dell'empirismo alla medicina molecolare – consentirà, in un futuro ormai prossimo, un "tailored treatment" su un dettagliato profilo molecolare della neoplasia, individuando realmente, e in ogni momento della storia naturale della malattia, la selezione di istotipi aggressivi e quindi una personalizzazione della terapia.

Ma già oggi, conoscendo molti degli eventi molecolari che risultano alterati in determinati tipi di neoplasie, la ricerca farmacologica e gli studi di farmacogenomica consentono di individuare e mettere a punto farmaci selettivi (targeted-drugs) che, da soli o in combinazione con chemio, radio, ormonoterapia, colpiscono le molecole alterate e non solo quelle proliferative, permettendo in alcuni casi – per ora limitati – di combattere direttamente il tumore.



Targeted therapy

I nuovi trattamenti oncologici

La realtà clinica dei trattamenti integrati

Buona parte dei progressi compiuti dall'oncologia mondiale negli ultimi due decenni (+ 17% di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi) si devono alla chemioterapia, più spesso integrata con chirurgia e radioterapia. Oggi quasi tutti i tumori richiedono terapie integrate e le strategie cambiano da caso a caso: nel tumore della mammella e in quello del colon-retto la chemioterapia adiuvante permette attualmente di migliorare in modo molto sensibile il risultato complessivo delle cure, riducendo significativamente le percentuali di ripresa di malattia e di mortalità. Nella mammella la chirurgia è sempre più conservativa, grazie anche al supporto offerto dai trattamenti radiante e chemioterapico, e lo studio dei nuovi parametri biologici del tumore, integrati a quelli già noti, permette di personalizzare il trattamento ottimale per ogni paziente. Nei tumori del retto l'avvento della radioterapia preoperatoria, integrata con nuovi chemioterapici, consente oggi una chirurgia meno demolitiva che in passato.

Le terapie farmacologiche "riduttive" appaiono consolidate anche nei tumori di testa e collo e sono in fase di validazione per altri tumori cerebrali, dove grazie alla neuro-microchirurgia image-guided è possibile essere meno invasivi senza sacrificare gli intenti di radicalità. L'utilizzo sempre più sicuro ed efficace di farmaci antitumorali a scopo radiosensibilizzante (radioterapia integrata), cioè capaci di incrementare l'attività della radioterapia, rappresenta una delle conquiste più innovative della terapia integrata in oncologia.

Su queste basi, il futuro dell'integrazione terapeutica non può che passare necessariamente attraverso le ulteriori acquisizioni

sul ruolo delle nuove chemioterapie e delle terapie orali. Ma bisogna tener presente che la principale novità nella terapia medica del cancro è rappresentata dal fatto che il DNA e la replicazione cellulare non costituiscono più l'unico possibile bersaglio delle strategie terapeutiche antineoplastiche.

Verso una nuova classificazione dei tumori

Nonostante i passi da gigante della medicina molecolare, oggi continuiamo a classificare le neoplasie sulla base di criteri morfologici che non tengono conto, se non in minima parte, delle alterazioni genetiche e molecolari che le hanno causate. Ma la possibilità di conoscere il profilo genetico e molecolare di ogni singolo tumore provocherà una rivoluzione nel modo di affrontare le diverse neoplasie, sia dal punto di vista diagnostico che prognostico e terapeutico. Paradossalmente, in un futuro non lontanissimo, un tumore del colon e un tumore della mammella che condividono le stesse alterazioni genetiche causali potranno essere classificati in uno stesso gruppo, pur nascendo da tessuti completamente diversi; mentre due tumori che pure nascono dallo stesso organo potranno essere classificati in due categorie completamente diverse. Questo porterà a previsioni più accurate e affidabili sullo sviluppo della malattia e probabilmente a nuove strategie di trattamento.

Alla ricerca di terapie più mirate

Con il rapido progredire della caratterizzazione biologica delle neoplasie, i diversi compartimenti e le diverse funzioni della cellula tumorale, come pure il microambiente tumorale, sono diventati il bersaglio di terapie sempre più specifiche. Lo studio di alcuni aspetti della biologia tumorale – fattori di crescita e

segnali di trasduzione, invasività e angiogenesi, apoptosi, ciclo cellulare, sistemi di controllo della fedeltà di replicazione del DNA – ha fornito nuove indicazioni per l'ideazione di farmaci che interferiscano direttamente con eventi chiave della cellula neoplastica, con maggiore selettività per il tumore e minore tossicità. La mancanza di specificità d'azione dei chemioterapici, causa della loro considerevole tossicità (mielosoppressione, mucosite, alopecia, astenia, alterazioni delle funzioni cardiache, neurologiche, renali e gastroenteriche), non è sempre controbilanciata da una soddisfacente remissione della malattia neoplastica, soprattutto nei tumori solidi in fase avanzata, che rimangono incurabili e con limitate possibilità di sopravvivenza a lungo termine.

Solo recentemente gli oncologi hanno iniziato ad applicare le nuove conoscenze per la diagnosi, la prognosi – il ruolo dei fattori prognostici assume nuova rilevanza dal momento che alcuni di questi possono fornire utili indicazioni sulle scelte terapeutiche individualizzate – ma soprattutto per mettere a punto trattamenti più mirati.

Sebbene la traslazione dei risultati ottenuti in laboratorio in concetti da utilizzare in clinica richieda sempre notevole prudenza, è oggi possibile apprezzare i primi importanti risultati di queste ricerche. Pertanto è divenuto indispensabile per il clinico considerare la biologia molecolare come parte integrante della cultura degli oncologi clinici e familiarizzare con la sua terminologia e i concetti essenziali che, solo fino a qualche anno fa, rimanevano patrimonio quasi esclusivo dei ricercatori di base.

Nuove conoscenze farmacologiche e molecole biologiche

Le recenti acquisizioni della biologia molecolare consentono di identificare e in molti casi di colpire in maniera selettiva e specifica le molecole (fattori di crescita, recettori, enzimi,

ecc.) responsabili della crescita e della diffusione incontrollata delle cellule tumorali, della loro capacità di sopravvivere alla chemioterapia e alla radioterapia e di stimolare la produzione di nuovi vasi sanguigni. Grazie ad una serie di tecniche sempre più sofisticate per studiare i geni, i loro prodotti proteici, i vari aspetti del ciclo cellulare, i ricercatori hanno cominciato ad identificare molecole che interagissero con un difetto specifico: l'approccio alla farmacologia antineoplastica ne è risultato radicalmente cambiato, passando da una farmacologia basata sulla malattia ad una terapia guidata sul difetto molecolare.

Cos'è la targeted therapy

Questi nuovi concetti farmacologici sono alla base della targeted therapy, l'utilizzo cioè di farmaci – cosiddetti “biologici” o “intelligenti” – che agiscono selettivamente su recettori cellulari specifici. L'azione “targeted” del farmaco influenza positivamente il risultato terapeutico, come è stato dimostrato in studi clinici randomizzati. Questa azione selettiva, inoltre, risparmia le cellule normali dell'organismo dall'azione degli altri agenti terapeutici, con un miglioramento quindi del profilo di tollerabilità del trattamento stesso, a tutto vantaggio del paziente e della sua qualità di vita.

I recettori per i fattori di crescita e le vie di trasduzione del segnale intracellulare – “step” critici per la progressione della malattia in quanto in grado di modificare l'espressione di geni e proteine coinvolti nella regolazione della crescita, differenziazione e sopravvivenza cellulare – rappresentano i bersagli, particolarmente attraenti e potenzialmente sfruttabili, della maggior parte dei nuovi farmaci antineoplastici della targeted therapy.

Principali vantaggi e limiti attuali

Il vantaggio principale delle targeted therapy è l'azione selettiva: ciò le rende potenzialmente più efficaci e meno tossiche. Altro vantaggio delle targeted therapy è che possono essere sinergiche alla chemio e alla radioterapia. Inoltre, dati derivati dalla recente ricerca clinica sostengono la possibilità di impiegare un'ampia gamma di agenti indirizzati su differenti bersagli molecolari.

La restrizione maggiore al loro impiego è attualmente rappresentata dallo spettro d'azione limitato a quei particolari sottogruppi di neoplasie che, pur condividendo il fenotipo istologico, dipendono da specifiche alterazioni molecolari.



Targeted drugs

Herceptin-Glivec

Alcuni dei nuovi farmaci mirati su bersagli molecolari hanno superato celermente le fasi della sperimentazione controllata, diventando di comune impiego nella pratica clinica. Trastuzumab (Herceptin) e imatinib (Glivec) ne sono gli esempi più eclatanti in quanto risultati determinanti nel produrre rispettivamente un aumento della sopravvivenza mediana di pazienti con neoplasia mammaria HER-2-positiva e nel permettere una prolungata remissione di malattia in tumori stromali dell'apparato gastroenterico inoperabili (GIST). Per altre molecole, ad esempio Iressa e Tarceva, rimane invece da definire l'ambito di impiego, dato che ad oggi hanno dimostrato una sicura efficacia in un numero ancora limitato di neoplasie, come agenti singoli o in aggiunta alla chemioterapia. Il trastuzumab (Herceptin) è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, con elevata affinità di legame per la proteina HER-2/*neu*. Gli HER o erbB sono una classe di 4 recettori di fattori di crescita con attività tirosin chinasi, che includono HER-1/erbB-1, noto anche come EGFR, HER-2/erbB-2, HER-3/erbB-3 e HER4/erbB-4. (Fig. 1) L'iperespressione di HER-2/*neu* è stata rilevata in circa il 30%

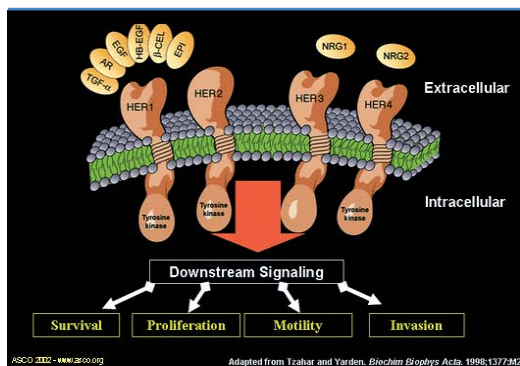


Fig. 1 - La classe dei recettori HER per i fattori di crescita.

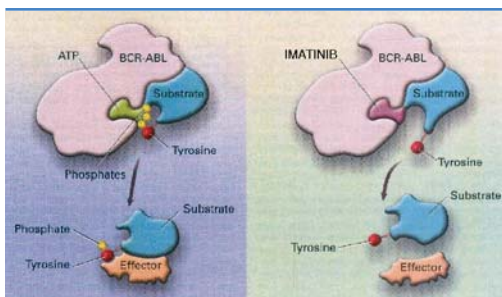


Fig. 2 - La sacca di chinasi di Bcr-Abl è il "motore" dell'enzima in cui si svolge la funzione della tirosina chinasi.

Glivec si lega al sito di legame della ATP all'interno della sacca di chinasi, inibendo la funzione di Bcr-Abl e prevenendo la trasduzione di tutti i segnali anormali provocati da Bcr-Abl.

dei pazienti con carcinoma mammario metastatico (per il quale il farmaco è stato approvato) e sembra costituire un fattore prognostico negativo.

Trastuzumab è stato impiegato come singolo agente ed esistono diverse esperienze di associazione a chemioterapia, la più significativa delle quali riguarda i taxani, in pazienti con malattia metastatica HER-2 positiva, che ha prodotto risultati significativamente superiori rispetto alla sola chemioterapia, sia in termini di tassi di risposta (42% vs 15%), sia di durata della risposta (10,5 vs 4,5 mesi). Altre associazioni riguardano il cisplatino e la doxorubicina; quest'ultima sembra però gravata da una maggiore tossicità cardiaca. I ricercatori stanno iniziando ad esaminare il potenziale di trastuzumab anche con la terapia ormonale, una combinazione che potrebbe ritardare l'utilizzo della chemioterapia.

Ma l'esempio più eclatante e ormai "illustre" della potenziale efficacia clinica degli approcci "biologici" è dato dall'imatinib (Glivec), attualmente approvato per la leucemia mieloide cronica resistente alla terapia con interferone e per il **tumore dello stroma gastrointestinale (GIST)**, rara neoplasia che origina da cellule specificamente localizzate a livello intestinale, considerata incurabile con i farmaci chemioterapici tradizionali. (Fig. 2)

Il farmaco è in grado di inibire l'attività della tirosin chinasi associata al recettore c-Kit, il cui difettoso funzionamento provoca il GIST. I risultati della somministrazione dell'imatinib

a pazienti affetti da GIST non-resecabili o metastatici sono così riassumibili: oltre il 50% dei pazienti ha avuto una risposta obiettiva al trattamento, mentre il beneficio clinico (riduzione o scomparsa dei sintomi relativi alla malattia) si è avuta in oltre l'80% dei pazienti. Gli effetti collaterali, anche nel caso di somministrazioni protratte, sembrano davvero trascurabili.

Nei tumori epiteliali (l'85% di tutte le neoplasie), invece, sono oggi allo studio numerose altre molecole “biologiche” che bloccano l'attività del recettore per l'Epidermal Growth Factor (EGFR o HER-1), come il cetuximab (Erbix), il gefitinib (Iressa) e l'erlotinib (Tarceva), o dell'enzima ciclo-ossigenasi di tipo 2, come celecoxib e rofecoxib, di solito utilizzati come anti-infiammatori e anti-dolorifici.

Gli anti-EGFR: cetuximab, gefitinib, erlotinib

L'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Il recettore del fattore di crescita epidermico (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR o HER1) fa parte della classe HER dei recettori dei fattori di crescita della tirosin chinasi (TK), alla quale appartengono anche HER2 ('target' dal trastuzumab), HER3 e HER4, importanti mediatori dei processi di crescita, differenziazione e sopravvivenza cellulare. Legandosi a fattori di crescita quali EGF – o il Transforming Growth Factor α , TGF α – il recettore innesca un meccanismo di trasduzione intracellulare a “cascata” che influenza sintesi del DNA, crescita e sopravvivenza cellulare. (Fig. 3)

Meccanismo d'azione degli anti-EGFR

Nell'ultimo decennio numerosi studi hanno analizzato, in tumori umani di differente istotipo, le alterazioni funzionali e di espressione dei recettori della famiglia dell'EGFR individuando, in questa cascata di segnali molecolari, potenziali bersagli

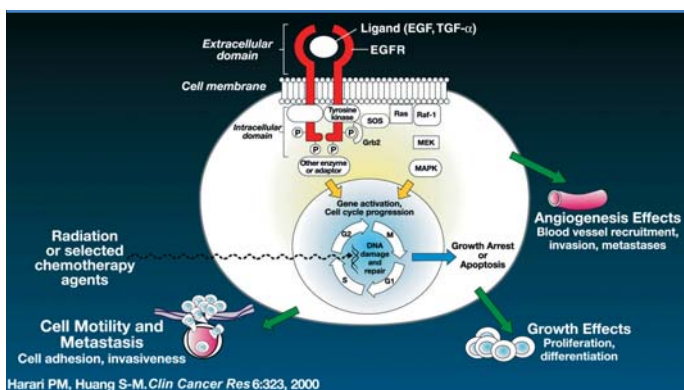


Fig. 3 - Ruolo del recettore del fattore di crescita epidermica (EGFR) nella trasduzione del segnale e nella progressione del tumore.

terapeutici e fornendo il razionale per sviluppare farmaci innovativi.

In tale contesto l'EGFR sembra essere un bersaglio ideale dal momento che l'attivazione costitutiva della tirosin chinasi del recettore è in grado di indurre, nella cellula neoplastica, una proliferazione disregolata, favorendone le capacità invasive e metastatiche, l'angiogenesi e la sopravvivenza cellulare. Peraltro tale approccio terapeutico potrebbe essere di ausilio, non solo nel trattamento di neoplasie che presentano alterazioni funzionali di EGFR, ma **anche nella prevenzione**.

- EGFR è espresso in molti tumori solidi come quelli del colon retto, del distretto cervico facciale (a cellule squamose), del pancreas, del polmone (non a piccole cellule), del seno, del tratto genitourinario (rene, vescica e prostata) e nei glioblastomi
- La frequenza di espressione di EGFR e il suo ruolo nei processi di replicazione, proliferazione e neovascolarizzazione delle cellule tumorali, suggerisce che l'inibizione della sua funzione determini un potenziale terapeutico in grado di inibire la crescita o la progressione dei tumori che lo esprimono
- Cellule tumorali che iper-esprimono il recettore EGFR tendono ad essere più aggressive e sono associate a una malattia con prognosi peggiore
- L'espressione di EGFR è stata correlata con l'aumento della resistenza a chemioterapici e radioterapia

Percentuali di espressione di EGFR

tumore	percentuale di casi che esprimono EGFR	riferimenti bibliografici
colon	25%-77%	Salomon (1995); Goldstein (2001)
colon resistente	72%	Saltz (2001)
testa-collo	95%-100%	Salomon (1995); Grandis (1996)
pancreas	30%-89%	Salomon (1995); Uegaki (1997); Abbruzzese (2001)
polmone NSCLC	40%-80%	Salomon (1995); Fontanini (1998); Rusch (1997)
carcinoma renale	50%-90%	Salomon (1995); Yoshida (1997)
seno	14%-91%	Klijn (1992); Beckman (1996); Bucci (1997); Walker (1999)
ovaio	35%-70%	Salomon (1995); Bartlett (1996); Fischer-Colbrie (1997)
glioma	40%-63%	Salomon (1995); Rieske (1998); Watanabe (1996)
vescica	31%-48%	Salomon (1995); Chow (1997)

Studi clinici con anti-EGFR

Negli studi preclinici numerose classi di molecole, tra cui gli anticorpi monoclonali anti-EGFR e gli inibitori della tirosin chinasi, hanno dimostrato di legarsi all'EGFR e/o bloccarne la funzione e la trasduzione del segnale di crescita della cellula tumorale. Ciò può provocare l'inibizione dei processi di crescita e progressione delle cellule tumorali (angiogenesi, apoptosi, metastasi e ciclo cellulare).

In modelli animali, gli inibitori dell'EGFR mostrano un potenziale sinergico con radioterapia e alcuni chemioterapici. Numerosi studi clinici su pazienti con tumori EGFR-positivi hanno dimostrato una correlazione tra espressione del recettore e severità della prognosi, diminuzione della sopravvivenza e/o aumento della metastasi.

Trial sono attualmente in corso per valutare l'efficacia clinica degli inibitori dell'EGFR per il trattamento di tumori EGFR-positivi.

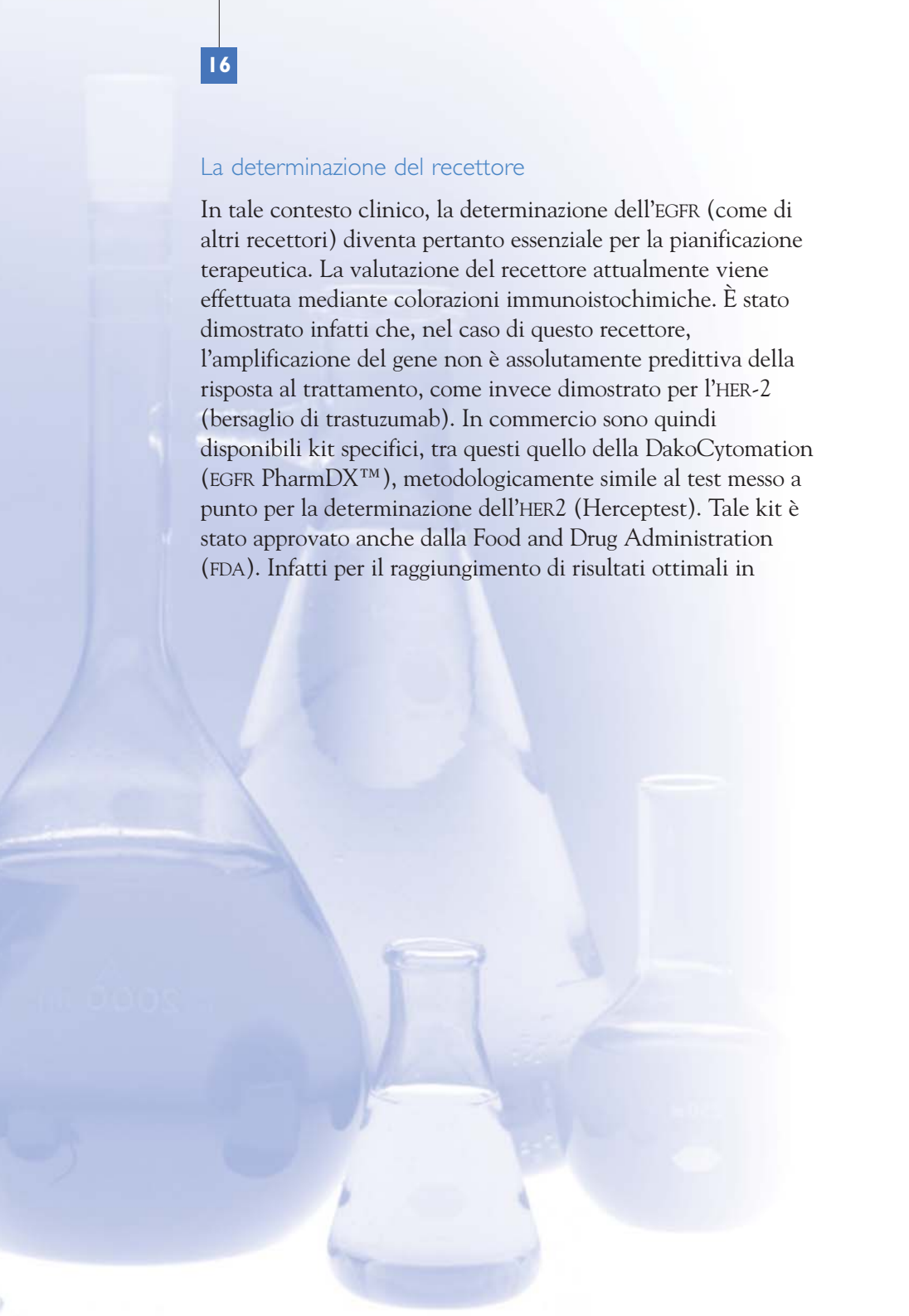
Una doppia strategia terapeutica

Basandosi sulla struttura e sulla funzione del recettore EGFR, recentemente, sono state sviluppate due differenti strategie terapeutiche.

1. La prima si basa sull'impiego di anticorpi monoclonali (i.e. C225/cetuximab), generati contro il dominio extracellulare dell'EGFR, in grado di bloccare il sito di binding del ligando inducendo endocitosi del recettore e conseguente "downregolazione" della proteina recettoriale stessa
2. La seconda utilizza piccole molecole in grado di competere con l'adenosin-trifosfato (ATP) nel sito di legame della tirosin chinasi (TK) bloccando pertanto l'attivazione del recettore e la trasduzione del segnale postrecettoriale – gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva). Recenti studi clinici suggeriscono che entrambi i farmaci sono ben tollerati e possono avere efficacia clinica in numerose neoplasie umane

La determinazione del recettore

In tale contesto clinico, la determinazione dell'EGFR (come di altri recettori) diventa pertanto essenziale per la pianificazione terapeutica. La valutazione del recettore attualmente viene effettuata mediante colorazioni immunohistochimiche. È stato dimostrato infatti che, nel caso di questo recettore, l'amplificazione del gene non è assolutamente predittiva della risposta al trattamento, come invece dimostrato per l'HER-2 (bersaglio di trastuzumab). In commercio sono quindi disponibili kit specifici, tra questi quello della DakoCytomation (EGFR PharmDX™), metodologicamente simile al test messo a punto per la determinazione dell'HER2 (Herceptest). Tale kit è stato approvato anche dalla Food and Drug Administration (FDA). Infatti per il raggiungimento di risultati ottimali in



termini di corretta selezione dei pazienti da trattare con anticorpi anti EGFR, è attualmente corretto utilizzare metodiche standardizzate che abbiano fornito controlli di qualità interni ed esterni.

Va inoltre ricordato che, attualmente, pazienti con tumori negativi per EGFR non sono candidabili a terapia specifica. Tuttavia, a differenza di quanto riportato per HER2, per il quale i livelli di espressione (score +, ++, +++) sono significativamente correlati alla risposta al farmaco (trastuzumab), per l'EGFR non è emersa nessuna chiara associazione tra intensità di espressione e risposta ai differenti farmaci anti-EGFR attualmente disponibili. Questi dati suggeriscono che i singoli membri della famiglia dell'EGFR, in base alla loro espressione, possono avere impatto differente sull'andamento clinico della malattia.

Recenti studi hanno evidenziato che è importante valutare non solo l'espressione di EGFR, ma anche i livelli dei ligandi, dei coattivatori e di altre proteine coinvolte nella trasduzione del segnale proliferativo. La crescente disponibilità di reagenti utilizzabili in immunostochimica su tessuto incluso in paraffina renderà attuabile anche questo tipo di determinazione. Attualmente è consigliabile effettuare il test EGFR per accedere ad un'informazione che in futuro sarà integrata da ulteriori dati di laboratorio.

Gli anti - cox-2

L'enzima ciclo-ossigenasi (COX) svolge una funzione regolatoria chiave nella sintesi delle prostaglandine. Si ritiene che COX-1 presieda a funzioni di citoprotezione, mentre l'enzima inducibile COX-2 rappresenti la principale isoforma delle cellule infiammatorie, la cui espressione è indotta a seguito di numerosi tipi di stress.

È stato dimostrato che la quasi totalità dei tumori del colon-retto, l'85% circa, ha livelli enormemente elevati di COX-2.

L'iperespressione di tale proteina è presente invece almeno nel 50% circa degli adenomi. Tale incremento di espressione determina un'inibizione dell'apoptosi e/o un incremento dell'angiogenesi e del potenziale metastatico della neoplasia. Questa proteina potrebbe essere quindi collegata al rischio o addirittura determinare lo sviluppo del tumore colonrettale.

Meccanismo d'azione

Studi in vivo indicano come i farmaci non-steroidi e anti-infiammatori (FANS) e gli inibitori della COX rallentino lo sviluppo del cancro del colon e ciò sembra dipendere in larga misura dalle loro capacità di inibire la crescita cellulare e indurre apoptosi.

È inoltre risultato evidente che a giocare un ruolo decisivo in tali effetti contribuiscono tanto i processi mediati che quelli non mediati dalle prostglandine.

La recente disponibilità di agenti che inibiscono selettivamente le COX-2, quali il celecoxib e il rofecoxib (antireumatici dotati di una migliore tollerabilità dei FANS a livello gastroenterico), ha permesso di ottenere risultati rilevanti in condizioni precancerose: un modello interessante è quello rappresentato dalla poliposi familiare (FAP), dove Steinbach ha riportato una significativa riduzione del numero di adenomi senza incremento di effetti collaterali rispetto ai pazienti trattati con solo placebo. E ciò sia nel colon che nel duodeno. Gli inibitori della COX sembrano inoltre poter avere un ruolo sia nella malattia oncologica avanzata che in terapia adiuvante.

Ulteriori potenzialità terapeutiche

Ulteriori dati sugli inibitori della COX-2 indicano inoltre la capacità di questi agenti antinfiammatori di inibire le metastasi polmonari, di interagire in modo sinergico con il 5-fluorouracile (5FU) e di incrementare la radiosensibilità della neoplasia. Su questa base sono stati elaborati studi prospettici per saggiare queste affascinanti ipotesi in ambito clinico, tanto in fase di

malattia avanzata quanto (e questo è l'ambito più stimolante) in fase di malattia minima residua, dopo intervento chirurgico macroscopicamente radicale, seguito eventualmente da chemioterapia adiuvante.

Si tratta in ogni caso di dati che vanno analizzati con molta cautela e rigore soprattutto perché non si tratta, almeno per ora, di farmaci sostitutivi della chemioterapia ma di interventi in associazione o in sequenza.

Altre targeted drugs

Altri farmaci agiscono inibendo l'angiogenesi, bloccandone uno dei maggiori responsabili, il fattore di crescita angiogenetico VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor); il più noto è l' anticorpo monoclonale bevacizumab (Avastin). Un recente studio con bevacizumab in associazione con chemioterapia ha dimostrato che la somministrazione dell'anti-VEGF è in grado di aumentare la percentuale di risposte, il tempo alla progressione e la sopravvivenza, rispetto allo stesso schema di chemioterapia; un dato particolarmente rilevante perché rappresenta la prima dimostrazione dell'efficacia di un farmaco antiangiogenico nell'aumentare la sopravvivenza.

Altre classi di farmaci "biologici" in fase di studio sono:

- gli inibitori dell'oncoproteina *ras* che, se attivate, sono in grado di eludere il controllo inibitorio delle GTPasi, mantenendo così le cellule tumorali in perenne stato proliferativo. Le mutazioni a carico dell'oncogene *ras* sono rilevabili, seppur con differente frequenza, in circa il 30% dei tumori solidi, ma casistiche riguardanti adenocarcinomi del colon, del pancreas e del polmone riportano alterazioni di *K-ras* fino al 90%, con implicazioni fondamentali nei processi di tumorigenesi;
- gli oligonucleotidi antisenso, che interferiscono con l'mRNA della protein chinasi C e della proteina antiapoptosi *bcl-2*;
- i modulatori della trascrizione, che agiscono inibendo la deacetilazione degli istoni.

Aspetti salienti delle sperimentazioni cliniche con farmaci “targeted”

In base ai risultati finora archiviati si può affermare che la ricerca relativa alla biologia del cancro non ha ancora prodotto conoscenze sufficienti che permettano di selezionare la maggior parte dei pazienti da trattare con farmaci diretti su specifici bersagli molecolari.

Tuttavia, dalla sperimentazione clinica sono rilevabili alcuni aspetti che accomunano le targeted drugs e che possono essere sintetizzati nei quattro punti che seguono.

Aspetti comuni

1. Azione selettiva su particolari substrati delle cellule tumorali
2. Modesta insorgenza di effetti indesiderati anche nel caso di impiego prolungato nel tempo
3. Molti di essi possono essere somministrati per via orale, mantenendo il paziente in ambito ambulatoriale
4. Inibizione della crescita tumorale con un limitato effetto “debulking” sulla massa neoplastica (ad eccezione di Glivec nell’ambito dei GIST)

Dall’analisi dei risultati degli studi clinici e preclinici condotti emergono però anche aspetti contraddittori, esemplificati nei due esempi sottoriportati.

Contraddizioni (esempi)

1. Nella maggior parte degli studi basati sull'associazione tra anticorpi monoclonali (anti-HER-2, anti-EGFR, anti-VEGF) e la chemioterapia viene riportato un significativo sinergismo con diversi agenti quali irinotecan, doxorubicina, gemcitabina, topotecan, paclitaxel, cisplatino, oltre all'azione anti-angiogenetica. *Questi dati non sono però riproducibili in neoplasie differenti*
2. Gli inibitori tirosin chinasi di EGFR non hanno invece dimostrato un'utile interazione con la chemioterapia. Ma se, al contrario, vengono *impiegati in monoterapia possono produrre regressione tumorale* o una prolungata stabilità di malattia in un limitato numero di pazienti ancora non identificabile quale sottogruppo

Ultime novità nella terapia dei tumori

Tumore del seno

In base ai dati di tutti i registri tumori, in Italia ogni anno il carcinoma della mammella colpisce oltre 28.000 donne e causa 11.000 decessi. È la prima causa di morte nelle donne nella fascia d'età tra i 35 e i 44 anni e in molte zone rappresenta un quarto circa di tutti i tumori femminili.

Al fine di ottenere la massima citoriduzione tumorale, nel corso degli anni sono state perseguite diverse strategie, fra cui l'introduzione di nuovi chemioterapici (antracicline, taxani, vinorelbina, gemcitabina), la combinazione di diversi farmaci (polichemioterapia) e, più recentemente, l'incremento della quantità di farmaco somministrato. In particolare, da un lato si è ricercata la massima dose di farmaco raggiungibile (*dose intensity*) e dall'altro la somministrazione più ravvicinata delle dosi (*dose density*). Il razionale alla base dell'utilizzo di una maggiore *dose intensity* è rappresentato dal tentativo di superare il problema della chemioresistenza grazie a dosi maggiori di farmaco. L'alternativa più promettente è costituita da un diverso frazionamento delle somministrazioni, con l'obiettivo di diminuire l'intervallo fra i trattamenti.

Nel 25% circa dei casi di carcinoma mammario, l'amplificazione dell'oncogene HER-2/c-erbB-2 determina l'iperpressione di una proteina di membrana ad attività tirosin chinasi (p185). Studi clinici indicano che le cellule con un'amplificazione di questo gene rispondono all'azione della doxorubicina. Risultati incoraggianti nel carcinoma mammario metastatico vengono anche dall'impiego dell'anticorpo monoclonale *trastuzumab*, tanto da suggerirne l'utilizzo in chemioterapia adiuvante.

I progressi compiuti nel campo della terapia adiuvante negli

ultimi decenni hanno determinato un sostanziale miglioramento della prognosi. L'introduzione in fase adiuvante di nuovi chemioterapici come i taxani e di nuovi farmaci anti-ormonali come gli inibitori dell'aromatasi, sembra poter ulteriormente ridurre il rischio di ripresa di malattia.

Le nuove terapie biologiche indirizzate a colpire la cellula tumorale in modo specifico rappresentano oggi la speranza più fondata di migliorare la prognosi e la qualità di vita di queste pazienti, riducendo gli effetti collaterali delle terapie somministrate.

Tumore del polmone

Ogni anno in Italia si ammalano di tumore al polmone oltre 28.000 persone e si stima che altrettanti siano i decessi, vale a dire il 20% di tutte le morti per cancro in Italia. Le speranze per questo carcinoma arrivano dagli inibitori dei recettori con attività tirosin chinasi. Tra questi meritano attenzione gefitinib (Iressa) e erlotinib (Tarceva) che sono in grado di bloccare l'EGFR. Gefitinib e erlotinib hanno dato risultati incoraggianti in pazienti pretrattati con la chemioterapia. Gefitinib è registrato negli Stati Uniti e in altri 27 paesi del mondo per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule in cui sia fallita una terapia con farmaci citotossici quali il platino e il docetaxel. Purtroppo i medesimi riscontri non sono stati registrati in associazione alla stessa chemioterapia.

Un certo interesse hanno destato la sperimentazione dell'anticorpo monoclonale anti-EGFR cetuximab e anti-VEGF bevacizumab, impiegati con successo in associazione alla chemioterapia.

Tumore del colon

Dopo i tumori alle vie aeree, allo stomaco e alla mammella, il cancro del colonretto è la neoplasia più frequente nel mondo e rappresenta circa il 10% dei nuovi casi di tumore (40.000 in Italia). Anche nella cura di questo big killer si stanno però ottenendo risultati confortanti. In particolare nei pazienti operati e con linfonodi positivi, la terapia adiuvante è in grado di migliorare la sopravvivenza di un 30% relativo: questo significa che se sino ad oggi sopravviveva il 40% dei pazienti, adesso la percentuale è arrivata al 55%. Sul fronte della terapia, una molecola interessante è l'oxaliplatino che si inserisce nel DNA delle cellule tumorali e le danneggia. I risultati migliori si raggiungono quando l'oxaliplatino è utilizzato insieme al 5-fluorouracile: due studi randomizzati, per un totale di 620 pazienti, hanno dimostrato un incremento delle risposte obiettive rispetto al solo 5-fluorouracile (intorno al 50%), con una sopravvivenza di 16-19 mesi. 87 pazienti hanno portato a termine la cura durata 5 anni, il 39% di essi è tuttora in vita e 19 non presentano più sintomi di malattia. Sul fronte delle terapie biologiche, un farmaco degno di nota è il cetuximab, anticorpo monoclonale anti-EGFR. In questo caso sono stati ottenuti risultati significativi in quei pazienti che erano sfuggiti alla chemioterapia: attualmente sono in corso altri studi per valutare gli effetti positivi dell'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia standard. Il cetuximab è stato registrato in Svizzera e Stati Uniti per il trattamento di pazienti dopo il fallimento di terapia con irinotecano. Anche l'EMA nell'Unione Europea ha recentemente registrato con simile indicazione il cetuximab in associazione con irinotecano.

Anche qui, come per il tumore del polmone, la sperimentazione dell'anticorpo monoclonale anti-VEGF (bevacizumab) impiegato con successo in associazione alla chemioterapia, ha dato risultati interessanti.

Leucemia mieloide cronica e GIST

La leucemia mieloide cronica (900-1.000 nuovi pazienti all'anno in Italia) trae origine da un'alterazione acquisita della cellula staminale totipotente del midollo osseo. Questa alterazione, permanente, causa una proliferazione difettosa e incontrollata del midollo con produzione di un numero elevato di globuli bianchi. I globuli bianchi in eccesso escono dal midollo osseo e vanno a colonizzare il sangue periferico e la milza.

L'imatinib (Glivec) è un potente inibitore di Bcr-Abl (il marker specifico della LMC): è cioè capace di bloccare tutti i percorsi di trasduzione del segnale messi in atto da Bcr-Abl e annullare il processo che porta alla trasformazione in leucemia.

In vivo imatinib si è dimostrato in grado di ridurre la gravità del tumore prolungando la sopravvivenza di topi cui erano state inoculate cellule leucemiche *bcr-abl* positive.

In vitro imatinib si è dimostrato in grado di inibire anche altre tirosinchinasi – c-Kit e PDGF (Platelet-Derived Growth Factors) – che si manifestano in alcuni tumori solidi.

Attualmente sono in corso studi clinici, in un numero limitato di pazienti, su tumori solidi che esprimono queste tirosin-chinasi come i tumori della prostata resistenti a terapia ormonale, i gliomi, i tumori della mammella e del polmone a piccole cellule.

Particolarmente significativi sono i risultati dell'impiego di imatinib per il trattamento del raro **tumore dello stroma gastrointestinale (GIST)**, la cui incidenza è simile a quella della leucemia mieloide cronica. Dopo i risultati incoraggianti degli studi di fase I e II effettuati in USA e Europa, che hanno portato alla registrazione del farmaco per questa indicazione, sono stati avviati studi di fase III, attualmente in corso, per la valutazione della sopravvivenza e della qualità della vita.

Tumori cerebrali

Un test genetico e un approccio terapeutico personalizzato: sono queste le due strategie su cui oggi fanno grande affidamento i ricercatori per combattere efficacemente il cancro al cervello, neoplasia in preoccupante aumento, in particolare nella fascia tra i 20 e i 40 anni (7.000 casi l'anno in Italia). Con i test genetici è possibile identificare il miglior percorso di cura di ogni malato. Per esempio individuare quei pazienti con tumore a lenta crescita, i cosiddetti gliomi a basso grado, che traggono beneficio dalla sola chemioterapia orale, meno invasiva della radioterapia. La personalizzazione terapeutica si fonda invece sull'impiego, secondo modi e tempi variabili per ogni paziente, della temozolomide, il primo farmaco che ha rivoluzionato l'approccio a questa neoplasia. È stato infatti dimostrato che variando il tempo ed il modo di somministrazione della temozolomide si può riuscire a bloccare fino al 90% la quantità dell'AGT, la proteina killer responsabile dello sviluppo della resistenza alla chemioterapia delle cellule neoplastiche dei tumori cerebrali.

Leucemia linfatica cronica, tumore della prostata, mieloma multiplo

La somministrazione nel sangue del malato di *interferingRNA* ha mostrato in vitro di riattivare le difese naturali dell'organismo. La sostanza è prodotta da due microgeni, denominati geni miR, mancanti nel 70% dei malati di leucemia linfatica cronica, neoplasia che colpisce circa 4 mila italiani l'anno. I ricercatori hanno scoperto che i geni miR mancano anche nel tumore della prostata (12 mila casi all'anno in Italia) e nel mieloma multiplo (3 mila casi). La scoperta dei geni miR apre la strada a studi totalmente nuovi per trovare la chiave di volta di questi tumori e il trattamento più efficace. In questo caso dalla genetica si può passare

direttamente alla cura in tempi molto rapidi: infatti il vantaggio enorme della nuova terapia è che l'*interferingRNA* può essere prodotto in grandi quantità con specifiche macchine sintetizzatrici. Se la sperimentazione sull'uomo confermerà l'eccezionale scoperta, nel giro di uno-due anni potremmo avere il primo farmaco genetico attivo contro la leucemia linfatica, il tumore alla prostata e il mieloma multiplo. Rispetto alla terapia genica tradizionale, che mira a sostituire geni "guasti" con geni sani, il nuovo approccio si basa sulla riparazione dei geni "guasti" tramite l'*interferingRNA*.

Tumore epatico

Solo cinque malati di tumore epatico primario su cento sono ancora vivi a cinque anni dalla diagnosi. Ma anche per questa neoplasia si è forse arrivati a un punto di svolta. L'idea dei ricercatori è di far morire le masse tumorali mediante il blocco dei vasi che alimentano il tumore con materiale inerte, iniettato in microparticelle o isotopi radioattivi. L'altra possibilità è quella di cuocere i noduli maligni scaldandoli (ipertermia). L'efficacia dell'ipertermia è potenziata dal blocco temporaneo della circolazione epatica. Se i noduli sono piccoli e non numerosi, si raggiungono guarigioni fino al 70% dei casi.

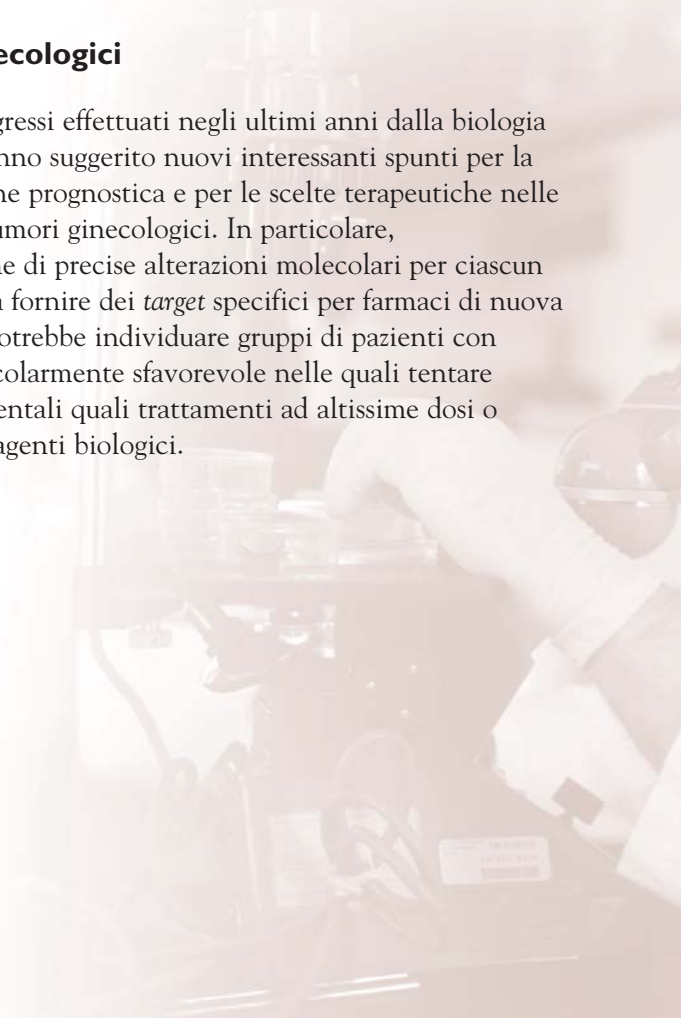
Le metastasi ossee

Le metastasi ossee oltre ad un forte dolore provocano gravi complicanze, come le fratture patologiche e l'ipercalcemia, che compromettono notevolmente la qualità di vita del paziente. Le metastasi ossee si sviluppano nel 40% dei tumori del polmone, 70% dei tumori della mammella e della prostata, 90% dei mielomi, ma anche nel 25% dei tumori del rene, nel 15%-40% dei melanomi e 60% dei tumori della

tiroide e della vescica. Di recente acquisizione in questo campo sono i bisfosfonati di nuova generazione, tra cui l'acido zoledronico, che si è dimostrato in grado di ridurre il dolore osseo e di ritardare e ridurre l'incidenza delle complicanze scheletriche, tra cui le fratture patologiche. Il farmaco sarebbe inoltre in grado di svolgere un'azione antitumorale direttamente sulle metastasi ossee; in particolare si è dimostrato efficace nell'indurre l'apoptosi, cioè la morte programmata delle cellule tumorali.

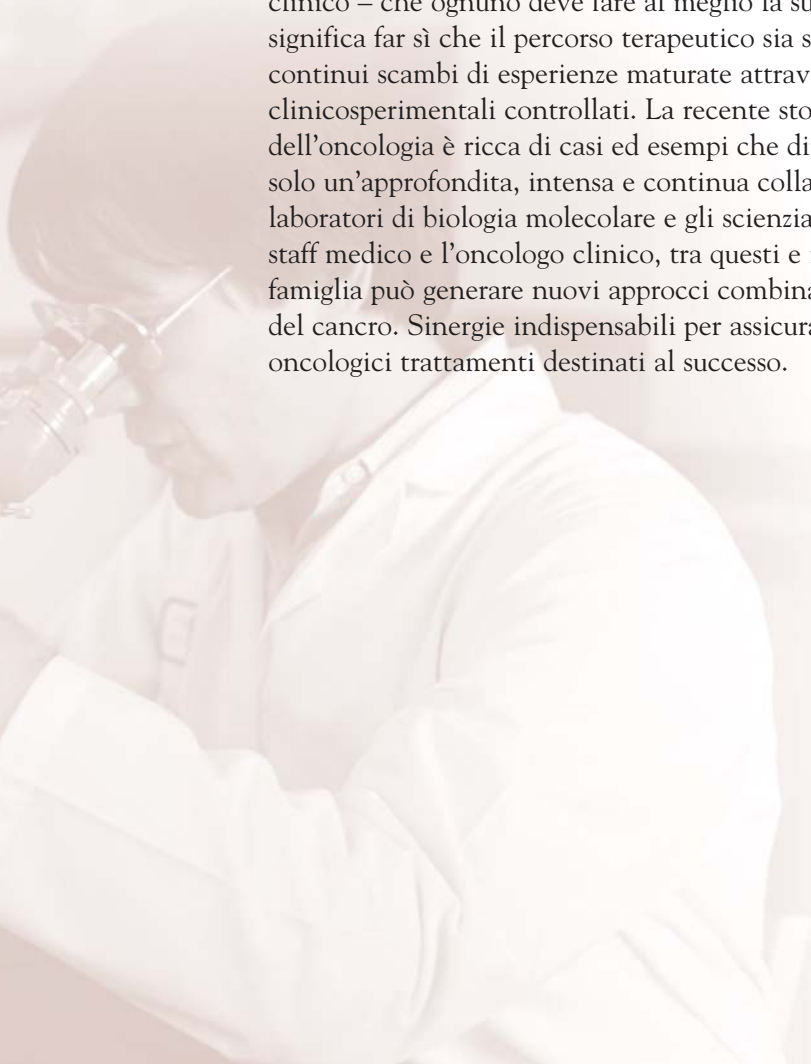
Tumori ginecologici

I notevoli progressi effettuati negli ultimi anni dalla biologia molecolare hanno suggerito nuovi interessanti spunti per la caratterizzazione prognostica e per le scelte terapeutiche nelle pazienti con tumori ginecologici. In particolare, l'identificazione di precise alterazioni molecolari per ciascun tumore, oltre a fornire dei *target* specifici per farmaci di nuova generazione, potrebbe individuare gruppi di pazienti con prognosi particolarmente sfavorevole nelle quali tentare terapie sperimentali quali trattamenti ad altissime dosi o basati su altri agenti biologici.



La sinergia tra oncologi e ricercatori

Lo sviluppo di questi nuovi farmaci e l'integrazione di essi con le sempre migliori terapie in uso sono obiettivi realistici, raggiungibili e perseguibili. A patto e con la consapevolezza – da parte di tutti gli operatori dell'oncologia, dal ricercatore al clinico – che ognuno deve fare al meglio la sua parte. Ciò significa far sì che il percorso terapeutico sia sempre frutto di continui scambi di esperienze maturate attraverso studi clinicosperimentali controllati. La recente storia dell'oncologia è ricca di casi ed esempi che dimostrano come solo un'approfondita, intensa e continua collaborazione tra i laboratori di biologia molecolare e gli scienziati clinici, tra lo staff medico e l'oncologo clinico, tra questi e il medico di famiglia può generare nuovi approcci combinati nella terapia del cancro. Sinergie indispensabili per assicurare ai pazienti oncologici trattamenti destinati al successo.



Possibili scenari futuri

Attraverso lo sviluppo e l'uso degli agenti biologici i futuri regimi antineoplastici potrebbero essere specificamente confezionati su misura del paziente sulla base delle caratteristiche molecolari del tumore. Il successo clinico di nuovi farmaci mirati a specifici bersagli molecolari dipenderà in larga misura dalla possibilità di selezionare i pazienti potenzialmente più responsivi ad una specifica strategia terapeutica, come dimostrano gli esempi di Herceptin e Glivec. Le nuove acquisizioni sull'uso di questi farmaci prefigurano un avvenire brillante che migliorerà l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti.

Tra le nuove possibili strategie terapeutiche vi è l'impiego di tali agenti per tempi prolungati con l'obiettivo di "cronicizzare" la malattia neoplastica attraverso una protratta inibizione della crescita tumorale senza pretendere la completa regressione della malattia. La rapida riduzione della massa tumorale, che avviene talvolta impiegando la chemioterapia, è infatti invariabilmente seguita da una inesorabile ripresa che porta al decesso del paziente. I nuovi farmaci antitumorali potrebbero invece produrre un allungamento della sopravvivenza del malato oncologico, interferendo solo con la crescita e la diffusione del tumore, senza produrre importanti tossicità e senza compromettere la qualità della vita del paziente.

A questo proposito sembra necessario modificare il disegno degli studi prevedendo nella valutazione più che il tasso di risposta alla terapia il tempo alla progressione e il beneficio clinico. Inoltre, i futuri trial dovranno essere progettati non solo per ottenere una valutazione dell'efficacia dei farmaci ma anche per individuare i determinanti biologici e molecolari della malattia e le caratteristiche genetiche del paziente predittivi della risposta al trattamento. Questo potrebbe

consentire di ampliare lo spettro delle strategie terapeutiche antineoplastiche e al contempo di specializzare l'intervento terapeutico interferendo con specifici meccanismi coinvolti nella patogenesi molecolare di ogni determinata neoplasia e arrivare, attraverso i progressi della farmacogenomica, a individualizzare la terapia.

Bibliografia essenziale

Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2:727-739, 2002.

Mendelsohn J and Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*, 21: 2787-2799, 2003.

Proceedings ASCO, 2003 e 2004, accessibili sul sito:
http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002544,00.asp



**Associazione
Italiana di
Oncologia Medica**

via Nöe, 23 - 20133 Milano
tel. 02.70630279, fax 02.2360018
email: aiom.mi@tiscalinet.it
www.aiom.it www.oncologiaonline.org

A cura di:

Mauro Boldrini
Sabrina Smerrieri
Sergio Ceccone

Consulenza scientifica:

Roberto Labianca
Fortunato Ciardiello
Giampaolo Tortora

Hanno collaborato:

Daniela Pelicioli, Gino Tomasini,
Carlo Buffoli, Giuliano D'Ambrosio,
Antonella Boraso

Intermedia Editore

Healthcare Communication Network

via Cefalonia 24 - 25124 Brescia
Tel. 030.226105, Fax. 030.2420472
imediabs@tin.it

Via C. Morin, 44 - 00195 Roma
Tel. 06.3723187
intermedia@intermedianews.it
www.medinews.it

Stampa:

Officine Grafiche Staged,
S. Zeno Naviglio, Brescia