






Provincia di Ancona
Assessorato alle Pari Opportunità



Comune di Senigallia



Comune di Arcevia



Comune di Ostra Vetere



ASUR Marche
Zona territoriale n. 4



FONDAZIONE
CASSA DI RISPARMIO DI JESI



Università Politecnica
delle Marche



ANDOS

I nuovi farmaci in oncologia

Rossana Berardi, Mario Scartozzi, Stefano Cascinu

Prefazione
Prof. Riccardo Cellerino

CONSIGLIO DELLE DONNE DEL COMUNE DI SENIGALLIA

■
■
■
■
■

■
■
■



Prefazione

*"E tirano certe bombe che nessuno se le aspettava
... ..
e tirano certe bombe che sembrano dei giocattoli
che ammazzano le persone e risparmiano gli scoiattoli"*

Per molti della mia generazione Francesco De Gregori ha segnato gli anni '70-'80 con delle canzoni indimenticabili: quelli qui sopra sono i versi di una strofa di *"Centocinquanta stelle"* del 1982: l'anno di Sindona, dei Mondiali di calcio in Spagna e del Generale Dalla Chiesa. Erano anni in cui, nelle nostre cronache, morti, violenze, bombe, erano di casa. De Gregori immagina che, finalmente, le guerre vengano fatte con delle bombe intelligenti che non fanno male a chi, con la guerra, proprio non c'entra in alcun modo: gli scoiattoli!

In Oncologia il problema dei "danni collaterali" (nel nostro linguaggio: "effetti collaterali") è sempre andato di pari passo con lo sviluppo di nuovi farmaci e nuove terapie: di recente, ad un convegno, mi sono sentito dire, subito dopo i ringraziamenti per la relazione, quanto la chemioterapia, e in generale le cure contro i tumori, siano "devastanti" e non rispettose del malato. In parte questa fama è meritata, in parte rientra nella più generale paura che il cancro (già la parola ha un qualcosa di tremendo) genera in tutti noi. Sicuramente gli Oncologi me-

■ dici ne sono coscienti e la ricerca di cure in cui gli effetti collaterali siano ridotti al minimo è una delle costanti della nostra professione. Il problema nasce dal fatto che i farmaci che noi utilizziamo contro i tumori hanno dei bersagli che sono, in buona parte, presenti anche nelle cellule sane e, quindi, gli effetti che i farmaci provocano si verificano, anche se in misura differente, sia nelle cellule malate che in alcune (non tutte) di quelle normali. Per capire perché questo avviene e quanto sia difficile riuscire a mirare con precisione solo alla parte malata, bisogna fare un passo indietro e cercare di capire cosa avviene quando una cellula si trasforma da normale in tumorale.

Lo sviluppo del progetto genoma ha portato, negli ultimi mesi, alla identificazione dei geni che sono presenti nelle nostre cellule: ognuna di loro ne possiede circa 25.000. Alcuni geni sono specializzati in funzioni specifiche (colore dei capelli, contrazione dei muscoli, ecc.), altri in meccanismi di funzionamento interni alla cellula (per esempio: crescita, divisione, morte cellulare). In un certo senso i primi sovrintendono alla carrozzeria, gli altri al motore.

Due cose cui spesso non si pensa: tutte le cellule della stessa persona hanno gli stessi geni; tutte usano quelli per il "motore", mentre le cellule dell'occhio o quelle della cute o quelle del fegato useranno alcuni dei geni della "carrozzeria" e lasceranno gli altri indisturbati. Seconda osservazione: non è detto che il numero dei geni vada di pari passo con la complessità dell'individuo che risulta dall'insieme di tutte le cellule. Le cellule dell'uomo hanno circa 25.000 geni, circa lo stesso numero delle cellule di un'erba dal nome strano, la *Brassicacea Juncea*, che quasi tutti noi ben conosciamo: i suoi semi servono per la

preparazione della senape.

La trasformazione di una cellula da normale a tumorale comporta, di solito, che un certo numero di geni, di quelli che controllano il funzionamento, vada in avaria: come se si guastassero organi cruciali della macchina quali freni o sterzo. Il numero di geni che devono essere fuori uso cambia da tumore a tumore, e in molti casi non è ancora del tutto noto: in certi tipi di tumore basta un gene KO, in altri ne devono essere fuori uso una decina o più. Il primo problema è riuscire ad identificare, per ogni tipo di tumore, quale sia il gene, o i geni, fuori uso; il secondo come riparare i geni in avaria e riportarli in funzione o, in alternativa, colpire ed eliminare tutte e solo le cellule con quella specifica avaria. La identificazione dell'avaria è un problema estremamente complesso. Non è possibile capire, dal di fuori, se i freni di una macchina non funzionino come non è possibile, da un esame esterno, fermare ed eliminare dalla circolazione le macchine con questo difetto. Bisogna entrare nella macchina e controllare. Lo stesso bisogna fare con le cellule: entrare, con le tecniche della biologia molecolare, e identificare il danno. I farmaci di uso classico, di solito, colpiscono (uccidono) le cellule non in base ai meccanismi guastati, ma in base a certe caratteristiche generali: per esempio, dato che le cellule dei tumori tendono a crescere di numero dividendosi all'infinito, uno dei bersagli può essere quello di colpire tutte le cellule che si dividono. Ma in questo caso anche molte cellule normali vengono colpite: quelle dei capelli, dei globuli bianchi del sangue, della mucosa dell'intestino; ecco gli effetti collaterali ai tessuti sani.

Proprio il fatto che il danno sia, il più delle volte, "dentro" complica molto le cose. Noi ci difendiamo dai batte-

ri e dai virus, perché il nostro sistema immunitario li riconosce dalla forma, dalle caratteristiche esterne, e quindi li neutralizza. Nel caso dei tumori questo meccanismo, di solito, non funziona. Ci sono alcuni tumori in cui il danno che ha scatenato tutta la catena che ha portato allo sviluppo della malattia, sta in una qualche molecola presente sulla superficie della cellula: abbiamo già in commercio 4 o 5 anticorpi diretti specificatamente contro queste molecole, anticorpi che agiscono, quindi, solo contro cellule specifiche e non altre, ma sono ancora casi poco frequenti rispetto al numero totale di tumori. Quando il difetto è dentro la cellula, senza alcun riflesso sulla superficie esterna, le difficoltà crescono. Sono entrati in commercio, in questi ultimi due o tre anni, farmaci che riescono a colpire le cellule che hanno, nel loro interno e non solo all'esterno, meccanismi alterati: ogni anno compaiono novità e nuove speranze in numero sempre maggiore. Il problema, quindi, è capire cosa sia andato fuori posto e come sia possibile porvi rimedio. Il modo per arrivarci e poter disporre di farmaci intelligenti per un numero sempre più elevato di pazienti è molto semplice: ricerca, ricerca, ricerca ...

Credo che il finale che tutti noi ci auguriamo sia in un altro verso di De Gregori, da *San Lorenzo* che descrive il bombardamento del Verano nel 1943:

... e un giorno credi, questa guerra finirà.

Riccardo Cellarino

Oncologia medica

Università Politecnica delle Marche Ancona



Introduzioni

Mi rallegro per la concretezza operativa del Consiglio delle Donne del Comune di Senigallia che ha ulteriormente sviluppato il proprio progetto incentrato sul rapporto tra la donna e le patologie femminili e, dopo aver posto l'accento, nei due anni precedenti, sulla prevenzione, si è rivolto quest'anno a chi con la malattia ha avuto un contatto, come paziente, come familiare, come persona amica.

È inoltre motivo di soddisfazione ed espressione di valore aggiunto la collaborazione intercorsa tra il Consiglio delle Donne, l'ANDOS, che a Senigallia è da anni riferimento per le donne operate al seno, la Zona Territoriale ASUR, soprattutto attraverso l'opera e la disponibilità dei medici di base, collaborazione che ha consentito di realizzare un "punto d'ascolto".

Si è ulteriormente intensificato il rapporto "da donna a donna" tra le operatrici e le persone avvicinate al progetto che ha caratterizzato l'iniziativa nel triennio e che è divenuto particolarmente importante in quest'ultima fase, "dalla diagnosi alla gioia di vivere", comprendente i passaggi dell'intervento, della cura, della riabilitazione, del ritorno alla vita attiva.


La consapevolezza è un passo decisivo per la prevenzione e la cura; e tale consapevolezza, pur riservando

■ sempre alla prevenzione il ruolo più importante ed efficace, è oggi improntata ad una ragionevole fiducia anche quanto a possibilità e risultati nella cura, motivata dai grandi progressi terapeutici acquisiti e dagli interessanti orizzonti aperti dai nuovi farmaci.

Il Comune di Senigallia, sostenendo l'azione del Consiglio delle Donne ha inteso valorizzare il diretto apporto delle donne ad una tematica che le riguarda in termini assoluti e che si è perfettamente integrato con l'azione di tutela della salute attuata dalla struttura sanitaria territoriale.

Ringrazio le donne della Commissione Sanità, l'ANDOS, la Zona Territoriale n. 4 dell'ASUR, le specialiste realizzatrici del progetto, per l'impegno profuso. Ringrazio la Provincia di Ancona e la Fondazione Cassa di Risparmio di Jesi per aver reso possibile l'iniziativa e le Amministrazioni Comunali di Arcevia e Ostra Vetere per avervi partecipato con convinzione. Agiamo con ottimismo per il futuro della nostra salute.

Luana Angeloni
Sindaco di Senigallia



Sono lieta di salutare ed esprimere un sentito grazie per il lavoro svolto anche nel 2004 dal Consiglio delle Donne di Senigallia nell'ambito del progetto riguardante le patologie femminili.

Grande è la rilevanza sociale di questo tema; pressante per ciascuno di noi, dalle istituzioni alla società civile, è l'obbligo di assumere un ruolo volto a promuovere soluzioni concrete.


Ciò ha indotto il Consiglio delle Donne di Senigallia a completare l'attuazione del progetto passando dalla prima fase di sensibilizzazione e di prevenzione a quella successiva della riabilitazione e di pieno recupero di una vita attiva, rivolgendosi in particolare alle donne che dalla malattia sono state toccate e ai loro familiari.

Enormi sono i progressi fatti dalla ricerca; un messaggio improntato all'ottimismo ci viene in particolare dai risultati conseguenti all'utilizzo dei nuovi farmaci. Il programma del "punto di ascolto" che vede attrici le donne ed attua una efficace collaborazione con le strutture sanitarie territoriali e l'ANDOS, ha tuttavia un impatto particolare sulla popolazione, di valenza sicuramente non inferiore a quella del massiccio intervento posto in essere dalla Regione Marche sia a livello di pre-

■ venzione che di cura.

■ Un impegno che, per la rilevanza che riveste e la
■ continuità registrata, non mancherà di evidenziare i
■ suoi buoni frutti nel tempo.

Donatella Linguiti
Assessore alle Pari Opportunità
Provincia di Ancona



Questo opuscolo rappresenta la conclusione di un triennio di progetti promossi dal Consiglio delle Donne del Comune di Senigallia sul tema dell'oncologia. In questi tre anni abbiamo realizzato indagini conoscitive, incontri, libri, conferenze e punti d'ascolto, nel tentativo di migliorare l'informazione riguardo ai tumori, in particolare quelli femminili.

A conclusione di tanto impegno, abbiamo scelto di approfondire il tema che dá il titolo a questo opuscolo: "I nuovi farmaci in Oncologia". Ancora una volta il nostro lavoro ha carattere puramente informativo e non è stato condotto con lo scopo di realizzare una esaustiva trattazione oncologica, ma rappresenta un tentativo di approfondire con semplicità un argomento che è in continua evoluzione. Sicuramente rimarranno aperte molte altre domande e dubbi, per questo motivo è fondamentale porre gli ulteriori quesiti ai propri medici di fiducia o direttamente agli Specialisti in Oncologia che hanno contribuito alla realizzazione di questo testo: il *Prof. Stefano Cascinu*, Direttore della Clinica di Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona (cascinu@yahoo.com), il Dott. *Mario Scartozzi*, Dirigente Medico della Clinica di Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona ([ma-](#)

rio.scartozzi@libero.it) o naturalmente la sottoscritta”
(rossana.berardi@libero.it).

Un sentito ringraziamento va alle *professioniste* e alle *volontarie*, per il loro continuo ed efficiente impegno, alle Istituzioni e alle Associazioni (*Comuni di Senigallia, Ostra Vetere e Arcevia, Assessorato Pari Opportunità della Provincia di Ancona, Zona Territoriale 4, Fondazione Cassa di Risparmio di Jesi e ANDOS* che ha contribuito fattivamente alla realizzazione dell'ultimo progetto), per il loro contributo economico ed organizzativo, al *Prof. Riccardo Cellerino*, Direttore della Scuola di Specializzazione in Oncologia dell'Università Politecnica delle Marche, per aver sempre sostenuto e condiviso le iniziative svolte, ma soprattutto alle *donne*, alle loro domande e alle loro risposte, ai loro suggerimenti e alle loro critiche.

Tutti ci hanno aiutato in modi diversi a perseguire l'obiettivo di migliorare l'informazione in oncologia.

Rossana Berardi

Clinica di Oncologia Medica

*Università Politecnica delle Marche - Ancona
Consiglio delle Donne - Comune di Senigallia*



Premessa

Negli ultimi anni la ricerca sui nuovi farmaci antineoplastici ha suscitato grandi speranze ed aspettative per terapie più specifiche e meno tossiche in ambito oncologico. In particolare i recenti avanzamenti nella biologia molecolare stanno consentendo di studiare la differente espressione dei geni coinvolti nelle neoplasie (*genomica*) e delle proteine da essi prodotte (*proteomica*) al fine di determinare un dettagliato profilo molecolare delle neoplasie. La conseguente applicazione clinico-terapeutica di questi studi sta già consentendo (e consentirà in maniera ancora più rilevante in un futuro molto vicino), di personalizzare le terapie in base alla caratterizzazione biomolecolare del tumore, utilizzando farmaci selettivi che agiscono sui differenti bersagli espressi dallo stesso, colpendo, cioè le singole molecole alterate (fattori di crescita, recettori, enzimi...) responsabili della crescita e della diffusione incontrollata delle cellule tumorali, della loro resistenza alle terapie tradizionali e della produzione di nuovi vasi sanguigni. Questi nuovi farmaci, spesso detti “*a bersaglio (target)*” o “*biologici*” o ancora “*intelligenti*”, da soli o in combinazione con le terapie tradizionali (chemio-, radio-, ormonoterapia), permetteranno pertanto di combattere direttamente il tumore, risparmiando le cellule normali dell’organismo, con conseguente mi-

■ nore tossicità.

■ Caratteristiche peculiari e vantaggiose di questi nuovi farmaci sono rappresentate, pertanto, da:

- 1) *azione selettiva* su particolari substrati delle cellule tumorali,
- 2) *modesta insorgenza di effetti indesiderati* anche nel caso di impiego prolungato nel tempo,
- 3) possibilità di essere somministrati, in alcuni casi, per *via orale* mantenendo il paziente in ambito ambulatoriale,
- 4) possibilità di utilizzo in *associazione* con terapie tradizionali.

Per contro questi nuovi farmaci a bersaglio presentano importanti restrizioni al loro impiego determinate dal loro spettro d'azione che è ovviamente limitato a quei sottogruppi di tumori che presentano specifiche alterazioni molecolari.

Nelle pagine che seguono abbiamo cercato di analizzare gli aspetti principali dei più importanti nuovi farmaci, alcuni dei quali sono già utilizzati nella corrente pratica clinica, altri non sono ancora commercializzati in Italia.





Trastuzumab

Bersaglio e Meccanismo d'azione: Si tratta di un anti-corpo monoclonale IgG1 umanizzato contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). Bloccando tale recettore, il trastuzumab determina un'inibizione della proliferazione delle cellule tumorali umane che iperesprimono tale recettore. L'iperespressione di HER2 è osservata nel 20 %-30 % dei tumori mammari primari.

Indicazioni: il trastuzumab è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico con iperespressione di HER2:

- a) in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica.
- b) in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.

La misurazione dell'espressione di HER2 è obbligatoria prima di iniziare la terapia con trastuzumab. Essa viene individuata tramite un esame immuno-istochimico di sezioni tumorali fissate. Attualmente sono in corso numerosi studi per valutare l'impiego del farmaco nelle neoplasie mammarie per altre indicazioni (es. in fase adiuvante, ovvero dopo l'intervento chirurgico radicale o in associa-

■ zione all'ormonoterapia) o in altre neoplasie (es. carcinomi gastrici...).

■ **Modalità di somministrazione:** si somministra per via endovenosa a cadenza settimanale.

Effetti collaterali piú frequenti: reazioni cutanee (rash acneiforme), nausea/vomito, diarrea, reazioni all'infusione, reazioni di ipersensibilità, brividi e/o febbre. Un evento avverso serio molto raro ma serio è la cardiotoxicità.

Nome commerciale: Herceptin (casa farmaceutica Roche). Il farmaco è attualmente in commercio anche in Italia per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico con iperespressione di HER2.



Imatinib

Bersaglio e Meccanismo d'azione: si tratta di una piccola molecola in grado di inibire l'attività sia della tirosin chinasi un enzima associata al recettore c-Kit (espresso dai tumori stromali dell'apparato gastroenterico inoperabili o GIST) sia della tirosin chinasi che viene attivata quando si verifica la traslocazione cromosomica del gene Bcr-Abl che è all'origine della leucemia mieloide cronica.

Indicazioni: imatinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia (bcr-abl) positivo in fase cronica dopo il fallimento della terapia con interferone-alfa, o in fase accelerata o in crisi blastica. È inoltre indicato per il trattamento dei GIST (*Gastro Intestinal Stromal Tumours*, tumori stromali gastro-intestinali), che sono rari tumori dell'apparato digerente, localizzati più spesso allo stomaco (circa il 2/3 dei casi), più raramente nell'intestino tenue (circa il 20-30%) e, ancor meno frequentemente, in altre sedi quali intestino crasso ed esofago (approssimativamente nel 10% dei casi).

Modalità di somministrazione: si somministra per via orale, in compresse.

Effetti collaterali più frequenti: gli eventi avversi associati al farmaco segnalati più comunemente sono stati nausea/vomito, diarrea, mialgia e crampi muscolari, eru-

■ zioni cutanee, edemi superficiali (periorbitali o agli arti inferiori), neutropenia e trombocitopenia.

■ **Nome commerciale:** Glivec (casa farmaceutica Novartis). Il farmaco è attualmente in commercio anche in Italia per il trattamento dei GIST e per la leucemia mieloide cronica resistente alla terapia con interferone.



Farmaci anti-EGFR

Sono farmaci che agiscono bloccando la funzione del recettore del fattore di crescita epidermoidale (Epidermal Growth Factor Receptor o *EGFR* o *HER-1*).

Questo recettore, legandosi a specifici fattori di crescita (es. il Fattore di Crescita Epidermoidale, detto anche EGF, o il Transforming Growth Factor- α o TGF- α), innesca un meccanismo di trasduzione intracellulare "a cascata" che influenza la sintesi del DNA, la crescita e la sopravvivenza delle cellule. Negli ultimi anni numerosi studi sono stati condotti per evidenziare, in diversi tumori, le alterazioni dell'EGFR al fine di individuare, nella suddetta cascata di segnali molecolari, potenziali bersagli terapeutici per i nuovi farmaci.

EGFR è espresso in molti tumori solidi (es. colon-retto, pancreas, polmone, mammella, tratto genito-urinario, glioblastomi, distretto cervico-facciale).

L'inibizione della funzione di questo recettore determina un potenziale terapeutico in grado di inibire la crescita o la progressione delle neoplasie che lo esprimono.

Sulla base della struttura e della funzione dell'EGFR, recentemente sono state sviluppate due differenti strategie terapeutiche:

1. la prima utilizza *anticorpi monoclonali* che colpiscono il dominio extracellulare del recettore, bloccando così

- il sito di legame con EGF con conseguente inibizione dei processi di crescita e progressione delle cellule tumorali;
- 2. la seconda determina il blocco dell'attivazione dell'EGFR mediante l'impiego di *piccole molecole* in grado legarsi alla tirosin chinasi del recettore, che è l'enzima responsabile della trasduzione del segnale post-recettoriale all'interno della cellula.

In vari tipi di neoplasie attualmente vengono studiate ed utilizzate, tra le altre, le seguenti molecole "biologiche" che bloccano in questi due diversi modi l'attività dell'EGFR: cetuximab (Erbix), panitumumab, gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva).

A. Cetuximab (C225)

Bersaglio e Meccanismo d'azione: Si tratta di un anticorpo monoclonale che colpisce il dominio extracellulare dell'EGFR.

Indicazioni: è stato approvato in combinazione con un farmaco chemioterapico, l'Irinotecan o camptotecina, per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto esprimente l'EGFR dopo il fallimento di una terapia citotossica contenente Irinotecan. Attualmente sono in corso numerosi studi per valutarne l'impiego sia in fasi più precoci della malattia (terapia adiuvante ovvero dopo l'intervento di asportazione radicale del tumore del colon-retto e terapia di prima linea nelle neoplasie colo-rettali metastatiche) sia in differenti neoplasie (tumori dello stomaco, del pancreas...).

Modalità di somministrazione: si somministra per via endovenosa a cadenza settimanale.

Effetti collaterali più frequenti: reazioni cutanee (ra-

sh acneiforme e/o meno frequenti alterazioni delle unghie), reazioni di ipersensibilità, congiuntivite e diarrea.

Nome commerciale: Erbitux (casa farmaceutica Merck KgaA). Il 29.06.2004 la Commissione Europea ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta l'Unione Europea al farmaco Erbitux, precedentemente già approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) americana (12/02/2004). Attualmente il farmaco è in vendita in alcune nazioni europee e a breve verrà commercializzato anche in Italia.

B. Panitumumab (ABX-EGF)

Si tratta di un anticorpo monoclonale con lo stesso meccanismo d'azione e le stesse indicazioni del cetuximab. L'unica differenza è che è totalmente umanizzato e quindi presumibilmente con un profilo di tolleranza migliore. Attualmente non è commercio e viene quindi somministrato nell'ambito di protocolli di studio. E' prodotto dalla casa farmaceutica AMGEN.

C. Gefitinib

Bersaglio e Meccanismo d'azione: Si tratta di una piccola molecola che si lega alla tirosin chinasi dell'EGFR bloccando la funzione di quest'ultimo e conseguentemente la trasduzione del segnale di crescita della cellula tumorale.

Indicazioni: il farmaco è stato approvato per la cura del tumore polmonare in stadio avanzato del tipo non a piccole cellule, ovvero il più comune, che rappresenta l'80% di tutti i casi di neoplasie del polmone (circa 1 milione e duecentomila casi ogni anno nel mondo), che sia progredito o che non abbia risposto ad un precedente

■ trattamento chemioterapico a base di cisplatino e taxotere. Al momento sono in corso numerosi studi per valutarne l'impiego in altre neoplasie (colon-retto, mammella...).

■ **Modalità di somministrazione:** si somministra per via orale, la dose raccomandata è 250 mg (=1 compressa) al giorno.

■ **Effetti collaterali piú frequenti:** reazioni cutanee (rash acneiforme), diarrea, nausea/vomito, calo dell'appetito e del peso, affaticabilità. Un effetto collaterale molto raro ma serio è la fibrosi polmonare interstiziale che si può manifestare con difficoltà respiratoria talora accompagnata da tosse e febbre.

■ **Nome commerciale:** Iressa (casa farmaceutica Astra Zeneca). Il farmaco ha ottenuto l'approvazione della FDA il 05/05/2003 ed attualmente è in vendita in vari stati, tra cui Stati Uniti, Giappone, Australia e Svizzera. Negli altri stati europei non è stata ancora ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

D. Erlotinib

■ **Bersaglio e Meccanismo d'azione:** Si tratta di una piccola molecola che si lega alla tirosin chinasi dell'EGFR bloccando la funzione di quest'ultimo e conseguentemente la trasduzione del segnale di crescita della cellula tumorale.

■ **Indicazioni:** il farmaco è stato approvato per la cura del tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato che sia progredito ad almeno una precedente linea di chemioterapia. Attualmente si stanno studiando altre applicazioni del farmaco per le neoplasie del pancreas, di testa e collo e dell'ovaio.

Modalità di somministrazione: si somministra per via orale, in compresse.

Effetti collaterali piú frequenti: reazioni cutanee (rash acneiforme), diarrea, nausea/vomito, congiuntivite, mucosite del cavo orale. Anche questo farmaco, analogamente al gefitinib, in casi molto raro puó determinare la fibrosi polmonare interstiziale.

Nome commerciale: Tarceva (case farmaceutiche Roche, OSI Pharmaceuticals e Genetech). Il farmaco ha ottenuto l'approvazione della FDA il 19/11/2004.





Farmaci anti-VEGF

Alcuni farmaci agiscono inibendo l'angiogenesi, cioè ostacolando lo sviluppo dei vasi sanguigni che irrorano i tumori e determinando un arresto della crescita e la regressione delle neoplasie. Il principale meccanismo d'azione di questa classe di farmaci coinvolge il fattore di crescita angiogenetico (Vascular Endothelial Growth Factor o VEGF) e il suo recettore (VEGFR).

Anche in questo caso, così come abbiamo visto per i farmaci anti-EGFR, esistono fundamentalmente due tipi di farmaci: gli anticorpi monoclonali che bloccano il recettore o il fattore di crescita (somministrati per via endovenosa) e le piccole molecole, che legandosi alla tirosin chinasi del recettore ne determinano il blocco.

A. Bevacizumab

Bersaglio e Meccanismo d'azione: Si tratta di anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al VEGF, impedendo a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori (VEGFR-1 e VEGFR-2), sulla superficie delle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF interferisce con la formazione dei nuovi vasi sanguigni del tumore impedendo conseguentemente la crescita tumorale.

Indicazioni: il farmaco viene è stato approvato in combinazione con 5-fluorouracile ed acido folinico +/- irino-

■ tecan per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. Attualmente si stanno studiando altre applicazioni del farmaco per le neoplasie del colon-retto, ad esempio in associazione con chemioterapia con oxaliplatino e 5-fluorouracile o capecitabina o in fase adiuvante, cioè dopo un intervento chirurgico di asportazione radicale del tumore del colon.

Modalità di somministrazione: si somministra per via endovenosa.

Effetti collaterali piú frequenti: astenia, diarrea, nausea, dolori non altrimenti specificati. Eventi avversi meno frequenti sono ipertensione e proteinuria. In casi rari il farmaco può provocare emorragie o tromboembolie.

Nome commerciale: Avastin (case farmaceutiche Genentech e Roche). Il farmaco ha ottenuto l'approvazione della FDA ed è entrato in commercio negli USA nel febbraio 2004. Recentemente, nel gennaio 2005, è stato approvato dalla Commissione Europea.

B. Vatalanib (PTK 787/ZK 222584)

Bersaglio e Meccanismo d'azione: Si tratta di una piccola molecola che si lega alle tirosin chinasi dei recettori di VEGF e del fattore di crescita delle piastrine (platelet-derived growth factor o PDGF), bloccandone la funzione e conseguentemente inibendo la formazione dei nuovi vasi sanguigni del tumore.

Indicazioni: il farmaco attualmente viene studiato nei tumori del colon-retto, in associazione alla chemioterapia.

Modalità di somministrazione: si somministra per via orale, in compresse.

Effetti collaterali piú frequenti: astenia, diarrea, nausea, vertigini, cefalea, ipertensione.

Nome commerciale: attualmente è ancora in fase di studio e non è in commercio in nessun paese (case farmaceutiche Novartis e Schering AG).







E altro ancora...

In aggiunta ai farmaci che abbiamo descritto finora, sono attualmente in fase di studio numerosi altri nuovi farmaci in oncologia, con differenti indicazioni e meccanismi d'azione. Di seguito riportiamo alcuni di questi. Ovviamente molti altri ancora sono attualmente in fase di studio e, considerate le continue nuove acquisizioni della biologia molecolare, il loro numero è in progressivo aumento.

Attraverso lo sviluppo e l'uso degli agenti biologici, in futuro i regimi antineoplastici potrebbero essere specificamente modulati in base alle caratteristiche molecolari del tumore dei singoli pazienti.

Anti-cox-2

Si tratta di farmaci comunemente utilizzati come anti-infiammatori (celecoxib, rofecoxib, ecc.) di cui recentemente è stato studiato un possibile impiego nei tumori del colon e del polmone, dove sembrerebbero inibire la crescita cellulare e indurre l'apoptosi, ovvero la morte delle cellule tumorali.

Recenti acquisizioni sul profilo di sicurezza di tali farmaci hanno evidenziato un incremento di fenomeni cardiovascolari nelle persone che ne facevano un uso cronico prolungato. Tali dati hanno indotto gli Enti regolatori sta-

■ tunitensi a ritirare queste molecole dal commercio a scopo precauzionale, conseguentemente ed in attesa di ulteriori chiarimenti, il loro utilizzo non può essere raccomandato.

Inibitori delle metalloproteinasi

Le metalloproteinasi rappresentano una famiglia di enzimi la cui funzione principale è la degradazione delle proteine della matrice extracellulare, come il collagene, la laminina, la fibronectina, l'elastina e la parte proteica dei proteoglicani.

Le metalloproteinasi sono iperespresse in numerose neoplasie maligne e la loro iperespressione è correlata con l'aggressività tumorale e il potenziale metastatico.

Dato che le metalloproteinasi giocano un ruolo fondamentale nel processo di progressione della malattia neoplastica, come confermato dai dati preclinici e clinici, l'inibizione farmacologica dell'attività delle metalloproteinasi può determinare conseguentemente una marcata riduzione dell'invasività dei tumori primitivi e delle metastasi.

La famiglia degli inibitori delle metalloproteinasi comprende vari farmaci tra cui marimastat, batimastat, BAY 12-9566, BMS-275291 e i bisfosfonati. Tutti, ad eccezione di questi ultimi, sono ancora in fase sperimentale sia in Italia che all'estero.

I bisfosfonati, infatti sono già in commercio anche in Italia e rappresentano una classe di farmaci inizialmente utilizzati per la cura dei disturbi dell'omeostasi del calcio e, più recentemente, per la palliazione e la prevenzione delle metastasi ossee nei pazienti oncologici. Oltre ad avere un effetto nel prevenire le complicazioni scheletri-

che nei pazienti oncologici con metastasi ossee, i bisfosfonati sembrano avere anche un'attività antitumorale diretta. I meccanismi d'azione responsabili dell'attività antitumorale dei bisfosfonati non sono ancora del tutto chiari. Tra essi annoveriamo:

- la capacità di indurre l'apoptosi
- l'inibizione dell'adesione delle cellule tumorali e l'invasione della matrice extracellulare dell'osso
- l'attività antiangiogenetica.

Inibitori del ciclo cellulare

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un notevole progresso delle nostre conoscenze del ciclo cellulare e soprattutto dei fattori che lo regolano, sia nella cellula normale sia in quella tumorale. In particolare numerosi dati pre-clinici non solo hanno confermato l'importanza di sostanze chiamate ciclina e di chinasi ciclina-dipendenti nei processi di controllo della normale replicazione cellulare, ma anche e soprattutto, hanno chiarito molti dei punti oscuri circa la relazione tra l'alterazione di tali processi e la progressione neoplastica.

Queste conoscenze hanno conseguentemente determinato un forte slancio per lo sviluppo d'inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti come agenti anti-neoplastici (es. flavopiridolo, staurosporina, paulloni...). Anche l'uso di questi farmaci è ancora del tutto sperimentale.

Oligonucleotidi antisenso

Per oligonucleotide antisenso si intende un breve frammento di DNA, che contiene la sequenza nucleotidica complementare del filamento di DNA codificante (senso) o di RNA messaggero (mRNA). Perciò l'antisenso, grazie a

■ questa sua “specularità” rispetto al DNA senso, si appaia
■ ad esso o all’ mRNA, annullandone l’attività biologica.

■ Gli oligonucleotidi di impiego in terapia sono sintetici,
■ ma nelle cellule sono stati individuati anche oligonucleotidi endogeni, di cui è ignota la funzione.

L’oligonucleotide antisense si lega all’RNA messaggero, o a sequenze di controllo dell’espressione genica presenti sul filamento complementare di DNA, impedendo così la decodificazione ed il successivo processo di sintesi proteica.

L’impiego clinico degli oligonucleotidi antisense è ancora in fase di studio.





Indice

Prefazione	pag. 5
Introduzione	9
Premessa	15
Trastuzumab	17
Glivec	19
Farmaci anti-EGFR	21
<i>Cetuximab</i>	22
<i>Panitumumab</i>	23
<i>Gefitinib</i>	23
<i>Erlotinib</i>	24
Farmaci anti-VEGF	27
<i>Bevacizumab</i>	27
<i>Vatalanib</i>	28
E altro ancora...	31
<i>Anti-cox-2</i>	31
<i>Inibitori delle metalloproteinasi</i>	32
<i>Inibitori del ciclo cellulare</i>	33
<i>Oligonucleotidi antisenso</i>	33

