

Trattamenti in oncologia: il futuro prossimo

Giampaolo Tortora, Gennaro Daniele

Riassunto. Negli ultimi anni le conoscenze acquisite sui meccanismi molecolari che regolano la crescita e la metastatizzazione tumorale hanno cominciato a tradursi nello sviluppo di una terapia diretta contro bersagli molecolari predefiniti, convenzionalmente definita "target therapy", producendo una rivoluzione concettuale nelle strategie terapeutiche antitumorali. I nuovi farmaci a bersaglio molecolare sono in genere integrati in regimi di combinazione con i convenzionali trattamenti chemioterapici e radioterapici e molti studi clinici ne hanno già convalidato il ruolo nella pratica clinica. L'obiettivo futuro della terapia dei tumori sarà la personalizzazione dei trattamenti sulla base delle specifiche alterazioni molecolari presenti nel tumore di ciascun paziente, al fine di ottenere per ciascuno il massimo vantaggio terapeutico e la minore tossicità.

Parole chiave. Angiogenesi, farmaci a bersaglio molecolare, genomica, inibitori selettivi, inibizione di segnali, personalizzazione dei trattamenti oncologici, proteomica.

Summary. *New frontiers for the cancer treatment.*

The knowledge acquired in the past few years on the regulatory mechanisms of cancer growth and spreading have started to be translated in the development of a new therapeutic modality directed against previously defined molecular targets, now defined as "target therapy", thus introducing a truly revolutionary concept in the anticancer therapeutic strategies. The novel molecular targeted drugs are usually integrated in therapeutic regimens that combine such novel agents with the conventional chemotherapy and radiotherapy, and several studies have now demonstrated their efficacy in the clinical practice. The future goal of cancer therapy will be the tailoring of treatments based on the specific molecular features of the tumor of each patient, with the aim to obtain the maximum therapeutic efficacy with the lowest toxicity.

Key words. Angiogenesis, molecular targeted drugs, signalling inhibition, tailored therapy, target cancer therapy.

Introduzione: dalla chemioterapia convenzionale alla terapia molecolare

La ricerca in biologia molecolare ha prodotto negli ultimi tre decenni una notevole mole di informazioni sui processi che regolano la crescita tumorale.

Sebbene non siano ancora stati compresi tutti i complessi meccanismi alla base della proliferazione delle cellule neoplastiche, possiamo dire che, ad oggi, sono stati individuati molti di quei processi che sottendono la trasformazione, la sopravvivenza e la disseminazione metastatica tumorale, consentendo l'avvio di una vera rivoluzione nel concetto di terapia antitumorale.

Se, finora, la chemioterapia con i farmaci convenzionali è stata diretta, talvolta in maniera empirica, contro bersagli cellulari strutturali, es. il DNA e le strutture deputate alla divisione cellulare, i nuovi farmaci a bersaglio molecolare sono stati disegnati specificamente per colpire determinati bersagli molecolari (cosiddetta «target therapy»)¹, fondamentali per la crescita e la diffusione metastatica.

L'apoptosi, i fattori di crescita, l'angiogenesi diventano quindi il bersaglio di terapie mirate al tumore, con uno spettro di tossicità molto migliore rispetto alla chemioterapia tradizionale. Inoltre, le nuove tecnologie, come la genomica e la proteomica, con il supporto della farmacologia molecolare e della farmacogenomica, consentono di adattare la terapia alla malattia e al paziente (concetto di «tailored therapy»).

Gli studi clinici condotti negli ultimi due anni stanno confermando il potenziale terapeutico dei farmaci a bersaglio molecolare integrati con la terapia convenzionale, sia per le risposte e l'aumento della sopravvivenza dei pazienti trattati sia per la qualità della vita.

I bersagli terapeutici più sfruttabili in questo processo di rivoluzione della terapia oncologica sono i fattori di crescita ed i loro recettori, le proteine di traduzione del segnale intracellulare e l'angiogenesi.

Le classi di farmaci molecolari più utilizzate sono costituite sostanzialmente da **anticorpi monoclonali o piccole molecole inibitrici dell'attività chinasica**.

Gli anticorpi monoclonali in genere sono diretti contro la porzione esterna dei recettori dei fattori di crescita, che, una volta occupati, non possono essere più stimolati dal proprio ligando; meno frequentemente sono diretti contro il fattore di crescita stesso.

Gli inibitori di chinasi sono invece farmaci di piccole dimensioni e basso peso molecolare (da cui il nome comune di "piccole molecole") che vanno a interferire con il sito attivo intracellulare dei recettori, in genere una tirosin-chinasi, impedendo l'attivazione del meccanismo di trasduzione del segnale. Le piccole molecole inibitrici di tirosin-chinasi hanno il vantaggio di essere somministrabili per bocca.

Negli ultimi due anni sono state sintetizzate piccole molecole che bloccano i siti attivi di più recettori o proteine di segnale contemporaneamente. Questa classe di farmaci, cosiddetti "**multitarget**" si sta rivelando particolarmente interessante e attiva perché è in grado di controllare più vie di segnale, prevenendo la possibilità di resistenze indotte dall'inibizione di un solo segnale².

La seguente è una concisa trattazione sistematica dei bersagli più importanti e dei rispettivi inibitori più attivi in fase di sviluppo clinico (tabella 1).

Tabella 1. - *Principali bersagli e classi di inibitori selettivi.*

- Inibitori dei recettori di membrana HER: trastuzumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib, lapatinib
- Inibitori di bcr/abl e c-kit: imatinib
- Inibitori di raf-1: sorafenib
- Inibitori di mTOR: temsirolimus e everolimus
- Anti-angiogenetici anti-ligando: bevacizumab, VEGF trap
- Farmaci multitarget (segnali intracellulari e angiogenesi): vatalanib, vandetanib, sorafenib, sunitinib
- Inibitori del proteasoma: bortezomib

Inibizione dei fattori di crescita e delle vie di trasduzione del segnale

Recettori della famiglia ErbB

Tra i bersagli molecolari più studiati vi sono i recettori della famiglia ErbB (HER), costituiti da 4 recettori: EGFR, erbB2 (HER2), erbB3 (HER3), erbB4 (HER4).

L'attivazione del recettore, provocata dal rispettivo ligando, determina una serie di reazioni e l'attivazione di proteine necessarie alla sopravvivenza e alla progressione del tumore, tra cui altri recettori, molecole antiapoptotiche e fattori proangiogenetici.

INIBITORI DI EGFR:

CETUXIMAB, GEFITINIB, ERLOTINIB

Numerose evidenze hanno chiarito il ruolo fondamentale soprattutto di EGFR, a circa 20 anni dalla sua scoperta. La sua espressione sulle cellule tumorali di molte neoplasie, tra cui apparato digerente, polmone, mammella e SNC, l'associazione dell'espressione a prognosi peggiore, la resistenza ai più comuni trattamenti chemio- e radioterapici e la centralità nei processi di proliferazione, angiogenesi e metastatizzazione, lo rendono un importante bersaglio terapeutico³.

Pertanto numerosi sforzi sono stati compiuti per scoprire agenti in grado di interferire con il segnale di questo recettore. Sulla scia dei buoni risultati ottenuti nella terapia con il farmaco anti-HER2, trastuzumab, non deve stupire che molti dei più importanti di questi agenti siano anticorpi monoclonali. Anche l'anticorpo monoclonale anti-EGFR, cetuximab, agisce sia attaccando le cellule attraverso l'inibizione della via di segnale dell'EGFR, sia provocando in queste la risposta immunitaria Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC).

Il **cetuximab (Erbix)** è stato approvato anche in Italia nel trattamento dei pazienti con tumore del colon già resistenti alla chemioterapia. Come per altri agenti biologici, il cetuximab si dimostra più efficace quando somministrato precocemente. Per esempio l'80% dei pazienti con tumore del colon-retto risponde al cetuximab in associazione alla chemioterapia quando somministrato in prima linea. Inoltre, il cetuximab è stato di recente approvato anche nei tumori della testa e del collo, ove si è dimostrato attivo nei pazienti con malattia metastatica oramai resistenti a diverse linee di terapia. In uno studio recente, il cetuximab somministrato in concomitanza con la radioterapia, ha determinato un aumento del controllo regionale della malattia e una riduzione nella mortalità di questi tumori, senza aumentare la tossicità della radioterapia. In termini di tossicità questo farmaco risulta particolarmente vantaggioso: la principale tossicità è costituita da una dermatite follicolare, che è spesso un ottimo indicatore dell'efficacia del trattamento e, in minor misura, da diarrea.

Come precedentemente detto, l'altra strategia prevede l'uso di **piccole molecole in grado di bloccare il recettore dall'interno**.

Le piccole molecole anti-EGFR **gefitinib (Iressa)** ed **erlotinib (Tarceva)** sono poco attive nel tumore del colon-retto, mentre si sono dimostrate attive nel trattamento dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC), nei quali l'erlotinib ha ricevuto l'approvazione nel luglio del 2006⁴. Questi farmaci hanno mostrato una certa efficacia anche nei pazienti con tumore del pancreas, e sono state osservate risposte anche nei pazienti con tumori della testa e del collo o con glioblastoma.

In uno studio di fase III, erlotinib – confrontato alla terapia di supporto ottimale – ha dimostrato un beneficio sia in termini di sopravvivenza che di tasso di risposte in pazienti con NSCLC. Un importante aspetto emerso dagli studi con questi farmaci è che essi sono poco attivi su una popolazione non selezionata di pazienti, ma un piccolo sottogruppo di essi trae il maggior vantaggio da questa terapia. Pazienti con adenocarcinoma, specialmente il tipo bronchioloalveolare, donne mai fumatrici, e di particolari etnie ottengono il miglior risultato terapeutico con queste molecole: a significare che i loro tumori sono particolarmente dipendenti dall'EGFR. Queste scoperte cliniche sono state seguite dopo poco tempo dal riscontro di particolari mutazioni nell'EGFR di questi individui, mutazioni che favoriscono una elevata risposta positiva a gefitinib ed erlotinib. Altre alterazioni come l'amplificazione genica di EGFR, le mutazioni dell'oncogene K-ras e l'espressione di altri recettori, come HER3, sono state identificate come determinanti molecolari della possibile risposta o resistenza a tali farmaci⁵. Pertanto, la definizione delle caratteristiche cliniche, istologiche e molecolari di pazienti con tumori del polmone NSCLC può consentire una selezione di quelli potenzialmente molto responsivi o resistenti al trattamento.

Un nuovo farmaco della classe delle piccole molecole è il **lapatinib (Tykerb)**, in grado di inibire sia il recettore EGFR sia HER-2, bloccando simultaneamente le loro tirosin-chinasi. Di particolare rilievo sono stati i risultati conseguiti in pazienti con tumore della mammella resistente a diverse linee di trattamento⁶.

INIBITORI DI ERBB2: TRASTUZUMAB

ErbB2 è un membro della famiglia dell'EGFR, espresso in circa il 25-30% delle pazienti con tumore mammario, che conferisce alle cellule un vantaggio proliferativo, generando un fenotipo molto aggressivo, caratterizzato da un'augmentata tendenza alla metastatizzazione, una ridotta sopravvivenza globale e una frequente resistenza all'ormonoterapia e alla chemioterapia, che si traducono in una prognosi peggiore per le pazienti che iperesprimono HER2. Tuttavia la presenza di questa proteina è bersaglio di uno dei farmaci più importanti messi a punto negli ultimi decenni, il **trastuzumab (Herceptin)**. Pertanto HER2 è un fattore prognostico, ma anche un fattore predittivo di una potenziale risposta al trastuzumab, rendendo fondamentale la sua determinazione da parte degli anatomopatologi.

Tra le metodiche esistenti per svelare la presenza di HER2 sulle cellule tumorali, le due validate sono la colorazione immunocitochimica e l'ibridazione *in situ* con sonde fluorescenti (FISH).

È obbligatorio che la determinazione sia effettuata prima dell'inizio dell'eventuale terapia con trastuzumab. Per le pazienti positive all'HER2, il trastuzumab risulta un importante presidio tera-

peutico. In particolare, questo anticorpo monoclonale è stato approvato nel 1998 dalla FDA per il trattamento delle pazienti con tumore mammario metastatico iperesprimenti HER2, sulla base di numerose evidenze cliniche. Negli studi più recenti, trastuzumab ha dimostrato un'efficacia ancora maggiore quando somministrato più precocemente, al punto che solo recentemente (agosto 2006) ha ricevuto l'approvazione anche in Italia per il trattamento delle pazienti in fase adiuvante⁷, cioè con malattia iniziale operata radicalmente, per prevenire la ricaduta o la comparsa di metastasi. Quest'approvazione è stata il risultato dell'analisi di tre studi multicentrici che hanno dimostrato una riduzione del 50% del rischio di recidiva per le pazienti, che iperesprimendo HER2, hanno ricevuto anche il trastuzumab in adiuvante e non la sola chemioterapia.

In generale, il farmaco è molto ben tollerato. Il principale evento avverso, riscontrato in un numero relativamente basso di pazienti, è costituito dalla tossicità cardiaca, soprattutto associata all'utilizzo concomitante o pregresso di antracicline. Pertanto, il suo uso, in genere per periodi fino a 2 anni, richiede un monitoraggio della funzionalità cardiaca. Nonostante questi effetti, il beneficio clinico è di grande rilevanza.

Imatinib

La scoperta della piccola molecola **imatinib (Glivec)** è stata guidata dai primi studi di citogenetica condotti circa 30 anni fa su cellule di leucemia mieloide cronica (LMC), nelle quali fu messo in evidenza che una traslocazione cromosomica tra i cromosomi 9 e 22 produce una proteina chimerica fondamentale per la sopravvivenza delle cellule leucemiche, nota come "cromosoma Philadelphia", frutto della fusione dei geni ABL e BCR. Imatinib è in grado di bloccare tale proteina di fusione impedendone il funzionamento⁸. Nei primi studi clinici l'imatinib ha dimostrato una notevole efficacia: quasi tutti i pazienti raggiungevano una remissione ematologica completa, a prezzo di una tossicità veramente molto limitata.

Imatinib rappresenta anche il primo esempio storico di come queste piccole molecole non abbiano una selettività di bersaglio spiccata. Infatti, oltre a colpire ABL/BCR, questo farmaco blocca anche l'oncogene c-Kit ed il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR). Un particolare sottogruppo di tumori, i cosiddetti GIST (GastroIntestinal Stromal Tumors), mostra mutazioni, in un terzo dei casi, proprio a carico di c-Kit e del PDGFR. Anche questi tumori rispondono brillantemente all'imatinib. Anche altre patologie – in cui c-Kit e PDGFR sono importanti – rispondono al trattamento con imatinib, tra cui la leucemia mielomonocitica cronica, la sindrome ipereosinofila, il dermatofibrosarcoma protuberans.

Questi esempi forniscono robustezza all'ipotesi che le mutazioni nei bersagli possono essere considerate determinanti molecolari predittivi di risposta alle terapie mirate⁹.

Inibitori di mTOR

La mammalian Target of Rapamycin (mTOR) è una chinasi che riveste un ruolo centrale nella regolazione della proliferazione cellulare e dell'angiogenesi, in risposta a numerosi stimoli ambientali. mTOR è stata scoperta come bersaglio antitumorale osservando gli effetti che la rapamicina (sirolimus), un antimicotico naturale utilizzato in clinica come immunosoppressore, ha su cellule tumorali coltivate *in vitro*. Recentemente sono stati disegnati analoghi della rapamicina che hanno una spiccata attività antiproliferativa, due dei quali, temsirolimus e everolimus, sono approdati alla sperimentazione clinica.

Il **temsirolimus** ha un'attività antitumorale in un vastissimo numero di modelli sperimentali preclinici e ha poi mostrato una importante attività in pazienti affetti da tumori del rene, tumori mammari in fase avanzata, glioblastomi e linfomi a cellule mantellari.

Everolimus è somministrabile per bocca e nei primi studi clinici ha mostrato attività in pazienti con tumori della mammella, glioblastoma e melanoma. Sembra inoltre attivo in combinazione con altri farmaci a bersaglio molecolare^{10,11}.

Angiogenesi e sua inibizione

L'angiogenesi è il processo di produzione di nuovi vasi e rappresenta un evento fondamentale in molte condizioni fisiologiche, come il ciclo riproduttivo femminile, la riparazione dei tessuti e lo sviluppo. L'angiogenesi ha un ruolo fondamentale in molte condizioni patologiche, tra cui i tumori.

Il passaggio critico da una piccola massa tumorale di 1-2 mm, che è in stato quiescente, a un tumore in grado di sviluppare tutto il potenziale di crescita e di metastatizzare a distanza è dovuto proprio alla formazione di nuovi vasi (più propriamente: neoangiogenesi) che forniscono nutrienti e ossigeno alla massa tumorale¹². L'angiogenesi tumorale è indissolubilmente legata agli studi trentennali di Folkman, il primo a intuirne la straordinaria importanza.

Il principale interruttore di questo processo è il **fattore angiogenetico Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)**. La produzione di VEGF è stimolata da numerosi fattori, tra cui l'ipossia presente all'interno della massa tumorale e alcuni fattori di crescita come EGFR. Il VEGF innesca nella massa tumorale una serie di eventi che, oltre alla crescita delle cellule endoteliali vasali che si organizzano a formare nuovi vasi, produce un aumento della pressione interstiziale, uno stravasamento di liquidi, una tortuosità dell'architettura vascolare e una inibizione dell'attività immunitaria.

L'inibizione dell'angiogenesi e, soprattutto, del VEGF, rappresentano quindi una delle strategie terapeutiche antitumorali più importanti¹³.

Le cellule endoteliali sono un bersaglio terapeutico più stabile geneticamente, a differenza delle cellule tumorali, quindi meno inclini a sviluppare fenomeni di resistenza. Nonostante i farmaci antiangiogenetici, di seguito trattati, siano stati utilizzati prevalentemente nelle fasi più avanzate dei tumori e dopo il fallimento di trattamenti convenzionali, essi hanno mostrato ugualmente una elevata attività. Tuttavia è evidente che, essendo la neoangiogenesi un processo molto precoce nello sviluppo del cancro, la terapia antiangiogenetica dovrebbe essere instaurata quanto prima nella storia naturale della malattia^{14,15}.

INIBITORI DI VEGF: BEVACIZUMAB E VEGF-TRAP

Il **bevacizumab (Avastin)** è un anticorpo monoclonale umanizzato che lega il VEGF circolante sequestrandolo e impedendone il legame al recettore, evento che innesca la sequenza di eventi che porta al processo angiogenetico. Bevacizumab è il primo farmaco antiangiogenetico approvato nella terapia del cancro. Numerosi studi di fase III si sono conclusi e molti sono in corso per saggiare l'efficacia di questo farmaco in diversi contesti clinici. Il bevacizumab ha mostrato una notevole efficacia in pazienti con tumori del colon-retto, in combinazione con diversi regimi chemioterapici a base di fluorouracile e folati, per cui ha ricevuto l'approvazione per l'uso anche in Italia¹⁶. Inoltre, buoni risultati sono stati ottenuti anche nei pazienti con NSCLC e tumori della mammella, sempre in combinazione con la chemioterapia, e nei tumori del rene e del pancreas. Sebbene, comunque, il bevacizumab sia un farmaco ben tollerato, non è scevro da effetti collaterali, che possono richiedere la sua sospensione; tra questi effetti: una tendenza al sanguinamento, complicazioni tromboemboliche e ipertensione.

Un altro farmaco anti-VEGF in fase di sperimentazione clinica è il **VEGF-Trap**. VEGF-Trap associa elementi del dominio extracellulare dei recettori del VEGF, VEGF-R1 e R2, deputati al legame con il ligando, fusi alla porzione Fc di una IgG ed è progettato per legarsi al VEGF circolante. Negli studi di fase I finora pubblicati in pazienti con tumori solidi e linfomi che non avevano risposto a una precedente chemioterapia, VEGF-Trap si è dimostrato attivo e ben tollerato, con effetti indesiderati simili a quelli segnalati per altri agenti anti-VEGF.

PICCOLE MOLECOLE INIBITORI TIROSIN-CHINASICI
DEL RECEPTORE DEL VEGF
ED INIBITORI MULTITARGET:
VANDETANIB, SORAFENIB, SUNITINIB, VATALANIB

Il tumore è un processo derivante dall'accumularsi di numerose alterazioni che si susseguono nel corso di un processo globale a tappe multiple (cancerogenesi)¹⁷.

Alcune di queste mutazioni assumono un'importanza particolare perché colpiscono geni coinvolti nel mantenimento dell'integrità del genoma, e quindi predispongono ad altre mutazioni. Oltre alla presenza di alterazioni multiple nei geni che codificano proteine di segnale della cellula tumorale, è stato dimostrato che l'intero sistema di trasmissione delle informazioni intracellulari è fisiologicamente molto ridondante e utilizza molte vie alternative¹⁸. **Pertanto, una strategia terapeutica più efficace consiste nel colpire più proteine di segnale contemporaneamente**, per evitare che si utilizzino circuiti di trasmissione di segnale alternativi, che vanificano l'effetto di farmaci diretti contro un singolo bersaglio. Quest'evidenza rappresenta il principale rationale di disegno degli inibitori multitarget o misti.

Il **sunitinib (Sutent)** è stato disegnato in modo da inibire i membri della superfamiglia cui appartengono i recettori VEGFR, PDGFR β , FLT-3, tutti espressi anche sulla superficie delle cellule tumorali e coinvolti a vario titolo nella loro sopravvivenza. La successiva dimostrazione dell'attività del sunitinib *in vivo* contro un ampio pannello di tumori umani ha guidato la sua esperienza in clinica. In particolare, i risultati migliori sono stati ottenuti nei pazienti con tumori a cellule renali metastatici, ove viene raggiunto con il sunitinib un tasso di risposte del 40% e una sopravvivenza libera da progressione di 8,7 mesi: risultati molto incoraggianti in questo tipo di tumori, grazie ai quali il sunitinib è stato di recente approvato dalla FDA proprio nel trattamento di questi pazienti. Inoltre, il sunitinib ha mostrato una grande attività anche nei GIST resistenti all'imatinib¹⁹.

Il **sorafenib (Nexavar)** è stato disegnato come inibitore di Raf-1, una serina-tronina chinasi dal ruolo chiave nella trasmissione di segnali di proliferazione cellulare, e solo successivamente è stato scoperto che poteva efficacemente inibire anche i membri della famiglia del VEGFR, il PDGFR β , c-Kit e FLT3. Anche il sorafenib ha mostrato i migliori risultati nei carcinomi renali, favorendo la sua approvazione per questi pazienti. Altri studi clinici hanno mostrato attività pure in altri tipi di neoplasie²⁰.

Vandetanib (Zactima) è una anilinoquinazolina concepita come inibitore della tirosina-chinasi del VEGFR-2. Tuttavia studi recenti hanno dimostrato per questa piccola molecola una buona attività anche contro l'EGFR e contro RET. Inoltre è stata dimostrata una buona attività *in vitro* ed *in vivo* anche nei confronti di cellule resistenti agli inibitori di EGFR. Per la buona attività dimostrata nei numerosi studi preclinici anche il vandetanib è approdato alla sperimentazione clinica. In particolare sono in corso, ed altri sono programmati, studi di fase II in pazienti con tumore del polmone NSCLC in cui è fallita una precedente terapia.

Vatalanib (PTK-787) inibisce i recettori del VEGFR, PDGFR β e c-kit, e possiede un'attività preclinica nei confronti di diversi tipi di tumore. Studi iniziali I e II nei tumori del colon-retto hanno esaminato vatalanib in associazione a chemioterapia a base di irinotecan o di oxaliplatino. Studi randomizzati di fase III con vatalanib e chemioterapia sono in corso in pazienti con tumori del colon retto metastatico.

Inibitori del proteasoma: bortezomib

Il proteasoma è un complesso multiproteico presente nelle cellule e deputato alla degradazione delle proteine; tra cui diversi fattori importanti per la regolazione del ciclo cellulare, i fattori di crescita e alcuni regolatori dell'angiogenesi.

Bortezomib (Velcade) è l'unico inibitore del proteasoma entrato nella sperimentazione clinica e recentemente approvato dalla FDA per la cura dei pazienti con mieloma multiplo. Diversi studi sono ora in corso in cui il bortezomib viene valutato da solo o in combinazione con altri farmaci in pazienti con diverse neoplasie.

Strategie di combinazione

Lo stesso concetto che sta alla base dello sviluppo degli inibitori multitarget, cioè il blocco contemporaneo di diversi bersagli nella cellula tumorale, ha indotto molti sperimentatori a valutare nell'ambito di diversi studi clinici la combinazione di più farmaci selettivi a bersaglio molecolare e non e l'associazione di questi con i chemioterapici classici²¹.

Questa strategia che sfrutta l'integrazione dei farmaci a bersaglio molecolare con i farmaci citotossici si è dimostrata vincente in molti casi, in termini di aumento dell'efficacia e ottima tollerabilità.



Prospettive

Questi pochi esempi delle terapie più innovative in oncologia rappresentano il frutto di quella che sta assumendo le proporzioni di una vera rivoluzione culturale, in cui il cancro non è più considerato un bersaglio indistinto verso cui condurre farmaci, ma un sistema complesso composto da diversi processi noti e interagenti tra loro a seconda della neoplasia e delle varie fasi del suo sviluppo.

I progressi della tecnologia consentono poi di sfruttare queste conoscenze al letto del paziente.

Il profilo molecolare del tumore, ottenibile grazie alle tecniche di genomica e soprattutto di proteomica, potrebbe consentire di definire le caratteristiche molecolari di ciascun tumore e di disegnare trattamenti personalizzati in modo da ottimizzarne il risultato con maggiore efficacia e tossicità ridotta. Inoltre, le tecnologie di diagnostica strumentale per immagini, con le TAC, RMN e le PET di nuova generazione, non solo stanno consentendo diagnosi sempre più accurate delle malattie neoplastiche, ma stanno fornendo un contributo sostanziale a monitorare l'attività funzionale dei farmaci biologici. Infatti, tra gli obiettivi conseguibili con i nuovi farmaci a bersaglio molecolare va annoverata non solo la risposta convenzionale, con riduzione della massa tumorale, ma anche la stabilizzazione in una fase quiescente del tumore, che porterebbe il paziente a "convivere" con una malattia cronicizzata, dando maggiore rilievo ad altri fondamentali parametri come la sopravvivenza libera dalla progressione, il beneficio clinico e la qualità della vita.

Bibliografia

1. Downward J. Signatures guide drug choice. *Nature* 2006; 439: 274-5.
2. Sebolt-Leopold JS, Herrera R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to treat cancer. *Nature Rev Cancer* 2004; 4: 937-47.
3. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-99.
4. Johnson JR, et al. Approval summary for erlotinib for treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6414-21.
5. Kobayashi S, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-92.
6. Nelson MH, Dolder CR. Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors. *Ann. Pharmacother* 2006; 40: 261-9.
7. Yeon CH, Pegram MD. Anti-erbB-2 antibody trastuzumab in the treatment of HER2-amplified breast cancer. *Invest New Drugs* 2005; 23: 391-409.
8. Schindler T, et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abelson tyrosine kinase. *Science* 2000; 289: 1938-42.
9. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1692-703.
10. Hidalgo M, Rowinsky E, Erlichman C, et al. CCI779, a rapamycin analogue and multifaceted inhibitor of signal transduction: a phase I study. *PASCO 2000*; 19: 187 (Abstract #726).
11. Lane H, Schnell C, Theuer A, et al. Antiangiogenic activity of RAD001 an orally active anticancer agent. *PAACR 2002*; 43: 184 (Abstract #922).
12. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-86.
13. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1011-27.
14. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 727-39.
15. Gasparini G, Longo R, Toi M, Ferrara N. Angiogenic inhibitors: a new therapeutic strategy in oncology. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 562-77.
16. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
17. Hanahan, D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 7: 57-70.
18. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature* 2004; 432: 294-7.
19. Motzer RJ, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16-24.
20. Wilhelm SM, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-109.
21. Herbst RS, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2544-55.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Giampaolo Tortora
Università Federico II
Dipartimento di Endocrinologia
e Oncologia Molecolare e Clinica
Cattedra di Oncologia Medica
e Laboratori di Terapia Molecolare
Via Sergio Pansini 5
80131 Napoli
E-mail: g.tortora@unina.it