



TERAPIA BIOLOGICA O “A BERSAGLIO MOLECOLARE” (TARGET THERAPY)

1) Cos'è?

- Negli ultimi decenni, la ricerca biomolecolare ha ottenuto importanti risultati nell'ambito del tumore del polmone non a piccole cellule portando alla identificazione di numerose alterazioni bimolecolari a carico delle cellule tumorali in grado di condizionare la storia evolutiva della stessa malattia. Alcune di queste alterazioni sono diventate il bersaglio di specifici trattamenti, altre potrebbero diventarlo in futuro.
- La terapia a bersaglio molecolare è una terapia innovativa che utilizza farmaci “intelligenti” che agiscono in modo molto specifico: contrariamente ai farmaci chemioterapici tradizionali, che attaccano le cellule che crescono più rapidamente (come le cellule cancerose ma anche le cellule sane dotate di intensa attività proliferativa), questi farmaci ‘mirati’ sono diretti selettivamente contro bersagli specifici da cui dipende la crescita delle cellule tumorali, risultando così molto efficaci ma anche meno tossici.
- Esistono due classi principali di terapie biologiche:
 - inibitori delle tirosino-chinasi: piccole molecole che agiscono che inibiscono l'attività enzimatica (chinasica) di particolari biomarcatori; generalmente si assumono per bocca (comprese/capsule).
 - anticorpi monoclonali: agiscono colpendo in maniera selettiva strutture proteiche espresse sulla superficie cellulare o presenti nel circolo sanguigno, si somministrano per via endovenosa o sottocutanea.Alcuni farmaci a bersaglio molecolare vengono somministrati da soli, altri in associazione alla chemioterapia.
- I biomarcatori attualmente utilizzati nella pratica clinica nel tumore del polmone non a piccole cellule, per i quali si abbiano trattamenti già considerati “standard” e disponibili presso tutte le strutture italiane, sono:
 - la mutazione del gene di EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)
 - il riarrangiamento del gene di ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)Attualmente sono stati approvati in Italia farmaci inibitori delle tirosino-chinasi di EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib e osimertinib) e di ALK (crizotinib, ceritinib).
- Spesso si ricercano altri biomarcatori, come ROS1, MET o BRAF. Farmaci mirati potrebbero essere infatti utilizzati nell'ambito di sperimentazioni cliniche oppure mediante una apposita modalità di prescrizione a carico della struttura che ha in cura il paziente (procedura di prescrizione off-label). Crizotinib, ad esempio, oltre ad essere un inibitore di ALK, è anche un inibitore di ROS 1 e MET, per cui il farmaco potrebbe essere utilizzato (studi clinici o prescrizione off label) in quei casi caratterizzati da alterazioni a carico di questi geni.
- Per identificare la presenza delle suddette alterazioni biomolecolari è necessario effettuare degli approfondimenti sul materiale istologico della biopsia e/o, in alcuni casi, sul sangue (biopsia liquida) del paziente. I test da effettuare sul materiale istologico necessitano di

materiale di buona qualità e quantitativamente sufficiente, poiché devono essere eseguite multiple procedure. In alcuni casi, per la presenza di un numero ridotto di cellule, il materiale può risultare inadeguato e il test non diagnostico. Il medico di riferimento discuterà quindi con il paziente l'opportunità di effettuare un'altra biopsia. Anatomopatologi e Biologi sono coloro che eseguiranno questi esami. Sarà comunque il medico di riferimento a fare da tramite.

- Se l'ospedale di riferimento non dispone di un laboratorio interno per le analisi molecolari, il materiale verrà inviato in un altro laboratorio. Se si partecipa a uno studio clinico, molto probabilmente il tessuto dovrà essere inviato in un Laboratorio Centralizzato (anche al di fuori del proprio Paese).
- Tutti i pazienti con istologia non squamosa o mista e anche i pazienti con istologia squamosa, se giovani e non fumatori o con diagnosi su piccola biopsia, dovrebbero essere testati per la presenza di mutazioni di EGFR o riarrangiamento di ALK prima dell'avvio del trattamento antitumorale
- Il tempo richiesto per la consegna dei risultati varia da 3 a 10 giorni lavorativi. L'invio del materiale in una sede diversa dall'ospedale in cui siete seguiti può allungare questa tempistica, così come la difficoltà nell'interpretazione del test (per esempio se il materiale non è del tutto adeguato). Molti centri oncologici di riferimento eseguono i test molecolari.

2) Gli inibitori delle tirosino chinasi

- La possibilità dell'uso della terapia degli inibitori delle tirosin chinasi nel tumore del polmone non a piccole cellule dipende dalle caratteristiche cliniche del paziente (valutabili dall'oncologo) e da quelle biologiche della malattia (valutabili dall'anatomopatologo sul campione di tumore prelevato per la diagnosi).
- Non tutti i pazienti affetti da tumore del polmone traggono beneficio dalle nuove terapie. Questo dipende dalla presenza o meno di specifiche alterazioni a livello del tumore (per esempio alterazioni in alcuni geni del DNA).
- Al momento, solo una piccola percentuale di pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule presenta una malattia caratterizzata da alterazioni passibili di terapie a bersaglio molecolare. Generalmente, pur non essendo una regola fissa, si tratta di pazienti più giovani, che non hanno mai fumato o che sono stati blandi fumatori.

Ogni target ha i suoi inibitori specifici:

Inibitori di EGFR

- La mutazione di EGFR si ritrova nel 10-15% dei pazienti caucasici affetti da tumore del polmone non a piccole cellule ad istologia non squamosa. Quasi il 50% dei tumori polmonari con questa mutazione viene diagnosticata in persone che non hanno mai fumato.
- Se il paziente presenta un tumore del polmone caratterizzato da una mutazione a carico di EGFR la terapia a bersaglio molecolare rappresenta il trattamento di prima scelta in stadio avanzato
- Per il trattamento di I linea dei pazienti con tumore del polmone EGFR mutato sono approvati e rimborsati in Italia, gli inibitori tirosino-chinasi reversibili di I generazione erlotinib (Tarceva®) e gefitinib (Iressa®), e l'inibitore irreversibile di II generazione, afatinib (Giotrif®). Non esistono al momento dati certi sulla superiorità in termini di efficacia di uno

dei tre rispetto all'altro. A guidare la scelta dell'oncologo medico saranno le caratteristiche del paziente, le comorbidità e i profili di tossicità correlati a ciascuno dei 3 inibitori.

- Dopo un periodo di risposta al trattamento di I linea i pazienti EGFR mutati possono andare incontro a progressione di malattia. Questo significa alcune cellule hanno sviluppato resistenza al trattamento in corso. Nel 60% dei casi alla base della resistenza c'è la comparsa di una seconda mutazione (T790M) a carico dello stesso EGFR. Il trattamento di scelta per questi pazienti è un inibitore di III generazione, Osimertinib (Tagrisso®) che è un farmaco generalmente molto ben tollerato che agisce in una elevata percentuale di casi.
- In caso di assenza di questa mutazione o in caso di progressione di malattia dopo Tagrisso, ai pazienti viene generalmente proposta la chemioterapia.
- L'immunoterapia si è dimostrata un po' meno efficace in questa classe di pazienti e va comunque effettuata dopo la chemioterapia, quindi discuta con il suo medico se può essere una terapia adatta lei.

Inibitori di ALK

- La traslocazione di ALK si ritrova nel 5% dei pazienti affetti da tumore polmonare, maggiormente nell'adenocarcinoma e in pazienti non fumatori.
- Il primo trattamento che viene proposto nei pazienti con questa alterazione, da pratica clinica, è Crizotinib (Xalkori®), un inibitore di ALK che si assume per via orale.
- Dopo un periodo di risposta al trattamento di I linea i pazienti possono andare incontro a progressione di malattia. Questo significa alcune cellule hanno sviluppato resistenza al trattamento in corso. Attualmente da pratica clinica è disponibile l'inibitore di II generazione Ceritinib (Zykadia®) e a breve anche Alectinib (Alecensa®). I due farmaci differiscono principalmente per i profili di tossicità, quindi potrà discutere con il suo medico quale è più adatto a lei. Gli inibitori di nuova generazione, rispetto al crizotinib, sono anche più attivi sulle lesioni cerebrali e ne prevengono la formazione.
- Attualmente sono in sperimentazione altri inibitori di ALK di II e III generazione come Brigatinib e Lorlatinib, che sono generalmente più potenti e meglio tollerati e sono disponibili attualmente all'interno degli studi clinici. Questi possono controllare la malattia quando farmaci meno potenti non sono più efficaci oppure possono essere assunti già dall'inizio dell'iter terapeutico (sempre all'interno di sperimentazioni)
- In caso di progressione di malattia dopo terapia con gli ALK inibitori disponibili, ai pazienti viene generalmente proposta la chemioterapia.
- L'immunoterapia si è dimostrata un po' meno efficace in questa classe di pazienti e va comunque effettuata dopo la chemioterapia, quindi discuta con il suo medico se può essere una terapia adatta lei.

Effetti collaterali

- Una delle informazioni che spesso arriva da giornali e web è che le nuove terapie a bersaglio molecolare sono prive di effetti collaterali. Questo non è del tutto corretto, in quanto anche le terapie a bersaglio molecolare, seppur in generale meglio tollerate, possono provocare delle tossicità, seppure diverse rispetto a quelle che si conoscono per la chemioterapia.
- Sicuramente queste nuove molecole hanno rivoluzionato la qualità di vita dei pazienti, poiché nella maggior parte dei casi danno veramente pochi problemi o comunque effetti

collaterali generalmente di grado lieve o moderato e poco frequenti e facilmente gestibili con terapie mediche specifiche e/o momentane interruzioni del trattamento

- Va sempre ricordato che gli effetti collaterali sono soggettivi e che ogni paziente può reagire in modo diverso allo stesso farmaco; per questo è importante parlare con il medico di riferimento.
- Gli effetti collaterali correlati alle terapie a bersaglio molecolare più comuni sono:
 - eruzioni cutanee
 - secchezza della cute
 - prurito
 - diarrea
 - congiuntiviti
 - nausea,
 - alterazione della funzionalità del fegato
 - alterazione della funzionalità del rene
 - alterazioni della vista
 - rialzo dei grassi nel sangue.

Più rare sono le polmoniti da farmaco, che possono anche essere impegnative e richiedere l'ospedalizzazione.

3) Anticorpi monoclonali

Bevacizumab

- Attualmente l'unico farmaco di questa classe disponibile nel trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule in commercio è il bevacizumab (Avastin). Bevacizumab è un anticorpo monoclonale inibitore dell'angiogenesi che blocca il fattore di crescita endoteliale dei vasi sanguigni (VEGF). La sua attività blocca la formazione dei vasi sanguigni che servono per portare nutrimento al tumore, causando la distruzione delle cellule tumorali.
- Il bevacizumab è indicato in Italia e nel mondo nell'uso in pazienti con NSCLC avanzato, non pretrattati, ad istologia non squamosa in associazione con la chemioterapia di I linea a base di platino.
- E' somministrato per via endovenosa e il trattamento va continuato fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o peggioramento di malattia
- Non tutti i pazienti possono ricevere un trattamento con bevacizumab. Esistono infatti alcune limitazioni nella selezione dei pazienti; in particolare il trattamento non è indicato perché associato ad un maggior rischio di tossicità, nei pazienti con tumori polmonari ad istologia squamosa, nei soggetti gravemente ipertesi, in trattamento con anticoagulanti e con storia di emorragie.
- La selezione dei pazienti deriva dal fatto che gli effetti collaterali più importanti di bevacizumab sono rappresentati da ipertensione arteriosa e i sanguinamenti e dai dati disponibili i soggetti con istologia squamosa sembrano essere associati a maggiori effetti probabilmente dovuti alla sede della malattia.
- La combinazione di Bevacizumab ed erlotinib, già approvata in America per il trattamento in prima linea di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, non squamocellulare, avanzato con mutazioni a carico di EGFR è in corso di valutazione nell'ambito di studi clinici. Se confermati il vantaggio e il buon profilo di

sicurezza dimostrati negli studi precedenti, la combinazione potrebbe in futuro entrare nella pratica clinica Italiana

Molti altri farmaci a bersaglio molecolare sono attualmente in fase di ricerca in studi clinici in corso (vedi sezione SPERIMENTAZIONI CLINICHE).