



La nuova frontiera della terapia

L'obiettivo è cronicizzare il cancro attraverso l'inibizione della crescita tumorale

PER TARGET THERAPY SI INTENDE L'UTILIZZO di farmaci che agiscono su bersagli molecolari specifici. L'azione "target" 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 dei farmaci, con un miglioramento quindi del profilo di tollerabilità del trattamento stesso, a tutto vantaggio del paziente e della sua qualità di vita.

Le nuove strategie terapeutiche si basano su un concetto nuovo: **cronicizzare la malattia neoplastica** attraverso una protratta inibizione della crescita tumorale, senza pretendere la completa regressione della malattia. Talvolta, la rapida riduzione della massa tumorale che avviene impiegando la chemioterapia è infatti 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.

Come abbiamo già avuto modo di sottolineare, la ricerca scientifica di base ha fornito informazioni dettagliate sui meccanismi patogenetici, molecolari e biochimici responsabili della proliferazione, del differenziamento e dei processi di riparazione del DNA delle cellule. Le alterazioni di questi meccanismi sono alla base dell'insorgenza e della progressione dei tumori maligni. Nonostante queste conoscenze, la cura delle neoplasie maligne è ancora basata sull'impiego di farmaci chemioterapici citotossici, la cui azione mira direttamente a danneggiare il DNA o a inibire la duplicazione cellulare provocando la morte sia

I l p u n t o s u :

Target therapy: un'arma efficace contro il cancro



Editoriale

La nuova frontiera della terapia

delle cellule tumorali sia delle cellule normali in fase di replicazione.

Solo recentemente gli oncologi hanno iniziato ad applicare le conoscenze riguardanti le alterazioni a carico di oncogeni e geni oncosoppressori e quelle relative ai processi di trasduzione del segnale intracellulare, per la diagnosi, la prognosi e soprattutto per un trattamento più mirato delle neoplasie. Le nuove strategie terapeutiche che si avvalgono di agenti citostatici ad azione specifica sono:

- **anticorpi monoclonali diretti al dominio extracellulare del recettore HER-2**
- **Inibitori delle proteine tirosin chinasi (anticorpi monoclonali, piccole molecole orali)**
- **Antiangiogenetici (anticorpi monoclonali o piccole molecole)**
- **Inibitori delle metalloproteinasi della matrice extracellulare**
- **Inibitori della via di attivazione dell'oncogene *ras*.**

PIER FRANCO CONTE

direttore Dipartimento di Oncologia ed Ematologia
Policlinico di Modena

TUMORE DELLA MAMMELLA

(C. BENGALA, A. FRASSOLDATI, V. GUARNERI, M. MAUR, R. SABBATINI)

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 di cui soffrono le donne.

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.

Anticorpo monoclonale contro l'oncogene c-erbB-2. Nel 25% circa dei casi di carcinoma mammario, l'amplificazione dell'oncogene c-erbB-2 determina l'iperespressione di una proteina di membrana ad attività tirosino-chinasica (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 del trastuzumab, un anticorpo monoclonale contro la proteina dell'oncogene c-erbB-2,

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.

Queste 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.

Protocolli sperimentali con target therapy attivi al COM

- **Studio randomizzato verso placebo, a tre bracci, di fase II per valutare l'interazione in vivo tra ZD1839 (Iressa) e il suo target in soggetti con cancro primario della mammella operabile.**
- **Studio di fase II sull'utilizzo in prima linea di vinorelbina orale in combinazione con capecitabina e trastuzumab in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico con positività dei recettori HER2.**
- **Studio multicentrico italiano di fase II sul trattamento di prima linea con Epirubicina ed Herceptin in pazienti con cancro metastatico della mammella.**
- **Studio randomizzato di fase 3 in doppio cieco, contro placebo, di CCI-779 orale in associazione a Letrozolo e verso Letrozolo da solo come terapia ormonale di prima linea in donne in post-menopausa con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico.**

TUMORE DEL POLMONE

(F. BARBIERI, M. BAVIERI, C. D'AMBROSIO, A. MARCHIONI)

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. Nuove speranze per questa neoplasia arrivano, oltre che da nuovi chemioterapici (pemetrexed, ecc), dagli inibitori dei recettori con attività tirosin-chinasica. Tra questi merita attenzione il Gefitinib (Iressa®) che è in grado di bloccare il recettore per il fattore di crescita epidermico (Epidermal Growth Factor Receptor) attraverso l'inibizione della tirosin kinasi, enzima necessario per la trasmissione del segnale di proliferazione all'interno della cellula tumorale. L'Iressa ha dato risultati incoraggianti in pazienti pretrattati con la chemioterapia (studi IDEAL1 e 2). Purtroppo gli stessi riscontri non si sono registrati quando è stato associato alla stessa chemioterapia (studi INTACT1 e 2).

Analogamente l'Erlotinib (Tarceva), che aveva mostrato favorevoli risultati in monoterapia, non ha mantenuto le promesse quando abbinato alla chemioterapia (studi TALENT e TRIBUTE), così come il Cetuximab (Erbix). Una collocazione vantaggiosa di questi farmaci (dei quali si deve apprendere ancora molto sul meccanismo d'azione) sembra essere il mantenimento dei risultati ottenuti con le terapie tradizionali o, data la buona tollerabilità, l'uso in pazienti non candidati a trattamenti aggressivi, soprattutto in particolari istotipi neoplastici (adenocarcinoma, carcinoma bronchioloalveolare).

Anche nell'ambito delle **neoplasie cervicofacciali**, quasi tutti i carcinomi squamocellulari che esprimono EGFR in oltre il 90%, gli inibitori di tale recettore sembrano offrire nuove speranze. Un recente studio di radioterapia verso radioterapia + Cetuximab ha mostrato la netta superiorità dell'associazione in termini di risposta, di controllo locale e di sopravvivenza; buona anche l'attività mostrata da Erbix in monoterapia nei pazienti refrattari alla terapia con Cisplatino.

Protocolli sperimentali con target therapy attivi al COM

- **Programma clinico ad accesso internazionale con ZD 1839 (Iressa®) per pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato.**
- **Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra ZD1839 (Iressa®) verso placebo come terapia di mantenimento in soggetti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato dopo terapia a modalità combinata.**
- **Studio randomizzato, in aperto, con gruppo parallelo, internazionale, multicentrico in fase III di ZD1839 (Iressa®) orale verso Docetaxel (TAXOTERE®) intravenoso in pazienti, con cancro del polmone localmente avanzato o metastatico ricorrente non a piccole cellule, che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia con platino.**
- **Studio di sopravvivenza in progressione libera, randomizzato, in aperto, con gruppo parallelo, multicentrico, in fase II di confronto ZD1839 (Iressa™) (compresse da 250 mg) verso Vinorelbina (30 mg/m² in infusione) in pazienti anziani che non hanno ricevuto chemioterapia con NSCLC localmente avanzato (stadio IIIB) o metastatico (stadio IV). INVITE (Iressa in NSCLC versus Vinorelbine Investigation in The Elderly).**
- **Studio randomizzato, in fase III, di follow-up con o senza Gefitinib (Iressa™) dopo chemioterapia in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato.**

TUMORE DEL COLON-RETTO

(F. BERTOLINI, R. DEPENNI, G. LUPPI, S. ZIRONI)

Dopo i tumori alle vie aeree, allo stomaco e alla mammella il cancro del colon-retto 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 con un vecchio farmaco, il 5-Fluorouracile, è in grado di migliorare la sopravvivenza di un 30% relativo: ciò significa che, se sino ad oggi sopravviveva il 40% dei pazienti, adesso la percentuale è arrivata al 55%. Un ulteriore miglioramento di questa percentuale è stato dimostrato con l'impiego, sempre in fase adiuvante di un farmaco di recente introduzione nella terapia della malattia avanzata, l'*oxaliplatino*, che si inserisce nel DNA delle cellule tumorali e le danneggia. Nella terapia della malattia avanzata, i risultati sono significativamente migliorati negli ultimi anni con l'introduzione, oltre che dell'*oxaliplatino*, anche dell'*irinotecan* e della *capecitabina*. Tra le target therapy i risultati più promettenti sembrano venire dagli anticorpi monoclonali *cetuximab* e *panitumumab* (anti-EGFR) e *bevacizumab* (anti-VEGF), già in fase avanzata di sperimentazione. Anche altri farmaci inibitori dell'EGFR, del VEGFr (in particolare PTK787/ZK222584) sono in fase di sperimentazione in associazione alla chemioterapia.

Protocolli sperimentali con Target Therapy attivi al COM

- **Studio randomizzato, in doppio cieco, verso placebo, in fase III in pazienti con adenocarcinoma metastatico del colon o del retto che hanno ricevuto chemioterapia di prima linea con Oxaliplatino/5-Fluorouracile/Leucovorina e PTK787/ZK222584 o placebo.**
- **Studio in fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico di Irinotecan e Cetuximab verso Irinotecan come trattamento di seconda linea in pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico, EGFR-positivo.**
- **Trial clinico in aperto, randomizzato, in fase 3 di ABX-EGF verso il migliore trattamento di supporto (BSC) in pazienti con cancro colon-rettale metastatico.**
- **Studio randomizzato, fattoriale 2x2, in fase III di Capecitabina orale intermittente in combinazione con Oxaliplatino intravenoso (Q3W) ("XELOX") e con/senza Bevacizumab intravenoso (Q3W) verso bolo e infusione continua di Fluorouracile/ Leucovorina intravenosa con Oxaliplatino intravenoso (Q2W) ("FOLFOX-4") e con/senza Bevacizumab intravenoso (Q2W) come trattamento di prima linea in pazienti con cancro colon-rettale metastatico (NO 16966B).**
- **Studio randomizzato, controllato, multicentrico, in fase I/II di Cetuximab in associazione a irinotecan per lo studio della farmacodinamica, -genomica e -genetica, e di sicurezza e efficacia di dose scalare di cetuximab rispetto a un regime standard a dose fissa in pazienti con**

cancro colon-rettale metastatico resistente a irinotecan con espressione di EGFR.

- **Studio randomizzato, a tre bracci, multinazionale, in fase III per investigare Bevacizumab (q3w or q2w) in combinazione o a intermittenza di Capecitabina e Oxaliplatino ("XELOX") (q3w) o Fluorouracile/ Leucovorina con Oxaliplatino ("FOLFOX-4") come chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon (B017920).**
- **Studio in aperto, randomizzato, controllato, multicentrico, in fase III di confronto di 5-FU/FA e irinotecan con Cetuximab verso 5-FU/FA e irinotecan come trattamento di prima linea per il cancro colon-rettale metastatico che esprime il recettore per il fattore di crescita epidermico (EMR 62202-013).**

LEUCEMIE E LINFOMI

(A. DONELLI, G. LEONARDI, M. LUPPI, R. MARASCA, M. MORSELLI, F. NARNI, G. TORELLI)

Leucemie acute

Le leucemie acute sono caratterizzate dalla proliferazione nel midollo osseo di globuli bianchi immaturi (blasti) che impediscono la formazione delle cellule ematiche normali: questa situazione porta ad anemia, infezioni ed emorragie. Per la cura di queste malattie è necessario praticare complessi schemi di polichemioterapia o ricorrere al trapianto di midollo osseo. Grazie allo sviluppo di farmaci ad azione mirata, la forma denominata "leucemia promielocitica acuta", un tempo la più grave, è oggi curabile nella maggior parte dei casi. Questa forma di leucemia è caratterizzata da una alterazione cromosomica specifica (t 15;17), che porta alla formazione di un recettore anomalo per l'acido retinoico (PML/RAR-alfa), e dalla espressione di un antigene chiamato CD33. Queste caratteristiche permettono di sfruttare due farmaci come l'acido trans-retinoico (già da alcuni anni) e l'anticorpo monoclonale antiCD33 (gemtuzumab). Altri progressi potranno forse essere realizzati nel trattamento della leucemia linfatica acuta: circa il 25% dei casi presenta un'alterazione cromosomica (cromosoma Philadelphia) simile a quella che si osserva nella leucemia mieloide cronica e questi pazienti rispondono, almeno inizialmente, all'Imatinib (vedi paragrafo successivo).

Leucemia mieloide cronica

La leucemia mieloide cronica (900-1000 nuovi pazienti all'anno in Italia) è una neoplasia che 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.

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 Glivec 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.

Linfomi

Rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie che hanno origine nel tessuto linfatico, e nel loro insieme rappresentano la forma più comune di neoplasia ematologica. Si manifestano con la comparsa di linfadenomegalie (ingrossamento delle ghiandole linfatiche), ma nelle forme avanzate possono interessare anche il midollo osseo ed altri organi. In molti pazienti è possibile ottenere risposte durature con la chemioterapia o, in certe forme, col trapianto di midollo autologo. Recentemente è stato sviluppato un anticorpo monoclonale che riconosce un antigene (CD20) espresso dalle cellule tumorali nell'80% dei linfomi. Questo farmaco (Rituximab), usato in combinazione con la chemioterapia, permette di aumentare la percentuale delle risposte senza aumentare la tossicità nei linfomi follicolari. Sono in corso studi per stabilire se questi risultati possono essere riprodotti nei linfomi aggressivi.

Protocolli sperimentali con target therapy attivi al COM

- **ATRA: AIDA 2000 e AIDA-My:** "Studio randomizzato, finalizzato di confronto dell'efficacia di due dosi di Gemtuzumab Ozogamicin come terapia di post-consolidamento, rispetto alla terapia di mantenimento con acido trans-retinoico e chemioterapia per due anni, in pazienti adulti affetti da leucemia acuta promielocitica con un fattore di rischio medio o alto".
- "STI 571 (Glivec) nel trattamento della leucemia linfatica acuta cromosoma Philadelphia positiva e/o con riarrangiamento BCR/ABL dell'adulto. GIMEMA LAL 0201".
- Studio in fase III di confronto di imatinib a dose standard (400 mg/die) verso imatinib a dose elevata (800 mg/die) nel trattamento di leucemia mieloide cronica ad alto rischio in fase cronica appena diagnosticata (Italian cooperative study group on chronic myeloid leukemia, Protocol ICSG/CML022).
- Studio esplorativo in fase II di Imatinib ad alta dose (800 mg/die) nel trattamento di CML in fase cronica a rischio intermedio appena diagnosticato (Italian cooperative study group on chronic myeloid leukemia, Protocol ICSG/CML021)
- Programma multicentrico randomizzato di confronto di HD-CIT + Rituximab e autotrapianto di PBPC verso CHOP + Rituximab come trattamento di prima linea per pazienti con linfoma follicolare ad alto rischio.
- "Purging" in vivo di chemioterapico ad alte dosi in sequenza e anticorpo monoclonale Rituximab (R-HDS) in linfoma a cellule mantellari appena diagnosticato.



Protocolli sperimentali del Gruppo Italiano Linfomi (GISL). Responsabile Prof. M. Federico

- Protocollo per il trattamento dei linfomi follicolari ricaduti con la combinazione Fludarabina + Cyclophosphamide + Rituximab per l'induzione della remissione, seguiti da Rituximab con IFN-priming o strategia del "Watch and Wait"
- Trial multicentrico randomizzato con chlorambucil verso chlorambucil e rituximab nel trattamento (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) della zona marginale extranodale del linfoma a cellule B MALT
- Studio randomizzato di fase III di confronto tra la combinazione Gemcitabina, Dexametasone e Cisplatino (Gdp) e la a combinazione Dexametasone, Citarabina e Cisplatino (DHAP) seguiti da BMT per il trattamento dei pazienti con Linfoma Non-Hodgkin Aggressivo Recidivante o Refrattario, seguito da trattamento di mantenimento con Rituximab confrontato con la sola osservazione Protocollo randomizzato di fase III: R-CHOP verso R-mini-CEOP nel linfoma non Hodgkin diffuso a grandi cellule dell'anziano (DLCL) in età avanzata (>65 anni).
- Protocollo 018 su NHL: uno studio di fase II con ciclofosfamida, Oncovin, Myocet and Prednisone in associazione a Rituximab (R-COMP) nel trattamento di pazienti anziani colpiti da NHL aggressivo
- Protocollo di trattamento di prima linea per i linfomi follicolari, stadio II-IV, con ciclofosfamida, epidoxorubicina, vincristina, bleomicina e prednisone (bacop) seguito da fludarabina e rituximab (fr)
- Studio clinico di fase I-II con antibiotico terapia eradicante nei linfomi diffusi a grandi cellule b primitivi dello stomaco helicobacter pilori positivi in stadio I-II1 (hgl-1)

Target therapy: un'arma efficace contro il cancro

I nuovi farmaci

TRASTUZUMAB (Herceptin®)

Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, con elevata affinità di legame per la proteina Her-2/*neu*, in grado di inibirne gli effetti sulla trasformazione cellulare maligna a livello dei tessuti epiteliali. HER-2/*neu* è espresso in molti tessuti normali ma è la iperespressione di questo recettore ad avere un ruolo determinante nella patogenesi molecolare di alcune neoplasie epiteliali e, in particolare, del cancro mammario. L'iperespressione di HER-2/*neu* è stata rilevata in circa il 30% dei pazienti con carcinoma mammario e sembra costituire un fattore prognostico negativo.

Trastuzumab è stato impiegato come singolo agente nel trattamento di pazienti con cancro mammario metastatico con iperespressione di HER-2/*neu*. È stato ben tollerato e ha prodotto un tasso di risposte obiettive intorno al 15% in pazienti pretrattate. Impiegato in prima linea, la percentuale di risposte nel medesimo setting di pazienti sale al 23%, con un 6% di risposte complete. Esistono già diverse esperienze riguardo l'impiego di trastuzumab associato a chemioterapia. L'esperienza più significativa riguarda l'associazione con i taxani, in pazienti con malattia metastatica (HER-2 positiva), che ha prodotto risultati significativamente superiore 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) che della sopravvivenza mediana (25 vs 18 mesi). Altre associazioni riguardano il cisplatino e la doxorubicina; quest'ultima sembra però gravata da una maggiore tossicità cardiaca.

CETUXIMAB (Erbix®)

Cetuximab è un anticorpo monoclonale che agisce specificatamente sul recettore EGFR iperespresso in più dell'80% dei pazienti con carcinoma del colon retto. La presenza del recettore EGFR si associa, in diverse forme tumorali, ad una maggiore aggressività della malattia, aumentata resistenza alla chemioterapia, incremento delle metastasi e prognosi negativa.

La molecola agisce sul recettore EGFR e questa azione si traduce in una riduzione dell'invasione delle cellule tumorali nei tessuti, l'inibizione della formazione di nuovi vasi a supporto della crescita tumorale (blocco dell'angiogenesi), l'attivazione del sistema immunitario ADCC (Antibody dependent cell - mediated cytotoxicity).

L'anticorpo è in genere ben tollerato sia in monosomministrazione che in combinazione con irinotecan e

non è risultato incrementare la tossicità tipicamente associata al chemioterapico irinotecan. I dati di riferimento del dossier registrativo sono basati sullo studio europeo multicentrico BOND (Bowel Oncology with Cetuximab Antibody) condotto in 11 paesi europei e in 57 ospedali in pazienti con cancro del colon retto metastatizzato. A questo studio hanno partecipato centri oncologici italiani di riferimento.

Lo studio ha evidenziato che più del 50% dei pazienti trattati con cetuximab ha beneficiato del trattamento essendosi registrati un 23% di riduzione della massa tumorale e un addizionale 33 % di temporaneo blocco della crescita del tumore.

Cetuximab è in sperimentazione soprattutto nel trattamento di prima linea del carcinoma del colon-retto avanzato in associazione alla chemioterapia e nel trattamento dei tumori di capo e collo in associazione a chemioterapia e Radioterapia.

Cetuximab è di prossima commercializzazione in Italia.

PANITUMUMAB (Abgenix®)

È un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'EGFR. Ha dimostrato in studi di fase II nel tumore del colon-retto avanzato, di essere efficace nel controllo temporaneo della crescita tumorale in oltre il 50% di casi in progressione dopo 1-2 linee di chemioterapia.

Sono in corso valutazioni più ampie in studi di fase III soprattutto nel tumore del colon-retto, sia in associazione alla chemioterapia che da solo dopo due linee di chemioterapia.

BEVACIZUMAB (Avastin®)

È un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), la cui attività angiogenetica è fondamentale nel processo di crescita e metastatizzazione di diversi tumori tra cui quello del colon-retto. Il bevacizumab esercita un'azione anti-tumorale attraverso l'inibizione della neoangiogenesi tumorale (cioè della neovascolarizzazione indispensabile per la crescita del tumore o delle sue metastasi).

Il bevacizumab è stato approvato per l'impiego clinico negli U.S.A. sulla base di uno studio randomizzato di fase III su più di 900 pazienti con tumore del colon-retto avanzato. In questo studio l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia ha prodotto un significativo incremento sia delle risposte obiettive che della sopravvivenza libera da progressione che della sopravvivenza mediana (circa 5 mesi). Sulla base di queste indicazioni il farmaco è attualmente oggetto di sperimentazioni cliniche più estese anche in Europa, sia nel trattamento del tumore del colon-retto avanzato che di altre neoplasie. Interessante inoltre è il progetto sperimentale di impiego nel tumore del colon in fase adiuvante.



RITUXIMAB (Mabthera®)

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico (umano/murino) che permette di eliminare le cellule B maligne attraverso i seguenti meccanismi immunologici: citotossicità cellulare complemento-dipendente, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, induzione di apoptosi e sensibilizzazione all'azione dei farmaci citotossici. Rituximab è stato impiegato come agente singolo nel trattamento di linfomi a basso grado di malignità refrattari alla chemioterapia e ha prodotto un significativo numero di risposte complete e parziali. Successivamente, quando è stato somministrato in associazione alla chemioterapia (schema CHOP), ha prodotto un numero di risposte complete del 56% e parziali del 40% in pazienti con linfoma non-Hodgkin (LNH) a basso grado, mentre nei pazienti con LNH ad alto grado di aggressività le risposte globali sono state del 94%, con un 61% di risposte complete. La durata della risposta al trattamento con Rituximab non è ancora valutabile in quanto gli studi sono molto recenti. Gli effetti collaterali di questo farmaco sono tutto sommato modesti e costituiti da brivido, febbre e ipotensione che si possono manifestare in tempi variabili nel corso della somministrazione endovenosa (dura circa 4 ore).

ZD1839-GEFINITIB (Iressa®)

ZD1839 è un inibitore selettivo della tirosin chinasi associata all'epidermal growth factor receptor (EGFR) e agisce bloccando la via di trasduzione del segnale responsabile di proliferazione cellulare. L'iperespressione dell'EGFR è stata documentata in molti tumori umani (il carcinoma del polmone non a piccole cellule, della prostata,

del colon, della testa e del collo, della vescica, della mammella e dello stomaco) ed è stata correlata con una prognosi peggiore. Studi preclinici hanno dimostrato che lo ZD1839 è un inibitore potente e selettivo dell'attività tirosin kinasica dell'EGFR, e quindi della proliferazione delle cellule neoplastiche. Risposte obiettive associate a un miglioramento della sintomatologia si sono osservate anche in pazienti pretrattati, sia in monoterapia sia in associazione con chemioterapici, come i derivati del platino e i taxani.

ZD1839 è ben tollerato, con buona *compliance* e solo in pochi casi sono stati osservati diarrea ed eruzioni cutanee, comunque risoltesi sempre con l'interruzione dell'assunzione del farmaco per una o due settimane. È per ora precoce trarre qualsiasi conclusione sull'efficacia del trattamento; dati preliminari sembrano suggerire che pazienti portatori di tumori polmonari che esprimono una variante mutata del recettore per l'EGFR, beneficiano in maniera significativa di questo trattamento, così come alcuni sottotipi come l'adenocarcinoma o il carcinoma bronchioloalveolare o particolari tipologie di pazienti (sesso femminile, non fumatori).

Analoghe caratteristiche in termini di efficacia e tossicità sono evidenziate dall'**Erlotinib (Tarceva)**, un altro inibitore selettivo dell' EGFR.

IMATINIB (Glivec®)

È un potente inibitore di Bcr-Abl (il marker specifico della leucemia mieloide cronica) *In vitro*, STI571 blocca la proliferazione cellulare e induce apoptosi in linee cellulari di LMC senza interferire con la crescita delle cellule normali; *in vivo* riduce il carico tumorale e prolunga la sopravvivenza in topi trapiantati con cellule leucemiche. La somministrazione di STI571 ha indotto risposte durature in tutti i pazienti trattati con dosi adeguate. Sono stati riportati risultati dell'impiego di STI571 nel trattamento di pazienti con sarcomi del tratto gastroenterico (GIST). I risultati della somministrazione dell'STI571 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 relativo alla malattia) si è avuta in oltre l'80% dei pazienti. Gli effetti collaterali, anche nel caso di somministrazioni protratte, sembrano davvero trascurabili.

In vitro, Glivec si è dimostrato in grado di inibire anche altre tirosin-chinasi - 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, i tumori del polmone a piccole cellule (anche se in questo sottotipo i risultati preliminari non sembrano incoraggianti).

Master Universitario in Osteoncologia (Bologna, Forlì, Modena)

Finalità ed obiettivi formativi:

Circa la metà delle neoplasie diagnosticate ogni anno presenta metastasi ossee: diventa pertanto opportuno considerare l'osteoncologia un target didattico di primo piano. Il Master, suddiviso in 6 moduli, vuole fornire una visione d'insieme della materia che consenta allo specialista di apprendere algoritmi diagnostici di ausilio ad una pratica clinica multidisciplinare e trattare, con gli adatti presidi terapeutici medico-chirurgici, una complicanza tuttora gravata di un pesante grado di morbilità e mortalità.

Verranno approfonditi in particolare la fisiopatologia delle lesioni metastatiche ossee e temi di diagnostica, sia tradizionale, che mediante TC/RMN e radioisotopi. La terapia delle lesioni osteoncologiche verrà presentata grazie all'intreccio degli approcci medico-chirurgici con dei distinguo, che consentiranno di comprendere come localizzazioni specifiche (i.e. vertebrali) richiedano il coinvolgimento di competenze multiple: mediche, neurochirurgiche, radiologiche, ortopediche e radioterapiche. Uno spazio particolare verrà dato al ruolo delle terapie mediche, sviluppando nello specifico la terapia ormonale, la chemioterapia e la terapia con bisfosfonati. Inoltre, affrontando la tematica della localizzazione ossea metastatica, si tratteranno aspetti particolarmente gravosi per i pazienti quali la terapia del dolore e la riabilitazione, presentati con preziosi suggerimenti che consentiranno una assistenza terapeutica efficace anche a scopo palliativo.

I temi discussi saranno costantemente presentati con riferimenti al quotidiano clinico, anche mediante presentazione di case reports e incentivando una costante interazione con gli

studenti durante le lezioni. Accanto alla parte teorica, è prevista una parte pratica ad indirizzi multipli in relazione all'interesse del singolo Studente.

Il bando è disponibile sul sito

<http://com.unimo.it>

Per informazioni telefonare al numero

051-6360080

Attività formativa in collaborazione con Md Anderson Cancer Institute di Houston (USA)

"Meet the Professor"

Il Prof. Gabriel Hortobagyi terrà incontri
formativi presso il COM nei giorni:

6 e 7 giugno 2005

26 e 27 settembre 2005

Premio della fondazione Komen

Il giorno 16/09/04 sono stati assegnati a Roma i premi di studio generati dal Francobollo "Regina Elena" con sovrapprezzo per la lotta ai tumori al seno, su iniziativa congiunta delle Poste Italiane, Fondazione Komen Italia onlus e Università Cattolica di Roma. Uno dei progetti premiati, della **Dr.ssa Guarneri Valentina del COM: "Integrazione di parametri clinici e biologici nel disegno di studi clinici di terapia primaria nel carcinoma mammario operabile"**, avrà una durata di 6 mesi e si svolgerà presso l' MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas (prof G. Hortobagyi)

Comunicazione-interazione medici del territorio-COM

Medico di Guardia COM (situazioni cliniche urgenti/accessi o ricoveri urgenti) **059-4222600**

Richieste di comunicazioni/contatti telefonici/
appuntamento o colloqui con i Medici del COM:
posta elettronica della caposala del DH del COM
comdhcs@policlinico.mo.it

COM news
centro modenese

ANNO 2, N. 4, OTTOBRE 2004

oncologico

Reg. Trib.
di Brescia
n. 6/2004
del 25-2-2004

Rivista ufficiale
del Dipartimento integrato
di Oncologia
ed Ematologia



Comitato scientifico

Prof. Pier Franco Conte
Prof. Giuseppe Torelli
Dr. Gabriele Luppi

Direttore responsabile

Mauro Boldrini

Redazione

Sabrina Smerrieri, Gino
Tomasini, Sergio Ceppone,
Carlo Buffoli, Daniela
Pelicioli, Giuliano D'Ambrosio

Segreteria di redazione

Sheila Zucchi

com.unimo.it

Giorgio Fontana

Intermedia editore

Healthcare Communication Network
via Malta, 12/b - 25124 Brescia
Tel. 030.226105 - Fax 030.2420472
Via Costantino Morin, 44 - 00195 Roma
Tel. 06.3723187
www.medinews.it - imediams@tin.it