

Terapie a bersaglio molecolare nel tumore del polmone



A Cura di:
Simona Carnio
Divisione di Oncologia Toracica - A.O.U. San Luigi - Orbassano (TO)

Silvia Novello
Dipartimento di Oncologia - Università di Torino

Perché nasce questo libretto?

- » Per rispondere alle vostre domande
- » Per aiutarvi a comprendere le nuove strade e possibilità in questa battaglia contro il tumore del polmone.



A chi è rivolto?

- » Alle persone affette da tumore del polmone
- » Ai familiari dei malati
- » Agli amici dei malati
- » ... e a tutti coloro che cercano delle risposte e un po' di chiarezza.



Le informazioni contenute in questa guida non possono sostituire il parere dell'oncologo di riferimento.

Per informazioni legate alla propria situazione è necessario sempre e comunque fare riferimento al proprio medico specialista.

Indice

🎯 Il tumore del polmone...oggi.....	5
🎯 Come funzionano le terapie a bersaglio molecolare (targeted therapies).....	9
🎯 I test molecolari.....	13
🎯 I biomarcatori per le terapie a bersaglio molecolare.....	17
🎯 Effetti collaterali.....	19
🎯 Glossario.....	21

🎯 Il tumore del polmone...oggi



Nei paesi occidentali, il tumore polmonare è il più diffuso tra tutte le neoplasie maligne ed è la principale causa di morte per cancro sia nell'uomo che nella donna.

Al momento della diagnosi l'età media dei pazienti è di 60 anni e il principale fattore di rischio è tuttora il fumo di sigaretta.

Ad oggi, nessun esame specifico è universalmente riconosciuto come valido per fare "*diagnosi precoce*" di tumore polmonare e spesso la malattia viene diagnosticata quando è in fase avanzata e l'intervento chirurgico con intento radicale non può più essere fatto.

Sebbene ogni caso venga valutato singolarmente, nella maggior parte dei pazienti con malattia in stadio avanzato l'indicazione terapeutica è quella di un trattamento farmacologico.

Negli ultimi dieci anni molti sono stati i progressi nel campo dell'oncologia polmonare. Ciononostante, bisogna fare molta attenzione a quello che spesso, giornali e televisione ci raccontano.

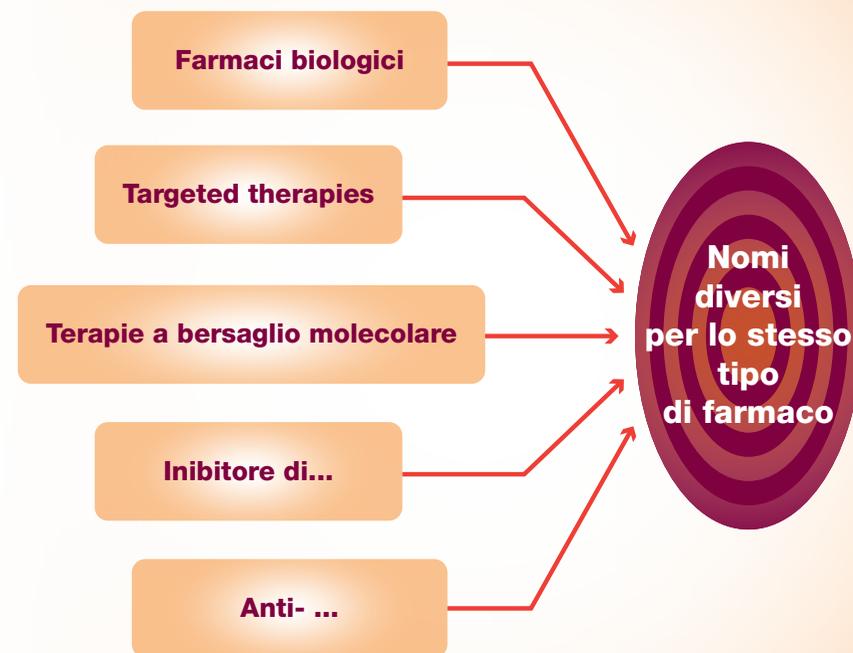


“Nuove scoperte sensazionali” per il trattamento del tumore polmonare sono messaggi che circolano comunemente e che risultano difficili da interpretare per i pazienti, per i loro familiari e i loro amici, ma anche per la gente comune, non “addetta ai lavori”.

Frequentemente queste notizie non corrispondono alla realtà e creano false speranze e delusioni nei confronti della medicina e dei medici e, proprio per questo motivo, vanno discusse con il medico di riferimento per poter meglio comprendere i vari messaggi che arrivano dai media.

Questa guida si prefigge di rendere il più chiaro possibile il ruolo delle terapie a bersaglio molecolare (*targeted therapies*), spiegarne il funzionamento, descriverne l'efficacia e indicare quali pazienti possono beneficiarne.

- 1. Le terapie a bersaglio molecolare non sono farmaci che si sostituiscono alla chemioterapia**
- 2. Le terapie a bersaglio molecolare sono “terapie selettive”, cioè agiscono in modo più preciso sulle cellule tumorali**
- 3. Le terapie a bersaglio molecolare possono avere effetti collaterali, anche se diversi da quelli della chemioterapia**
- 4. Le terapie a bersaglio molecolare non sono per tutti**
- 5. Le terapie a bersaglio molecolare migliorano in maniera significativa la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti che presentano una specifica alterazione molecolare**



Si consiglia di consultare anche il libretto:
“Tumore del polmone
si può combattere, se si conosce meglio”

🎯 Come funzionano le terapie a bersaglio molecolare (targeted therapies)



Cosa sono le terapie a bersaglio molecolare?

Sono farmaci che non appartengono al gruppo dei chemioterapici.

Si chiamano a bersaglio molecolare perché la loro azione è di colpire particolari “*segni distintivi*”, che sono maggiormente presenti nelle cellule tumorali.

Questi possono avere nomi diversi come **proteina** o **enzima**.

In altri casi, obiettivo del farmaco possono essere i nuovi vasi che portano ossigeno e nutrimento al tumore (si parla di **neo-angiogenesi**).

Alcuni di questi farmaci possono colpire più bersagli diversi nello stesso tempo (**multitarget**).



Come si assumono le terapie a bersaglio molecolare?

In alcuni casi possono essere somministrate per via endovenosa come la chemioterapia (mediante flebo) oppure possono essere assunte per bocca (compresse/capsule). Alcuni farmaci a bersaglio molecolare vengono somministrati da soli, altri in associazione alla chemioterapia.



Quali funzioni hanno le terapie a bersaglio molecolare?

La loro funzione è di disturbare la crescita e la proliferazione delle cellule tumorali, a volte bloccando questi processi, a volte rallentandoli. È come se questi farmaci accendessero la luce rossa di un semaforo e le cellule non riuscissero più a proseguire lungo la strada della crescita. Ne consegue che il tumore in alcuni casi può ridursi di dimensione e, in altri, può mantenersi della stessa grandezza, senza crescere ulteriormente o dare vita a metastasi.

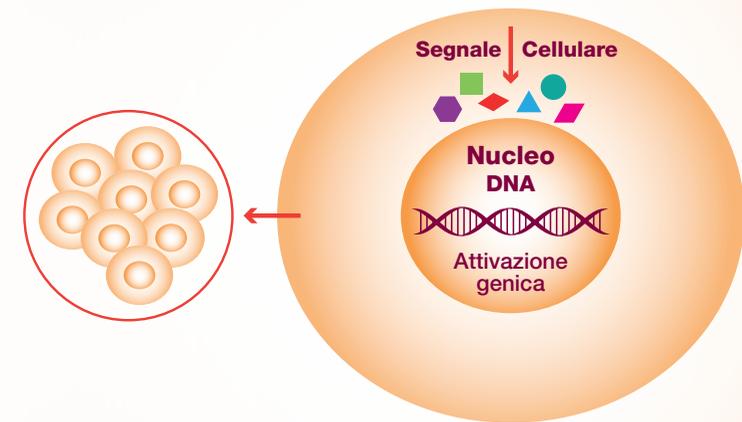


Terapie a bersaglio molecolare: quali sono i bersagli?

Alcuni farmaci bloccano specifiche **proteine chinasi**, che si possono trovare legate a recettori cellulari di superficie o nella parte intracellulare.

Le **proteine chinasi** regolano attività enzimatiche, che trasmettono messaggi di crescita alle cellule. Se le **proteine** funzionano troppo le cellule non ricevono più gli ordini in modo corretto e perdono il loro controllo nella riproduzione.

Questi farmaci si chiamano *inibitori delle tirosino chinasi* e generalmente si assumono per bocca.



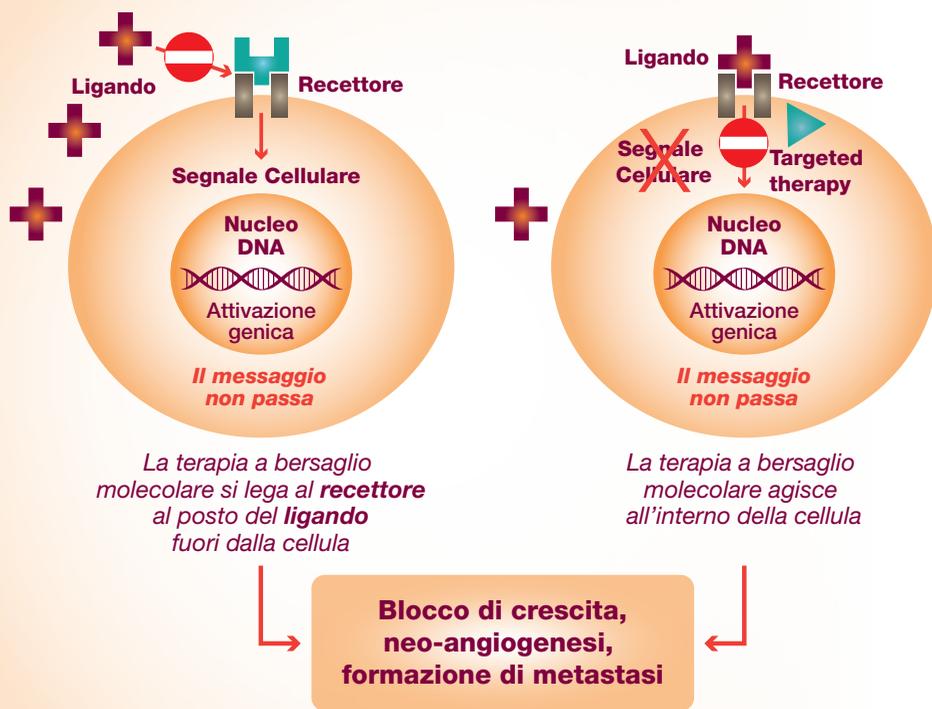
Altri nuovi farmaci possono attaccarsi a **recettori** di superficie cellulare (che sono molto più numerosi nelle cellule tumorali rispetto a quelle sane). Questi **re-****recettori** normalmente legano altre sostanze (dette **fattori di crescita** o **ligandi**) che “dicono” alla cellula di crescere e riprodursi.

Impedire questa unione può bloccare la filiazione delle cellule malate. Un'informazione importante da arrestare è quella che induce la cellula a produrre nuovi vasi sanguigni (**neo-angiogenesi**).

Mettendo un blocco a questo stimolo si priva il tumore di sostanze per la crescita e la riproduzione.

Molecole che agiscono in questo modo sono per esempio gli *anticorpi monoclonali*, che si somministrano in flebo o sottocute.

Come possono agire le terapie a bersaglio molecolare



I test molecolari



Quali pazienti possono beneficiare delle terapie a bersaglio molecolare?

Non tutti i pazienti affetti da tumore del polmone traggono beneficio da queste nuove terapie. Questo dipende dalla presenza o meno di alcuni *segni distintivi* del tumore (per esempio *mutazioni* in alcuni geni del DNA).

Negli anni sono stati scoperti diversi segni distintivi, che si possono immaginare come le impronte digitali delle cellule tumorali. Studiando la malattia si può identificare la sua firma genetica, con bersagli molecolari ben precisi.

Al momento, solo una piccola percentuale di pazienti ha una malattia con segni distintivi passibili di terapie a bersaglio molecolare.

Pur non essendo una regola fissa, molti pazienti che li possiedono hanno sviluppato un tumore polmonare pur non avendo mai fumato o essendo stati blandi fumatori.

Per alcuni di questi segni distintivi sono nate le terapie a bersaglio molecolare, cioè *terapie personalizzate*.



Come posso individuare questi tipi di tumori?

Quando vi è un sospetto di tumore, il paziente viene di solito sottoposto a una biopsia: le metodiche più utilizzate sono la biopsia TAC guidata o la Broncoscopia, ma ogni paziente viene valutato singolarmente per decidere la procedura migliore. Questo prelievo di tessuto permette di capire l'esatta natura del tumore (**istologia**).

I tumori che vengono studiati per queste alterazioni (segni distintivi) sono, di solito, adenocarcinomi polmonari, ma alcuni segni distintivi sono in fase di definizione anche in altre istologie (tipi di tumore). Oggi sono disponibili test chiamati *test molecolari*, che permettono di individuare il cosiddetto profilo molecolare della malattia (segni distintivi, detti anche biomarcatori) e che vengono effettuati sullo stesso materiale che ha permesso di fare la diagnosi. Solo qualora questo materiale non sia sufficiente, può essere necessario ripetere la biopsia per avere tessuto sufficiente per eseguire il test molecolare.

Come si ottiene il tessuto tumorale per i test molecolari?

Come già detto sopra, il tessuto tumorale (o alcune cellule tumorali) può essere ottenuto in vari modi; è il medico di riferimento che valuta gli esami eseguiti e decide la metodica più adeguata, solitamente nell'ambito di quelle che vengono definite riunioni multidisciplinari (GIC - Gruppo Interdisciplinare Cure), alle quali partecipano più specialisti.

Fra le metodiche ricordiamo:

- biopsia con ago sottile o di maggior calibro eseguita da un radiologo interventista (biopsia sotto guida TC o Ecografica)
- biopsia in corso di broncoscopia eseguita solitamente dallo specialista pneumologo
- biopsia di un **linfonodo** eseguita da un radiologo interventista, da uno pneumologo o da un chirurgo
- asportazione di un intero linfonodo da parte di un chirurgo
- biopsia in corso di **mediastinoscopia** eseguita da un chirurgo toracico o generale
- biopsia in video toracoscopia eseguita da un chirurgo

Su quale materiale si possono eseguire i test molecolari?

Questi test necessitano di materiale di buona qualità e quantitativamente sufficiente, poiché devono essere eseguite multiple procedure.

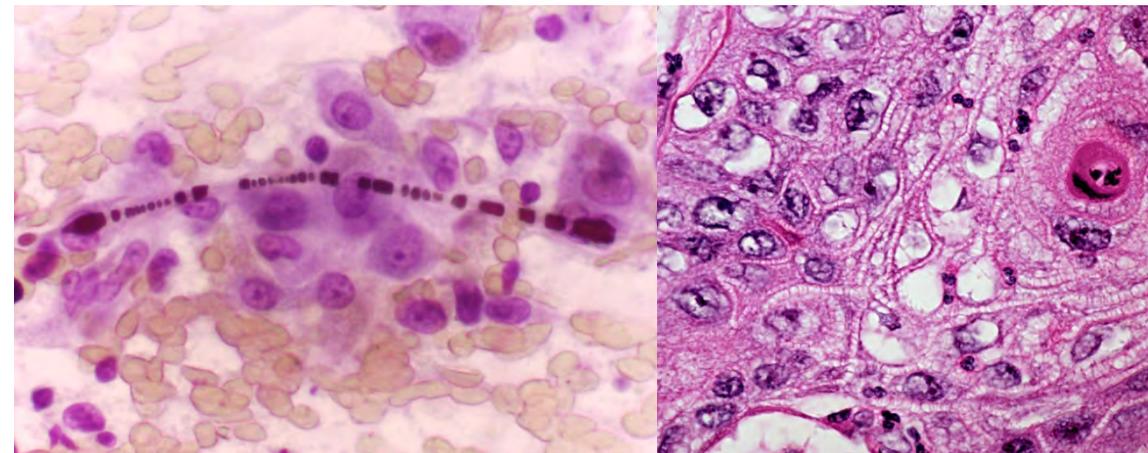
A volte alcuni preparati contengono poche cellule, che non risultano adeguate per questi test e il medico di riferimento discuterà quindi con il paziente l'opportunità di effettuare un'altra biopsia.

Chi esegue i test molecolari?

Anatomopatologi e Biologi sono coloro che eseguiranno questi esami. Sarà comunque il vostro medico di riferimento a fare da tramite.

Dove viene testato il tessuto?

Se l'ospedale in cui siete seguiti non dispone di un laboratorio interno per le analisi molecolari, il materiale verrà inviato in un altro laboratorio di riferimento. 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).



Quanto tempo ci vuole per avere i risultati del test molecolare?

Il tempo 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).



- **Una biopsia adeguata è importante per poter eseguire i test molecolari**
- **Non tutti i tumori polmonari devono per forza essere testati**
- **Oggi i tumori da testare sono per lo più gli adenocarcinomi polmonari (diverso se siete inseriti in uno studio clinico)**
- **A volte il medico specialista può richiedere una nuova biopsia, perché quella precedente non ha raccolto materiale sufficiente**

I biomarcatori per le terapie a bersaglio molecolare



Quali sono i biomarcatori utilizzati nella pratica clinica?

I biomarcatori attualmente utilizzati nella pratica clinica, per i quali si abbinano 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)

La loro presenza nei pazienti affetti da tumore polmonare permette di ricorrere a un trattamento mirato.

I numeri e i nomi

1	E	B	C	U	A	L	K	I
A	T	G	2	O	5	6	7	Y
9	Q	S	F	X	D	H	Z	M
0	8	P	4	R	3	N	V	J

Molti centri oncologici di riferimento eseguono i test molecolari.

EGFR: questa mutazione si ritrova nel 10-15% dei pazienti caucasici con adenocarcinoma polmonare. Quasi il 50% dei tumori polmonari con questa mutazione viene diagnosticata in persone che non hanno mai fumato. I farmaci che possono essere utilizzati in caso di presenza di questa mutazione sono: **Erlo-tinib** (Tarceva®), **Gefitinib** (Iressa®) e **Afatinib** (Giotrif®). Quest'ultimo è stato approvato in Europa, ma non è ancora disponibile in tutti i Paesi.

ALK: Questa alterazione si ritrova nel 5% dei pazienti affetti da tumore polmonare, maggiormente nell'adenocarcinoma. Il farmaco che può essere utilizzato in pazienti con questo "segno distintivo" si chiama **Crizotinib** (Xalkori®).

Potreste sentir parlare di altre mutazioni nel tumore polmonare, ma **BISOGNA RICORDARE che per loro non esistono ancora terapie a bersaglio molecolare in commercio, ma solo all'interno di studi clinici.**

Alcuni esempi:

KRAS: questo gene è mutato in circa il 25% dei pazienti con tumore polmonare indipendentemente dall'esposizione al fumo di sigaretta.

Di solito i tumori con questa anomalia sono resistenti ai farmaci per EGFR

BRAF: la mutazione è presente nel 3% dei pazienti.

ROS1: è un'anomalia descritta nell'1% dei pazienti.

MET: questo segnale della cellula può essere iperespresso o possono essere mutazioni specifiche.

HER2: nota mutazione che ha avuto grande impatto nella cura del tumore mammario. Si ritrova nell'1-2% dei tumori polmonari.

PIK3CA, RET, FGFR, PI3K, PDGFR, DDR2: sono altre alterazioni molecolari descritte nel tumore polmonare.

Il tuo oncologo potrà offrirti la possibilità di entrare in uno studio clinico in cui molecole specifiche per queste alterazioni cellulari sono in fase di sviluppo, oppure indirizzarti al centro più vicino in cui questi studi sono disponibili.

🎯 **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 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 gli effetti collaterali sono generalmente di grado lieve o moderato e poco frequenti. 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 constano soprattutto in eruzioni cutanee con secchezza della cute e prurito, congiuntiviti, nausea, diarrea, alterazioni della vista e della funzionalità del fegato.



Il vostro medico specialista saprà elencarvi e spiegarvi come trattarli al meglio, a volte con minimi dosaggi di farmaci sintomatici, a volte con regressione dei sintomi senza alcun trattamento specifico.

I farmaci a bersaglio molecolare sono caratterizzati da:

“Importanti risultati con pochi effetti collaterali”



Si consiglia di consultare anche il libretto:

**“Terapie a bersaglio molecolare
Gestione pratica
dei più comuni effetti collaterali”**

Glossario



Questa raccolta alfabetica contiene alcuni termini contenuti in questa guida.

Afatinib (Giotrif): inibitore tirosino chinasi di più membri della famiglia di Erb, utilizzato per trattare tumori del polmone non a piccole cellule (maggiormente adenocarcinomi) con mutazione del gene di EGFR. Attualmente in commercio solo in alcuni Paesi. La sua formulazione è in compresse.

ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase): è un recettore tirosino chinasi codificato dal gene ALK. Alterazioni di questo gene sono spesso associate con lo sviluppo di alcuni tumori come il tumore del polmone.

Anatomopatologo: è un medico specialista in anatomia patologica, cioè quella branca della medicina che opera per individuare e analizzare le alterazioni indotte dalle malattie in organi e tessuti prelevati di solito mediante biopsia o in corso di intervento chirurgico. Il suo lavoro consiste nell'esame macro e microscopico dei tessuti al fine di formulare una diagnosi, indispensabile per iniziare una corretta e specifica terapia, specialmente nel campo oncologico.



Anticorpo (Ab) monoclonale: proteina che lega un antigene cioè il target (questo di solito è un'altra proteina o una struttura cellulare riconosciuta come estranea). Con il termine monoclonale si intende un insieme di anticorpi identici. È possibile creare uno o più anticorpi monoclonali in grado di legare specificamente una o più parti del target.

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor): è il recettore del fattore di crescita dell'epidermide. Quando recettore e fattore di crescita si legano inducono la proliferazione delle cellule. Il blocco di tale legame è uno dei bersagli utilizzati nelle targeted therapies.

Fattori di crescita: proteine capaci di stimolare la crescita e la proliferazione della cellula.

Enzima: di solito è una proteina. La sua funzione è quella di accelerare le reazioni chimiche cellulari. Senza enzimi, il metabolismo non seguirebbe gli stessi passaggi e non sarebbe in grado di generare prodotti a una velocità sufficiente per le esigenze della cellula quindi dell'intero organismo.

Erlotinib (Tarceva): inibitore delle tirosino chinasi di EGFR utilizzato per trattare tumori del polmone. Attualmente in commercio in Italia. La sua formulazione è in compresse.

Gefitinib (Iressa): inibitore delle tirosino chinasi di EGFR utilizzato per trattare tumori del polmone non a piccole cellule con mutazione del gene di EGFR. Attualmente in commercio in Italia. La sua formulazione è in compresse.

Inibitori delle tirosino chinasi: farmaci che interferiscono con la comunicazione e la crescita cellulare.

Istologia: mediante l'esame istologico si osserva al microscopio un campione di tessuto che può essere prelevato dalla parte del corpo in cui si sospetta si stia sviluppando un tumore o un'altra malattia tramite una biopsia. L'anatomopatologo esamina il vetrino su cui è stato preparato il materiale per verificare la presenza di cellule tumorali, benigne o maligne, e in quest'ultimo caso stabilisce qual è il loro tipo istologico.

Ligando: molecola in grado di legare un'altra molecola per formare un complesso che svolge o facilita una funzione biologica.



Linfonodo: elemento costitutivo del sistema linfatico in grado di distruggere eventuali particelle estranee come virus, batteri e cellule cancerose.

Mediastinoscopia: è una procedura chirurgica eseguita (con anestesia generale e ricovero ospedaliero) per esaminare il mediastino, cioè lo spazio dietro lo sterno, al centro del petto che separa i due polmoni.

Metabolismo: insieme delle reazioni chimiche e fisiche che avvengono in un organismo o in una sua parte sulla base delle informazioni contenute nel genoma delle cellule dello stesso organismo. Il suo fine è quello di mantenere il corretto funzionamento del corpo.

Neo-angiogenesi: formazione di nuovi vasi sanguigni necessari alla cellula tumorale per crescere e riprodursi.



Proteina: molecola composta da singoli componenti (detti aminoacidi), necessaria per il corretto funzionamento dell'organismo.

Proteine chinasi: enzimi in grado di aggiungere in modo specifico dei gruppi chimici (fosfato) ad altre proteine.

Ne consegue una reazione chiamata fosforilazione ad opera di una chinasi, con conseguente attivazione o inattivazione della proteina.

Recettore: molecola localizzata sulla superficie della cellula (con una porzione fuori dalla cellula e una dentro), in grado di legare altre specifiche molecole (ligandi) e di mediare le normali attività cellulari.



Studio Clinico (clinical trial): tipologia di ricerca clinica che valuta l'efficacia terapeutica di una nuova molecola sui pazienti.

Xalkori (Crizotinib): inibitore delle tirosino chinasi di ALK utilizzato per trattare tumori del polmone non a piccole cellule con traslocazione di ALK. Attualmente in commercio in Italia. La sua formulazione è in compresse.

WALCE Onlus (Women Against Lung Cancer in Europe)

nasceva a Torino nel 2006, con l'obiettivo di sensibilizzare la popolazione femminile nei confronti dell'aumento di incidenza e mortalità dei tumori del polmone anche tra le donne.

Oggi WALCE ha come scopo principale quello di **supportare tutti i pazienti affetti da questa patologia e i loro familiari e di diffondere maggiori informazioni** in termini di prevenzione, diagnosi e terapia.



**WALCE è un'associazione "a respiro europeo"
per la lotta contro le neoplasie toraciche**

c/o SCU Malattie dell'Apparato Respiratorio 5 ad Indirizzo Oncologico
AOU San Luigi - Regione Gonzole, 10 - 10043 Orbassano (TO) - Italia
Ph. +39.011.9026980 - Fax +39.011.9038616

info@womenagainstlungcancer.eu
www.womenagainstlungcancer.eu

CF 95587750019

IBAN IT7810200830689000040877852

Questo libretto è stato realizzato da WALCE Onlus
grazie ad un supporto incondizionato di

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY