

## INIBITORI IRREVERSIBILI DELL'EGFR - BIBW 2992/AFATINIB (Tovok®)

I membri della famiglia dell'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR; Recettore per il Fattore di Crescita Epidermoidale) sono proteine che attraversano la superficie delle cellule (sono cioè “a cavallo” tra la membrana che riveste la cellula ed il suo interno, come evidenziato nella figura) e si comportano come dei mediatori nella crescita e lo sviluppo delle cellule normali.

Più membri della stessa famiglia possono essere presenti su una stessa cellula.

Questi Recettori ricevono segnali da piccole molecole chiamate “*ligandi*” (ossia sostanze che si *legano* al recettore), grazie alle quali si autorizza l'attivazione ed il controllo di numerose funzioni cellulari quali la proliferazione (ossia la moltiplicazione), l'accrescimento, la riparazione di errori o danni, che spesso si generano durante la vita di una cellula.

EGFR ed i suoi ligandi sono presenti ed in qualche modo attivi in oltre il 70% di tutti i tipi di tumore dove, rispetto ai tessuti normali, hanno un'attività maggiore. Quest'accentuata attività è dovuta ad una serie di fattori che fanno sì che la proteina sia costantemente attiva, indipendentemente (ad esempio) dal legarsi o meno con il proprio ligando. E' una perdita del controllo...quasi la cellula impazzisse. La costante ed aumentata attività di EGFR stimola la crescita della cellula tumorale, ne impedisce la morte programmata (quella definita come apoptosi, che l'organismo adotta per eliminare cellule “non perfette” o “invecchiate”) e garantisce un costante nutrimento delle nuove cellule tumorali grazie all'incremento della vascolarizzazione tumorale.

Nel tumore polmonare non a piccole cellule le alterazioni di EGFR (dette mutazioni), che ne alterano l'attività sono più frequenti nei pazienti non fumatori, affetti da adenocarcinoma, nelle donne e negli Asiatici. Esistono dei farmaci che colpiscono selettivamente le cellule con EGFR alterato (mutato). Questi farmaci (gefitinib-Iressa® ed erlotinib-Tarceva®), non solo sono in grado di produrre risposte oggettive nel 10-30% della popolazione (ossia di dare una riduzione della massa tumorale), ma in alcuni casi, danno anche quello che si chiama “beneficio clinico”, ossia possono migliorare (o risolvere) quei disturbi dovuti alla malattia tumorale .<sup>1</sup>

Purtroppo, anche quando la cellula ha EGFR mutato ed il paziente risponde (ossia ha un beneficio) con la terapia con gefitinib o erlotinib, col tempo la cellula acquisisce una resistenza ad essi e la malattia non risponde più al trattamento: ciò è dovuto ad un cambiamento della cellula tumorale con il trascorrere del tempo. Questo cambiamento non è noto e definito al 100%, ma in alcuni casi si è scoperto essere la comparsa di una nuova mutazione (chiamata “T790M”) che annulla la sensibilità dei pazienti ai farmaci sopra citati.<sup>ii</sup>

Per contrastare il peggioramento della malattia in pazienti con resistenza acquisita ad erlotinib e gefitinib sono stati quindi studiati nuovi farmaci, che in analisi pre-cliniche (ossia condotte in laboratorio) hanno dimostrato di bloccare la crescita di cellule con questa “mutazione resistente” T790M.<sup>iii</sup>

Tra le molecole ancora in sperimentazione (e quindi disponibili solo nell’ambito di quelli che si chiamano “studi clinici”) vi è BIBW 2992/afatinib (Tovok®), che si lega irreversibilmente e selettivamente a EGFR (erb1/HER1) ed HER2 (erbB2), ossia a più membri della famiglia dell’EGFR di cui si parla all’inizio di questo scritto<sup>iv,v</sup>.

BIBW 2992/afatinib (Tovok®) ha dimostrato la soppressione della crescita di cellule resistenti a gefitinib, suggerendo quindi che le cellule tumorali con “mutazione resistente” T790M non più responsive a Iressa® e Tarceva® possano invece essere sensibili a questo farmaco.<sup>vi</sup>

Numerosi sono gli studi clinici attivi in Italia che prevedono la somministrazione di BIBW 2992/afatinib (Tovok®) in via sperimentale, in associazione o meno alla chemioterapia. BIBW 2992/afatinib (Tovok®) è prodotto in compresse e si assume quindi per bocca.

Negli studi in cui il farmaco viene somministrato da solo è prevista la dose giornaliera di 50 mg ; la compressa va ingoiata intera e va assunta al mattino a stomaco vuoto. BIBW 2992/afatinib (Tovok®) è ben tollerato e gli effetti collaterali fino ad ora osservati sono molto simili a quelli che si manifestano con l’assunzione di gefitinib ed erlotinib: i più comunemente riportati sono stati diarrea e alterazioni cutanee (rash e acne).<sup>vii</sup>

## Bibliografia

---

- i Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358:1160-117.
- ii Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, Takenoyama M, Hanagiri T, Sugio K, et al. Acquired resistance to gefitinib: The contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. *Lung Cancer* 2010;68:198-203.
- iii Suda K, Onozato R, Yatabe Y, Mitsudomi T. EGFR T790M mutation: a double role in lung cancer cell survival? *J Thorac Oncol* 2009;4:1-4.
- iv Ferry A.L.M.Eskens FALM et al. Phase I Dose Escalation Study of Telatinib, a Tyrosine Kinase Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 and 3, Platelet-Derived Growth Factor Receptor, and c-Kit, in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Br J Cancer* 2008;98:80-85.
- v Li D et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. Novel EGFR/HER2 inhibitor overcomes TKI resistance in NSCLC. *Oncogene* 2008;27:4702-4711.
- vi Inukai et al. Presence of Epidermal Growth Factor Receptor Gene T790M Mutation as a Minor Clone in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res* 2006; 66:7854-7858.
- vii Berezov NMA. BIBW-2992, a dual receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of solid tumors. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9(12):11.