

TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE O TARGETED THERAPIES:

CRIZOTINIB

Nell'ultimo decennio uno degli obiettivi della ricerca scientifica, soprattutto in campo oncologico, è stato quello della personalizzazione del trattamento, perché questo non sia unicamente incentrato sulla malattia, ma anche e soprattutto sul paziente e sulle sue caratteristiche peculiari. Grazie alla mappatura del genoma umano e agli studi volti a comprendere la biologia delle malattie tumorali, si è appurato che esistono alcuni fattori in grado di favorire la crescita della cellula tumorale e la sua moltiplicazione e diffusione, fattori che sono stati oggetto di studio per poter produrre nuovi farmaci ad azione mirata. Infatti, a differenza della chemioterapia che ha come limite l'aspecificità, ovvero l'impossibilità di selezionare il bersaglio d'azione, le terapie biologiche agiscono su obiettivi molecolari selezionati. Questi bersagli d'azione non hanno le stesse caratteristiche né la stessa distribuzione in tutti i pazienti e sono pertanto necessarie analisi biomolecolari specifiche, per comprendere chi possa realmente beneficiare di queste nuove terapie.

I farmaci a bersaglio molecolare, pur essendo caratterizzati dalla specificità d'azione, non sono totalmente privi di effetti collaterali. Tuttavia agendo più selettivamente sulla cellula tumorale, tali effetti sono più limitati (e diversi) rispetto a quelli provocati dal trattamento con chemioterapici standard e questo offre sicuramente un vantaggio in termini di qualità di vita del paziente. La maggior parte dei farmaci biologici può essere somministrata per via orale, non avendo quindi il paziente la necessità di ricevere una terapia per via endovenosa, accedendo regolarmente ad un Day Hospital.

Tra i farmaci a bersaglio molecolare, quello di più recente acquisizione è Crizotinib, attualmente in commercio solo negli Stati Uniti, mentre in Europa è al momento disponibile nei centri in cui siano attivi studi clinici sperimentali. Gli studi clinici ad ora effettuati nei pazienti affetti da tumore polmonare con Crizotinib sono studi di fase I*, II** e III*** (uno studio di fase III è tuttora in corso).

- **Principio attivo:** Crizotinib
- **Nome commerciale:** Xalkori
- **Casa farmaceutica:** Pfizer
- **Azione:** Crizotinib è attivo nei confronti di una proteina di fusione chiamata EML4-ALK. Questa proteina deriva da una mutazione del gene ALK che comporta la traslocazione, ovvero lo spostamento di tale gene accanto ad un altro e successiva fusione dei due. La presenza della proteina di fusione EML4-ALK favorisce la crescita tumorale e la **metastattizzazione** delle cellule neoplastiche.
- **Indicazione:** Crizotinib può essere somministrato a pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio localmente avanzato o metastatico che presentino la traslocazione, ovvero lo spostamento di tale gene accanto ad un altro e successiva fusione dei due, che va ricercata sul tessuto tumorale del paziente tramite particolari tecniche molecolari. La traslocazione EML4-ALK, essendo presente solo nel 2-7% dei tumori polmonari non a piccole cellule, ed è più frequente in pazienti non fumatori (o che abbiano fumato poco), o che abbiano smesso di fumare da parecchi anni e con diagnosi di adenocarcinoma polmonare.
- **Potenziati effetti collaterali:** gli effetti collaterali variano da individuo a individuo e vanno discussi con il proprio oncologo. Pertanto, non necessariamente tutti gli effetti collaterali descritti per Crizotinib interesseranno tutti i pazienti trattati con questo farmaco. Gli effetti indesiderati più comuni osservati nei pazienti trattati con il farmaco sono: disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea e costipazione, gestibili tramite le normali terapie anti-nausea, anti-diarroiche e pro cinetiche (per la gestione degli effetti da terapie a bersaglio molecolare si consulti la pagina: http://www.womenagainstlungcancer.eu/public/Gestione_effetti.pdf); disturbi della visione (lampi di luce, visione doppia, fotosensibilità); edemi (ovvero ritenzione di liquidi); polmoniti in rarissimi casi.

* Studio di fase I: lo studio di fase I è un passaggio fondamentale nel processo di sviluppo dei farmaci; esso rappresenta il momento in cui un determinato farmaco viene somministrato a pazienti umani per la prima volta.

** Studio di fase II: studio in cui si valutano:

1) l'efficacia del farmaco sperimentale;

2) profilo di tossicità;

3) dose ottimale di farmaco su un campione di pazienti più limitato rispetto agli studi di fase III.

*** Studio di fase III: studio in cui il farmaco sperimentale viene confrontato con placebo o con la "miglior terapia" in termini di maggiore efficacia, su campione di pazienti in genere molto più esteso.

Glossario:

Metastatizzazione: Processo caratterizzato dal trasporto a distanza, per mezzo della corrente sanguigna o linfatica, di gruppi di cellule cancerose che, partendo dal focolaio primario, tendono a invadere tessuti di altri organi o apparati, dove si riproducono in genere con le stesse modalità, distruggendone o alterandone l'integrità anatomica.

