

INTRODUZIONE

Evoluzione della chemioterapia del cancro

Massimo Lopez

La chemioterapia del cancro, si può dire, è iniziata migliaia di anni fa allorché si cominciò ad andare nelle foreste per estrarre radici dalla terra, scorticare gli alberi per utilizzarne la corteccia e raccogliere foglie e fiori dalle piante per ricavarne, attraverso un processo per tentativi ed errori, sostanze che potessero essere di beneficio nel curare malattie varie, tra cui il cancro. Già nel papiro Ebers (1500 a.C.) era raccomandata l'applicazione locale di aglio per varie malattie cutanee, incluso verosimilmente il cancro. Tuttavia, il primo farmaco ad essere usato specificamente contro i tumori è stato probabilmente la **colchicina**, considerato che l'uso del *Colchicum lingulatum*, fin dal I secolo d.C., è riportato da Dioscoride utile nella terapia del cancro, purché non diffuso a distanza. Il secondo farmaco antitumorale potrebbe essere considerato l'**arsenico**, la cui attività nella leucemia è stata inizialmente riportata da Lissauer nel 1865. Questi due farmaci hanno avuto grande popolarità, poiché ancora negli anni sessanta, entrambi erano in uso nel trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC). Minore successo è invece arriso ad altre sostanze quali il cloruro di zinco e il clorato di potassio, usati per la loro azione caustica locale, e il **benzolo** e l'**uretano** impiegati in pazienti con LMC.

La nascita della chemioterapia antitumorale risale solo a pochi decenni fa e coincide con quel fermento concettuale, esistente alla fine degli anni trenta ed agli inizi degli anni quaranta, suscitato dal riconoscimento che i farmaci erano in grado di guarire infezioni comunemente ritenute letali. Il termine *chemioterapia* era stato coniato, nel 1907, da Paul Ehrlich per indicare una terapia antiparassitaria specifica effettuata con composti chimici sintetici. Con i successi ottenuti nelle malattie infettive con la scoperta della penicillina e della streptomina, il termine chemioterapia acquistò un significato più ampio includendo la terapia con antibiotici naturali e semisintetici e divenendo, quindi, quasi sinonimo di terapia delle infezioni. Successivamente, è stata denominata chemioterapia anche la terapia con agenti antitumorali, che è quella alla quale oggi il pubblico pensa allorché si usa tale termine.

Lo sviluppo della chemioterapia del cancro ha richiesto tempi piuttosto lunghi poiché, da una parte, mancavano sistemi sperimentali appropriati, simili a quelli disponibili per le malattie infettive che consentivano di valutare *in vitro* e *in vivo* l'attività dei vari composti nei confronti dell'agente patogeno isolato, e dall'altra, non esistevano modelli concettuali di riferimento che potessero servire da guida per il corretto uso dei farmaci singoli o di associazioni di più farmaci.

Alla fine degli anni trenta erano disponibili vari tumori sperimentali, ma i primi tentativi di utilizzarli per programmi sistematici di screening di farmaci, andarono incontro a fallimento per le difficoltà di reperimento di animali e di finanziamenti. Un impulso

notevole alla riattivazione di questi programmi fu dato dalla dimostrazione dell'attività antineoplastica di un agente alchilante, la mecloretamina (mostarda azotata).

Il solfuro di dicloroetile (mostarda solforata o gas mostarda), sintetizzato fin dal 1854, fu utilizzato come arma chimica dai tedeschi nella prima guerra mondiale, il 12 luglio 1917 a Ypres nelle Fiandre. Inizialmente, l'attenzione fu rivolta alle sue capacità vescicanti soprattutto a carico di cute, occhi ed apparato respiratorio ma, più tardi, se ne riconobbero anche gli effetti tossici sistemici (leucopenia, aplasia midollare, ulcerazioni del tratto gastroenterico) che furono riportati nel 1919 da Krumbhaar e Krumbhaar.

Nell'intervallo tra la prima e la seconda guerra mondiale, furono sintetizzati vari composti analoghi azotati, chiamati **azoipriti** o **mostarde azotate**, il cui prototipo era rappresentato dalla metildicloroetilamina o **mecloretamina**. Alcuni ricercatori, studiandone le proprietà biologiche e chimiche, furono soprattutto colpiti dall'effetto linfocitolitico delle azoipriti per cui eseguirono una serie di esperimenti su topi con linfosarcoma di Gardner dimostrando che il tumore poteva andare incontro a notevole regressione con dosi di farmaco tollerate dall'ospite. Questi risultati furono considerati così incoraggianti da giustificare l'uso clinico della mostarda azotata che fu, per la prima volta, somministrata ad un paziente quasi moribondo, affetto da linfosarcoma in fase avanzata resistente alla radioterapia. Il tumore regredì rapidamente. Nei giorni successivi comparve leucopenia grave, ma via via che il midollo recuperava, anche il tumore ricresceva ed i cicli successivi di chemioterapia si dimostrarono sempre meno efficaci.

Era il dicembre 1942, data di inizio della moderna chemioterapia.

Così, la prima somministrazione di un agente citotossico evidenziò tre caratteristiche fondamentali della chemioterapia: attività, tossicità e resistenza. Spesso è riportato che l'impulso a studiare l'attività clinica della mostarda azotata derivò da un incidente occorso nel porto di Bari dove affondò una nave carica di questa sostanza procurando gravi lesioni e morte di numerose persone. In realtà, ciò avvenne nel dicembre 1943, successivamente quindi alla prima somministrazione di questo agente ad un soggetto umano.

Un'altra scoperta importante fu fatta nella seconda metà degli anni quaranta. Intorno al 1945, era noto che l'acido folico era interessato nei processi di crescita cellulare, per cui si cominciò a sperimentarlo sul sarcoma 180 e sul sarcoma mammario spontaneo del topo, ottenendone la regressione. Venne poi dimostrato che questa azione era dovuta ad un debole antimetabolita dell'acido folico che contaminava il prodotto usato nella sperimentazione. Anzi, Heinle e Welch e Farber evidenziarono che l'acido folico era in grado di accelerare il decorso della leucemia nell'uomo. Negli anni 1946-47, alla Lederle vennero sintetizzati vari antagonisti dell'acido folico. Il più potente di questi, l'**aminopterina**, fu somministrato con successo per la prima volta da Farber ad un paziente leucemico il 3 dicembre 1947.

La scoperta di nuovi farmaci attivi

Un elemento in comune alle scoperte dei primi farmaci attivi nella terapia del cancro, era costituito dal fatto che l'attività di ogni singolo agente era stata inizialmente evidenziata in tumori sperimentali. Se ciò, da un lato, confermava l'utilità dell'uso dei modelli sperimentali nel successivo studio dei tumori umani, dall'altro rendeva indispensabile uno sforzo organizzativo per una rapida individuazione di farmaci clinicamente utili. Nacquero, pertanto, intorno alla metà degli anni cinquanta, i primi gruppi cooperativi (Leukemia Group A e B, Eastern Solid Tumor Group) e, al National Cancer Institute americano, fu istituito nel 1955 il Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC) che ha rappresentato un punto di riferimento importante per l'attivazione di programmi di ricerca deliberatamente rivolti allo sviluppo di nuovi farmaci antiprolife-

rativi. Il comitato di revisione del Clinical Panel del CCNSC aveva, inoltre, il compito di esaminare inizialmente tutti i singoli protocolli proposti dai vari gruppi cooperativi. Questi processi di revisione furono di grande importanza da un punto di vista educativo, poiché contribuirono alla identificazione di una corretta metodologia per la conduzione di studi clinici e alla formazione di ricercatori clinici altamente competenti che, dal 1960, hanno condotto i più importanti studi utilizzando farmaci antitumorali negli Stati Uniti. Spicca, in questo periodo, la figura di **David Karnofsky** cui si devono i primi sforzi di sistematizzazione della terapia medica dei tumori. La formulazione di parametri oggettivi per la valutazione della risposta terapeutica ai farmaci antitumorali e per la caratterizzazione dello stato di validità del paziente, unitamente alla raccolta in forma grafica dei parametri di malattia, hanno costituito la prima solida base per oggettivare il giudizio clinico e dare all'oncologia una dignità clinico-scientifica ed una metodologia simile a quella di altre discipline mediche già consolidate. Bisogna, tuttavia, ricordare che programmi simili a quelli statunitensi furono iniziali col tempo in varie altre parti del mondo e che ricercatori di varia estrazione e nazionalità hanno dato importanti contributi allo sviluppo di nuovi agenti efficaci nella terapia del cancro. Uno dei contributi più determinanti, proviene dalla ricerca italiana. Questa è iniziata verso la metà degli anni cinquanta nei Laboratori di Ricerca della Farmitalia, sotto la direzione di Aurelio Di Marco, ed ha condotto alla scoperta di varie antracicline, rivelatesi una delle classi di farmaci più attive e di più largo uso in oncologia. L'attività antitumorale dell'**adriamicina** (doxorubicina), la più importante delle antracicline, fu dimostrata in sistemi animali da Di Marco et al. nel 1968. Nello stesso anno fu iniziata la sperimentazione clinica, all'Istituto Nazionale Tumori di Milano, da Bonadonna et al. che ne evidenziarono l'efficacia in un vasto spettro di neoplasie. Subito dopo, l'efficacia fu confermata negli Stati Uniti, sicché già nel 1974, solo sei anni dopo l'inizio dell'impiego clinico, la Food and Drug Administration dava l'approvazione per l'immissione in commercio dell'adriamicina. Le successive ricerche italiane hanno permeato l'intero sviluppo dell'oncologia medica riuscendo anche a modificare la storia naturale di alcune neoplasie. L'acquisizione nel tempo di nuovi farmaci antitumorali è riportata nella Tabella 1.

Le basi concettuali della chemioterapia

Agli inizi degli anni cinquanta si disponeva già di farmaci singolarmente attivi in varie neoplasie, ma le regressioni osservate erano in genere parziali e di breve durata e non lasciavano prevedere che i tumori potessero essere guariti dalla chemioterapia. L'ironia della sorte, tuttavia, ha voluto che i primi due tumori in fase avanzata venissero guariti proprio mediante agenti singoli: il corioncarinoma dal methotrexate ed il linfoma di Burkitt dalla ciclofosfamida. Ciò rappresenta l'eccezione poiché in tutti gli altri casi i farmaci usati singolarmente, a differenza di quanto succede nelle infezioni batteriche, non sono stati in grado di determinare la guarigione in pazienti affetti da cancro. Per questi motivi fin dall'inizio, ci fu un vivo interesse nell'associare i farmaci anche se ciò era da molti ritenuto dannoso e di difficile attuazione. I primi tentativi di chemioterapia di combinazione furono fatti in base al principio del **blocco biochimico sequenziale**. Venivano, cioè, costituite associazioni che, in base al meccanismo d'azione dei singoli farmaci, dovevano teoricamente essere in grado di bloccare reazioni biochimiche vitali in sequenza per ottenere un effetto additivo o sinergico, conducendo a morte la cellula. Questi tentativi non ebbero successo sia per il fatto che molti farmaci, selezionati solo in base al meccanismo d'azione, erano singolarmente inefficaci contro il tumore trattato con l'associazione sia perché la via biosintetica considerata non rappresentava una caratteristica specifica della cellula tumorale e poteva quindi non essere importante per

Tabella 1. Acquisizione di nuovi farmaci antitumorali

Data approssimativa	Farmaco	Neoplasie trattate
1940-1945	Estrogeni Androgeni Mostarda azotata	Carcinoma della prostata e della mammella Carcinoma della mammella Linfomi, tumori solidi
1945-1950	Corticosteroidi Methotrexate	Linfomi, leucemie, mieloma multiplo Leucemia acuta, corioncarcinoma
1950-1955	Mercaptopurina TEM Fosfoestrolo Busulfan Clorambucil tio-TEPA Trenimon Actinomicina D Tioguanina	Leucemia acuta Tumori solidi Carcinoma della mammella Leucemia mieloide cronica Leucemia linfatica cronica Tumori solidi Tumori solidi Tumore di Wilms, tumori del testicolo, corioncarcinoma Leucemia acuta
1955-1960	Fluorouracile Progestinici Ciclofosfamide Mitomicina C Mitotane Vinblastina Vincristina	Tumori gastrointestinali e della mammella Carcinoma della mammella e dell'endometrio Tumori solidi, linfomi Tumori gastrointestinali e della mammella Carcinoma surrenale Linfomi, tumori del testicolo Leucemia acuta, linfomi, tumori pediatrici
1960-1965	BCNU Medrossiprogesterone acetato Melfalan Idrossiurea Procarbazina Mitramicina Citarabina Daunorubicina	Tumori solidi, linfomi, tumori cerebrali Carcinoma della mammella e dell'endometrio Tumori solidi Leucemia mieloide cronica Malattia di Hodgkin Tumori del testicolo Leucemia acuta Leucemia acuta
1965-1970	L-Asparaginasi Mitoguazone Ciproterone acetato Dacarbazina Citarabina CCNU Metil-CCNU Doxorubicina Megestrol acetato Cisplatino Bleomicina	Leucemia acuta Leucemia acuta, linfomi Carcinoma della prostata Melanoma Leucemia acuta Tumori solidi, linfomi, tumori cerebrali Carcinoma coloretale Vari tumori solidi Carcinoma della mammella e dell'endometrio Carcinoma del testicolo e dell'ovaio Linfomi, tumori del distretto cervico-facciale
1970-1975	Esametilmelamina Tamoxifene Floxuridina Streptozotocina Azacitidina Aminoglutetimide	Tumori solidi Carcinoma della mammella Tumori gastrointestinali Carcinoma delle isole pancreatiche Leucemia acuta Carcinoma della mammella

(Continua Tabella 1)

(Segue Tabella 1)

Data approssimativa	Farmaco	Neoplasie trattate
1975-1980	Epirubicina Teniposide Etoposide Amsacrina	Vari tumori solidi Linfomi, leucemia acuta Tumori germinali, tumori del polmone Leucemia acuta
1980-1985	Tamoxifene Leuprolide Idarubicina Vindesina Carboplatino Analoghi LHRH Ifosfamide Mitoxantrone UFT Interleuchina-2 Bisantrene Flutamide Paclitaxel	Carcinoma della mammella Carcinoma della prostata Leucemia acuta, alcuni tumori solidi Leucemie, linfomi, alcuni tumori solidi Carcinoma ovarico Carcinoma della prostata Tumori solidi Leucemia acuta, alcuni tumori solidi Carcinoma coloretale Carcinoma del rene, melanoma Leucemie, linfomi, alcuni tumori solidi Carcinoma della prostata Carcinoma dell'ovaio e della mammella
1985-1990	Doxifluridina Pentostatina Toremifene Formestane TNF α Trimetrexate Temozolomide Irinotecan Fludarabina Bicalutamide Nilutamide Acido all- <i>trans</i> retinoico Suramina Vinorelbina Oxaliplatino Exemestane Fadrozolo Letrozolo	Carcinoma del colon-retto, carcinoma della mammella Leucemia a cellule capellute Carcinoma della mammella Carcinoma della mammella Melanoma Polmonite da <i>P.carinii</i> Tumori cerebrali, melanoma Carcinoma coloretale Leucemia linfatica cronica Carcinoma della prostata Carcinoma della prostata Carcinoma della prostata Leucemia promielocitica acuta Carcinoma prostatico Tumori del polmone e della mammella Carcinoma del colon-retto e dell'ovaio Carcinoma della mammella Carcinoma della mammella Carcinoma della mammella
1990-1995	Cladribina Gemcitabina Finasteride Raltitrexed Topotecan Docetaxel Ocreotide Trastuzumab Rituximab Nolatrexed Anastrozolo	Leucemia a cellule capellute Carcinoma pancreatico, NSCLC Ipertrofia prostatica benigna, carcinoma della prostata Carcinoma coloretale Carcinoma ovarico, microcitoma polmonare Carcinoma della mammella Carcinomi secernenti dell'apparato gastro-intestinale Carcinoma della mammella Linfomi follicolari Tumori solidi Carcinoma della mammella

(Continua Tabella 1)

(Segue Tabella 1)

Data approssimativa	Farmaco	Neoplasie trattate
1995-2000	Doxorubicina liposomiale	Carcinoma della mammella
	Capecitabina	Carcinoma coloretale
	Denileukin diftitox	Linfoma cutaneo a cellule T
	Talidomide	Mieloma multiplo
	Arsenico triossido	Mieloma multiplo
2000-2004	Imatinib	Leucemia mieloide cronica, GIST
	Alemtuzumab	Leucemia linfatica cronica, NHL
	Epratuzumab	NHL CD22+
	Gemtuzumab ozogamicina	Leucemia mieloide acuta CD33+
	Ibritumomab tiuxetan	NHL CD 20+
	¹³¹ I-Tositumomab	NHL CD20+
	Gefitinib	NSCLC
	Fulvestrant	Carcinoma della mammella
	Cetuximab	Carcinoma coloretale
	Bevacizumab	Carcinoma coloretale
	Bortezomib	Mieloma multiplo
	Pemetrexed	Mesotelioma, NSCLC
	Apolizumab	Linfoma follicolare
	Erlotinib	Carcinoma della mammella, NSCLC
	Trabectedina	Sarcomi dei tessuti molli
Tipifarnib	Mieloma multiplo	
Pertuzumab	Tumori vari	

NSCLC = carcinoma polmonare non a piccole cellule; GIST = sarcomi stromali gastrointestinali; NHL = linfomi non-Hodgkin

la sopravvivenza della cellula o perché esistevano vie biosintetiche alternative che la cellula poteva percorrere aggirando il blocco. Da questa considerazione derivò un principio fondamentale in chemioterapia: perché un farmaco sia di beneficio in associazione ad altri farmaci, è necessario che abbia dimostrato di essere clinicamente attivo da solo nella neoplasia che si intende trattare. Tuttavia, le basi concettuali della chemioterapia derivano fondamentalmente dagli studi di Howard Skipper sulla leucemia murina L1210. I risultati di questi studi evidenziarono che con gli agenti singoli poteva ottenersi una distruzione cellulare solo di pochi logaritmi (1×10^2), mentre era necessario uccidere $12 \log (1 \times 10^{12})$ di cellule leucemiche per evitare la ricaduta della malattia eliminando l'ultima cellula neoplastica. **Associazioni farmacologiche**, tuttavia, erano state solo raramente usate nella terapia dei tumori. Nel 1953, Li et al. dimostrarono che la combinazione di tre farmaci era efficace e sicura in pazienti con carcinoma del testicolo. Si sviluppò, pertanto, il concetto che alcuni farmaci con meccanismo d'azione diverso e con tossicità differenti potevano essere associati per produrre una distruzione cellulare doppia con una tossicità midollare minore del doppio. Furono così usate combinazioni di farmaci che si rivelarono in grado di guarire la leucemia acuta del bambino e, successivamente verso la metà degli anni sessanta, la malattia di Hodgkin.

Poiché i concetti derivati dagli studi di Skipper, c.d. **leggi di Skipper**, si applicano solo alle cellule proliferanti, risulta evidente che la migliore opportunità, da un punto di vista cinetico, per ottenere la distruzione di tutte le cellule neoplastiche si riscontra allorché la frazione di crescita è massima. Ciò dovrebbe verificarsi soprattutto nelle micrometastasi, essendo in esse minimo il numero di cellule che si trovano nella fase non proliferativa

del ciclo cellulare. Questo tipo di ragionamento ha condotto all'uso della chemioterapia dopo l'asportazione del tumore primitivo in assenza di localizzazioni neoplastiche clinicamente evidenti. In realtà, studi di **chemioterapia adiuvante** erano già stati effettuati nella seconda metà degli anni cinquanta con thiotepa nel carcinoma della mammella, dello stomaco, del colon-retto e del polmone. A quel tempo, però, l'attenzione era rivolta verso le cellule tumorali riscontrabili nel sangue dopo manipolazioni chirurgiche e si riteneva che esse potessero essere uccise con una somministrazione di farmaci per soli tre giorni (prima, durante e dopo la chirurgia). Gli studi di Skipper, invece, non solo dimostrarono la guaribilità della leucemia murina con i farmaci, ma evidenziarono anche che ciò poteva ottenersi, considerato il meccanismo della distruzione cellulare frazionata, solo con la somministrazione di più cicli di chemioterapia. Nei primi anni settanta, Fisher e Carbone coordinarono uno studio del Breast Cancer Adjuvant Group usando melfalan come agente singolo in cicli di 5 giorni per la durata di 18 mesi. Nello stesso periodo di tempo, Bonadonna et al. in Italia eseguirono uno studio simile utilizzando un'associazione di farmaci (ciclofosfamide, methotrexate e fluorouracile) per 12 mesi. I risultati a distanza hanno potuto dimostrare che tale combinazione, denominata CMF, era in grado di guarire una percentuale, sia pur piccola, di pazienti con carcinoma mammario iniziale. Ulteriori successi della chemioterapia adiuvante sono stati ottenuti nel rhabdomyosarcoma embrionale, nel sarcoma di Ewing, nell'osteosarcoma e nel carcinoma dell'ovaio dell'infanzia.

Questi successi, tuttavia, sono stati inferiori a quanto sperato e a quanto la teoria induceva a ritenere. Una spiegazione di questo fatto, si è ritenuto potesse derivare dall'emergenza di cellule resistenti ai farmaci. A partire dalla fine degli anni settanta furono, così, costruiti vari **modelli concettuali** (Goldie-Coldman, Norton-Simon, Roger Day) che hanno contribuito a ricercare e caratterizzare le cause del fallimento della chemioterapia nel guarire la neoplasia, suggerendo approcci terapeutici innovativi potenzialmente in grado di migliorare i risultati terapeutici.

Per vari farmaci antitumorali, è stato evidenziato un effetto dose-risposta che ha indotto a prestare particolare attenzione all'**intensità di dose**, potendo anche modeste riduzioni della dose tradursi in una significativa diminuzione della distruzione cellulare. In clinica, l'incremento della dose è stato ottenuto con varie modalità, compreso il ricorso a dosi sovramassimali con supporto emopoietico con risultati spesso negativi, ma in alcune neoplasie o in alcuni sottogruppi di pazienti con un aumento delle percentuali di guarigione.

Nel considerare il problema delle micrometastasi che solo raramente sono distrutte anche da cicli di chemioterapia intensiva, un'attenzione particolare negli ultimi anni è stata rivolta alla possibilità di migliorare i risultati terapeutici somministrando il trattamento chemioterapico prima dell'intervento chirurgico (**chemioterapia primaria o neoadiuvante**). I vantaggi teorici di un simile approccio sono molteplici ma, finora, non è stato possibile dimostrare che esso si traduce in un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza.

Attualmente, la maggior parte dei farmaci antitumorali usati in clinica agisce con meccanismo di tipo citotossico. Nonostante nel corso degli ultimi decenni si sia cercato in vario modo di potenziare l'azione di questi farmaci ottenendo indubbi successi, il problema della guaribilità del cancro resta ancora di enormi dimensioni ed è improbabile che venga risolto proseguendo nell'approccio tradizionale. Ciò, tuttavia, non deve indurre al pessimismo o allo scetticismo. Come era già avvenuto agli inizi degli anni settanta, la ricerca di base negli ultimi anni è venuta in soccorso della ricerca clinica fornendo un'enorme quantità di informazioni sulla biologia del cancro e sui meccanismi

del processo cancerogenetico. Le tecniche di biologia molecolare hanno rivoluzionato le conoscenze di base delle neoplasie umane rendendo disponibili numerosi nuovi bersagli da poter considerare nella terapia del cancro.

Oncologia molecolare

Lo stato di benessere è essenzialmente legato al fatto di avere le molecole giuste al posto giusto nel momento giusto. Sembra un'affermazione ovvia, ma solo di recente è stata universalmente accettata l'idea che allorché si fa riferimento alle condizioni di buona salute, si deve ragionare *soprattutto* in termini di molecole.

Fino a circa un secolo fa, la condizione di buona salute era interpretata secondo un modello anatomico: avere un cuore forte, muscoli ben sviluppati ed intestino regolare, stava ad indicare che tutto andava bene. Successivamente è subentrato un modello fisiologico, basato sulla funzione degli organi che, tuttavia, non ha consentito di avere una visione globale unitaria poiché i vari sistemi fisiologici sono interdipendenti: non si può avere, per esempio, un sistema gastrointestinale normale senza un sistema nervoso o un sistema immunitario competente senza un sistema emopoietico. L'unificazione tra gli aspetti anatomici e quelli funzionali è avvenuta attraverso la **biologia molecolare** che può dare una spiegazione dei vari stati fisiologici o patologici mediante modalità diverse di espressione di molecole. Così, è ormai diventato inevitabile ricorrere alla struttura ed alla funzione delle molecole per dare una spiegazione a ciò che accade nel nostro organismo e le malattie non sono più considerate come entità clinicopatologiche statiche, ma come processi molecolari dinamici che si sovrappongono variamente ai processi biologici normali. La comprensione delle malattie, si può dire, tende a basarsi più che sull'anatomia e la funzione di organi e strutture, sull'anatomia e la funzione di geni e proteine. Ciò è particolarmente evidente se si considera il cancro, già da tempo interpretato come una malattia genetica, di cui solo negli ultimi anni sono state evidenziate numerose alterazioni molecolari rivelatesi di grande utilità da un punto di vista patogenetico, nosologico, diagnostico, prognostico, preventivo e terapeutico. L'esempio ormai classico, tra i tumori solidi, è quello che riguarda l'identificazione dei tumori stromali gastrointestinali (GIST) come entità clinica distinta patogeneticamente correlata alla presenza di mutazioni del gene KIT, facilmente diagnosticabili ricorrendo a colorazioni immunohistochimiche per il recettore KIT, quasi sempre espresso, trattabili efficacemente mediante inibizione con imatinib dell'attività tirosinchinasica della proteina KIT. Pertanto, non è ormai più possibile immaginare un approccio corretto al fenomeno cancro senza conoscenze appropriate di biologia molecolare.

Nell'ambito della terapia dei tumori, la rivoluzione a livello molecolare ha comportato straordinari cambiamenti a livello concettuale.

La maggior parte dei farmaci citotossici tradizionali agisce con meccanismo relativamente aspecifico colpendo sovente vari bersagli cellulari, di importanza generale nei processi vitali della cellula, e comportando la comparsa di effetti collaterali che costituiscono una limitazione al loro uso. La ricerca biomolecolare ha evidenziato che i segnali che la cellula riceve dal suo microambiente, sono trasmessi al nucleo attraverso un numero limitato di percorsi intracellulari che, tuttavia, intersecandosi tra di loro in più punti o "nodi", danno origine ad una complessa rete che rappresenta il **circuito integrato della cellula**. Durante il processo di cancerogenesi, varie alterazioni genetiche ed epigenetiche iniziano e mantengono il processo neoplastico. La possibilità di identificare queste alterazioni, offre oggi per la prima volta la grande opportunità di sviluppare approcci terapeutici innovativi miranti a correggerle. La terapia genica finora non ha dato risultati incoraggianti, probabilmente per le difficoltà di far pervenire il materiale genetico in

tutte le cellule tumorali. L'attenzione è stata, pertanto, soprattutto rivolta allo sviluppo di **piccole molecole** che potessero specificamente interagire con eventi biochimici aventi un ruolo importante nella proliferazione e sopravvivenza delle cellule neoplastiche o nel processo di invasione e metastasi.

L'uso appropriato di farmaci a bersaglio molecolare richiede, tuttavia, che siano soddisfatti alcuni punti importanti: a) identificazione e validazione di nuovi bersagli; b) sviluppo di metodi efficaci per inibire i bersagli; c) identificazione dei pazienti in cui la malattia neoplastica è dipendente da specifiche alterazioni molecolari; d) nuovi disegni degli studi clinici per valutare l'efficacia di questi farmaci, che prevedano un approccio terapeutico più individualizzato. Gli studi clinici dovranno, inoltre, prevedere l'acquisizione di tessuti prima e durante il trattamento per consentire una correlazione tra le alterazioni genetiche ed epigenetiche iniziali e la risposta del tumore. Il completamento del Progetto Genoma Umano, unitamente alla disponibilità di tecnologie ad alta resa che consentono di esaminare contemporaneamente migliaia di geni a livello di DNA, RNA e proteine, ha fornito la possibilità di misurare e catalogare numerose alterazioni genetiche ed epigenetiche verificatesi in un determinato tumore. Individuare come queste alterazioni interagiscono per determinare il fenotipo neoplastico, è risultata una sfida più ardua. Le caratteristiche fondamentali del cancro sono state, tuttavia, descritte: a) autosufficienza dei segnali di crescita; b) insensibilità ai segnali inibitori della crescita; c) elusione dell'apoptosi; d) potenziale replicativo illimitato; e) neoangiogenesi; f) invasione e metastasi. I processi che determinano queste caratteristiche sono molteplici e non ancora del tutto noti. Tuttavia, alterazioni significative di importanti vie di trasduzione dei segnali sono state individuate e molti nuovi farmaci contro bersagli molecolari sono in via di sviluppo. Non tutti questi farmaci si riveleranno di reale utilità clinica, ma il loro studio di certo fornirà informazioni di importanza fondamentale per un più corretto sviluppo dei farmaci futuri.

Nonostante i vari problemi ancora da risolvere, è possibile immaginare un futuro in cui l'oncologia molecolare avrà fatto progressi così grandi da poter offrire ai pazienti trattamenti personalizzati basati sugli eventi genetici presenti nei loro tumori.

Bibliografia

- Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 100: 57-70, 2000
- Lopez M: Evoluzione della chemioterapia del cancro. La fase iniziale. *Clin Ter* 149: 155-159, 1998
- Lopez M: Evoluzione della chemioterapia del cancro. La scoperta di nuovi farmaci attivi. I. *Clin Ter* 149: 383-390, 1998
- Lopez M: Evoluzione della chemioterapia del cancro. La scoperta di nuovi farmaci attivi. II. *Clin Ter* 149: 453-459, 1998
- Lopez M: Evoluzione della chemioterapia del cancro. La scoperta di nuovi farmaci attivi. III. *Clin Ter* 150: 159-165, 1999
- Lopez M: Evoluzione della chemioterapia del cancro. La scoperta di nuovi farmaci attivi. IV. *Clin Ter* 150: 241-249, 1999
- Lopez M: I successi della chemioterapia del cancro. Le prime guarigioni di neoplasia in fase avanzata. *Clin Ter* 150: 383-387, 1999
- Lopez M: I successi della chemioterapia del cancro. La guarigione delle leucemie. *Clin Ter* 150: 453-462, 1999

Lopez M: Evoluzione della chemioterapia del cancro. I modelli concettuali. Clin Ter 151: 49-55, 2000

Schwartzmann G, Ratain MJ, Cragg GM, et al.: Anticancer drug discovery and development throughout the world. J Clin Oncol 20: 47s-59s, 2002

Wilker GM, Ades TB: Oncology drugs. Sudbury, Jones and Bartlett Publishers, 2004