Una nuova frontiera della terapia dei tumori: gli anticorpi coniugati

Data 30 novembre 2025
Categoria oncologia

Una sintesi pratica per il medico di famiglia su una nuova frontiera della terapia oncologica.

Negli ultimi anni, la ricerca oncologica ha prodotto una classe di farmaci innovativi che promette di cambiare il modo di trattare diversi tumori come è stato per l'immunoterapia o la terapia CAR-T. Si tratta degli anticorpi coniugati, o antibody–drug conjugates (ADC).
In sintesi possiamo dire che un anticorpo coniugato è formato da tre parti principali:

1 - l'anticorpo, cioè una proteina progettata per riconoscere un bersaglio (antigene) espresso solo o prevalentemente sulla superficie della cellula tumorale.

2 - un linker, che collega l'anticorpo al farmaco (deve essere stabile nel sangue, ma capace di rompersi una volta entrato nella cellula bersaglio)

3 - il payload, cioè il principio attivo vero e proprio: solitamente un chemioterapico troppo potente per essere somministrato da sola.

Li potremmo definire, usando una metafora bellica, delle "bombe biologiche intelligenti".

Meccanismod'azione

L'anticorpo si lega alla cellula tumorale grazie al fatto di riconoscere l'antigene presente in superficie- In seguito l'intero complesso entra nella cellula, il linker si rompe e libera il farmaco all'interno della cellula stessa, determinandone la morte.
In alcuni casi, il principio attivo diffonde anche nelle cellule tumorali vicine: è il cosiddetto effetto bystander, utile nei tumori con espressione disomogenea del bersaglio.

Rispetto ai chemioterapici classici gli anticorpi coniugati possono:
a) aumentare l'efficacia, perché concentrano il farmaco sul tumore;
b) ridurre gli effetti collaterali sistemici;
c) essere utilizzati anche in pazienti già trattati con altre linee di terapia.

Applicazionicliniche

Attualmente sono circa 20 gli ADC approvati, e molti altri sono in fase di studio. I principali ambiti di impiego riguardano:

1) Tumore della mammella: Trastuzumab deruxtecan è indicato nei tumori HER2-positivi e anche in alcuni con bassa espressione di HER2; acituzumab govitecan è utilizzato nel carcinoma mammario triplo negativo.

2) Tumori polmonari non a piccole cellule: Telisotuzumab vedotin agisce su un recettore chiamato c-Met, spesso iperespresso in questi tumori.

3) Tumore del collo dell'utero: Tisotumab vedotin è attivo nelle forme metastatiche o recidivanti.

4) Linfomi e leucemie: diversi ADC (come brentuximab vedotin o inotuzumab ozogamicin) sono ormai parte stabile delle lineeterapeutiche.

Altri ADC sono in sperimentazione per tumori gastrointestinali, ovarici e pancreatici.

Effetticollaterali

Nonostante la loro selettività, gli ADC non sono privi di tossicità.
Le reazioni più comuni dipendono ovviamente dal tipo di farmaco rilasciato:
a) mielosoppressione (neutropenia, anemia, trombocitopenia)
b) neuropatia periferica
c) tossicità epatica
d) effetti polmonari (alcuni ADC possono dare polmoniti interstiziali)
e) reazioni da infusione o ipersensibilità legate all'anticorpo

È quindi necessario un attento monitoraggio clinico e laboratoristico, anche per i pazienti seguiti in setting non oncologici.

Un altro problema emergente è la resistenza: le cellule tumorali possono ridurre l'espressione del bersaglio, espellere il farmaco o modificare i meccanismi di internalizzazione. Per questo la ricerca sta sviluppando ADC con doppi bersagli o doppipayload.

Prospettivefuture

Le nuove generazioni di ADC stanno diventando sempre più sofisticate;
linker più stabili che si aprono solo nel microambiente tumorale, riducendo gli effetti collaterali; payload alternativi, non solo chemioterapici ma anche immunomodulanti o radioattivi; ADC bispecifici, capaci cioè di riconoscere due bersagli tumorali contemporaneamente; combinazioni terapeutiche, ad esempio ADC + immunoterapia (checkpoint inhibitors), che sembrano potenziare l'efficacia reciproca.

Un aspetto interessante inoltre è rappresentato dal fatto che, in alcuni studi, gli ADC sembrano stimolare una risposta immunitaria contro il tumore, aprendo la strada a strategie "chemo-immunologiche" integrate.

Implicazioni per il medico di famiglia

Sebbene la prescrizione e la gestione degli ADC siano di competenza oncologica, anche il medico di medicina generale può trovarsi a seguire pazienti in trattamento o in follow-up. È utile quindi conoscere alcuni punti chiave:
1) monitoraggio della tossicità: un'alterazione ematologica, epatica o respiratoria in un paziente in terapia con ADC deve sempre far pensare a un possibile effetto del farmaco.
2) segnalazione di sintomi precoci come dispnea, parestesie o febbre prolungata.
3) conoscenza delle interazioni: alcuni ADC vengono metabolizzati per via epatica, quindi serve attenzione se il paziente è in trattamento con altri farmaci potenzialmente epatotossici.
4) collaborazione con l'oncologo: il follow-up multidisciplinare è fondamentale, perché gli ADC possono essere usati anche in sequenza o combinazione con altri trattamenti sistemici.

RenatoRossi

Bibliografia

Liu, K., Li, M., Li, Y. et al. A review of the clinical efficacy of FDA-approved antibody‒drug conjugates in human cancers. Mol Cancer 23, 62 (2024). https://doi.org/10.1186/s12943-024-01963-7.

Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 22;7(1):93. doi: 10.1038/s41392-022-00947-7. PMID: 35318309; PMCID: PMC8941077.

Maiti R, Patel B, Patel N, Patel M, Patel A, Dhanesha N. Antibody drug conjugates as targeted cancer therapy: past development, present challenges and future opportunities. Arch Pharm Res. 2023 May;46(5):361-388. doi: 10.1007/s12272-023-01447-0. Epub 2023 Apr 18. Erratum in: Arch Pharm Res. 2024 Jul;47(7):675. doi: 10.1007/s12272-024-01502-4. PMID: 37071273; PMCID: PMC11345756.