

III SESSIONE

NSCLC: TRATTAMENTO (I parte)

EARLY STAGE: TERAPIE INTEGRATE

Il tumore del polmone è la principale causa di morte per neoplasia nel mondo occidentale. La chirurgia è stata fino ad ora lo standard terapeutico per le forme di stadio I – IIIA. La sopravvivenza a 5 anni, nonostante la radicalità dell'intervento, non è soddisfacente in quanto inficiata da ripresa della malattia a livello locale ed a distanza. Nell'ottica di migliorare il risultato sono state tentate integrazioni terapeutiche con radio o chemioterapia sia in fase postoperatoria (adjuvante) che preoperatoria (neoadjuvante). La terapia neoadjuvante, dopo un entusiasmo iniziale, ha sollevato molte perplessità. Uno studio recente, l'S990⁽¹⁾ pur indicando un trend positivo a favore della terapia preoperatoria (9% di OS in più nel braccio con terapia preoperatoria), non è riuscito a dimostrare una efficacia statisticamente significativa della terapia di induzione preoperatoria rispetto ai risultati ottenuti dalla terapia postoperatoria. I risultati di questo studio confermano quelli ottenuti precedentemente da altri studi quali il NATCH⁽²⁾ (vedi Tabella1) ed altri in cui la differenza di sopravvivenza è simile a quella ottenuta con la terapia adjuvante.

Luigi Portalone
Pneumologia Oncologica 2
Azienda Ospedaliera
San Camillo Forlanini, Roma

* OS a 3 anni
Modificata da Referenza 1

Tabella 1

TERAPIA NEOADJUVANTE IN EARLY CANCER

Autore	Stadio	Regime	N	RR%	Res R%	Median OS	5Y OS
Roth, 1998	III A	CEP Surgery	28	35	39	21	36
			32	-	31	14	15
Rosell, 1996	III A	MIP Surgery	30	60	77	22	17
			30	-	90	10	0
DePierre, 2003	IB,II,IIIA	MIP Surgery	179	64	92	37	41
			176	-	86	26	32
Sorensen, 2006	IB,II,IIIA	PacCb Surgery	44	46	79	34	36
			46	-	70	23	24
Gilligan, 2007	I,II,III	Platin + Surgery	258	49	NR	53	44
			261	-	NR	54	45
Pisters, 2010	IB,II,IIIA	PacCb Surgery	169	41	84	42	50
			167	-	87	41	41
Scagliotti, 2008	IB,II,IIIA	GP Surgery	129	35	NR	58	67*
			141	-	NR	Non Calc	60*
Felip, 2009	I,II,IIIA	Preop PacCb Surgery	199	59	87	55	47
			210	-	90	49	44
			210	-	90	50	46

La terapia adjuvante viene invece considerata mandatoria per pazienti che presentano, al riscontro postoperatorio caratteristiche dimensionali superiori a 4 cm del T e compromissione dei linfonodi ilari N₁ o mediastinici N₂^(3,4). Queste indicazioni sono il frutto di numerosi studi analizzati nella metanalisi LACE, in cui emerge l'indicazione al trattamento nei pazienti con uno stadio superiore al primo⁽⁵⁾. Lo studio forse più significativo, il JBR10, non solo ha documentato l'efficacia della terapia a base di cisplatino e vinorelbina, ma ha anche documentato l'assenza di morti tossiche superiori nel braccio di trattamento durante un follow up di 10 anni⁽⁶⁾. In realtà oggi si cerca di personalizzare il trattamento anche nella fase adjuvante, sulla scorta delle informazioni ottenibili sul pezzo operatorio, identificando fattori prognostici e predittivi da mettere in relazione alle sensibilità farmacologiche del tumore stesso. Un orizzonte ancor più recentemente è stato aperto dalla sperimentazione con vaccinoterapia costruita verso determinanti antigenici presenti sulla superficie della cellula tumorale. Attualmente la sperimentazione del vaccino anti Mag-A3 è ad un punto avanzato e ci permetterà, con un adeguato follow up di trarre conclusioni iniziali⁽⁸⁾.

Un elemento non trascurabile è legato alla necessità-dovere di istituire con il paziente una corretta comunicazione. Dovrebbero essere abbandonati atteggiamenti disfattisti o nichilisti verso l'efficacia della chemioterapia, ma cercare di condividere le informazioni e la scelta della terapia. La metanalisi LACE ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza a 5 anni del 3% per lo stadio I (over 4 cm.), del 10% per lo stadio II e del 13% dello stadio III. Questi dati possono essere migliorati ma costituiscono una speranza alla quale non si deve rinunciare.

Bibliografia

- 1) Pisters KMW, Vallieres E, Crowley JJ, et al. *Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early stage NSCLC: South West Oncology Group Trial S 9900, an intergroup, randomized, phase III trial.* J Clin Oncol 2010; 28:1843-1849.
- 2) Felip E, Rosell R, Massuti B, et al. *The NATCH trial: observation on the neoadjuvant arm.* J Clin Oncol Proc 2007; 25 (S): 7578.
- 3) Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, et al. *Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-IIIa Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline.* J Clin Oncol 2007; 25:5506-5518.
- 4) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G, et al. *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients.* J Clin Oncol 2006; 24:366s, 2006 (suppl; abstr 7008).
- 5) Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. *Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10.* J Clin Oncol 2009; 27: 1-8.
- 6) Jang RW, Le Maître A, Ding K, et al. *Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity Analysis of Adjuvant Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group JBR.10 Trial.* J Clin Oncol 2009; 27:4268-4273.
- 7) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. *Role of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Reappraisal With a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* J Clin Oncol 2005; 22:3860-3867.
- 8) Atanackovic D, Altorki NK, Cao Y, et al. *Booster vaccination of cancer patients with MAGE-A3 protein reveals long-term immunological memory or tolerance depending on priming.* PNAS 2008; 105: 1650-1655.

TRATTAMENTI COMBINATI: CHEMIO - RADIOTERAPIA

I pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzati classificati come stadio IIIB, vengono esclusi da ogni trattamento chirurgico. Per migliorare il controllo del NSCLC localmente avanzato, da molti anni ormai è stata proposta l'associazione della chemioterapia (CT) alla sola radioterapia (RT): la CT infatti, poiché agisce contro la diffusione sistemica della malattia, potrebbe migliorare il controllo a distanza della malattia, e l'utilizzo di farmaci dotati di azione radiosensibilizzante può potenziare l'attività tumoricida della RT, favorendo così il controllo locale della malattia.

I risultati dei principali studi randomizzati, confermati anche da due meta-analisi, hanno definitivamente dimostrato un vantaggio dei trattamenti chemio-radioterapici rispetto alla sola radioterapia, in termini di sopravvivenza, con riduzione del rischio di morte del 10% e con un aumento della sopravvivenza a 5 anni del 2%. Si raccomanda, in combinazione alla radioterapia, la somministrazione di un regime chemioterapico costituito da una doppietta contenente cisplatino. La radioterapia deve essere almeno tridimensionale (3D) conformazionale con una dose non inferiore ai 66-70 Gy ICRU al GTV.

L'integrazione tra RT e CT tuttavia comporta una maggior tossicità (talora inaccettabile) dovuta all'azione dei due trattamenti. È considerato eleggibile a trattamento radioterapico a scopo curativo il paziente affetto da NSCLC IIIB, dimostrato cito-istologicamente, con indice di Karnofski (KPS) > 90, la cui stadiazione comprenda necessariamente una PET o, meglio, una PET-TC e, se possibile, una valutazione mediastinoscopica o biptica transesofagea o bronchiale ecoguidata dei linfonodi aumentati di volume alla TC e negativi alla PET. Inoltre il paziente deve essere sottoposto ad esami ematochimici e a prove di funzionalità respiratoria, con valutazione del FEV₁ i cui limiti di accettabilità sono variabili in funzione del volume della neoplasia e della percentuale di parenchima polmonare sottoposto a radioterapia.

Per ottimizzare dunque l'associazione, ottenendo il massimo risultato terapeutico con il minimo incremento di tossicità, sono stati proposti approcci diversi:

Carla De Luca Cardillo

Dipartimento Oncologia

SOD Radioterapia

Azienda Ospedaliero-Universitaria

Careggi, Firenze

- trattamento sequenziale (CT seguita da RT)
- trattamento concomitante (CT + RT)
- trattamento induzione-concomitante (CT seguita da CT + RT).

Con il trattamento sequenziale, evitando la concomitanza delle due metodiche, si riduce l'entità degli effetti tossici dovuti alla somministrazione dei due trattamenti; tuttavia, il ritardo della RT potrebbe ridurre il controllo locale.

L'efficacia della terapia concomitante RT/CT a base di platino è superiore rispetto alla modalità sequenziale sebbene la tossicità sia maggiore; Rolland et al. nel 2007 hanno presentato una meta-analisi in cui hanno confrontato 7 studi di CT/RT concomitante versus CT/RT sequenziale negli stadi IIIB, per un totale di 1.300 pazienti. Gli autori concludono che si evidenzia beneficio assoluto nella sopravvivenza a 3 anni a favore della CT/RT concomitante del 6.6% (24.8% versus 18.2%), mentre non ci sono chiare evidenze su quale sia la miglior CT da utilizzare. La CT/RT concomitante aumenta la tossicità esofagea di grado 3-4 dal 3 al 18%. Non ci sono invece differenze per quanto riguarda la tossicità polmonare.

L'utilizzo della modalità concomitante dovrebbe essere uno standard nello stadio IIIB. Visti i risultati della radioterapia concomitante nello stadio IIIB del NSCLC, diversi studi sono stati condotti per indagare l'efficacia e la fattibilità delle combinazioni definite 'miste', cioè combinando la terapia concomitante con una chemioterapia che precede (induzione) o segue (consolidamento) l'associazione chemio-radioterapia.

Lo studio di fase II randomizzato CALGB 9431 ha permesso di stabilire il profilo di tossicità e di attività di un trattamento associato in modo sequenziale o concomitante con tre diversi farmaci. Dopo 2 cicli di CT di induzione con cisplatino + un farmaco di nuova generazione (paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina) a dose piena, seguiti da RT somministrata in contemporanea ad altri 2 cicli della stessa combinazione della chemioterapia di induzione ma a dosi ridotte i risultati dello studio hanno evidenziato dei tassi di risposta compresi tra il 67% (braccio con paclitaxel) ed il 74% (braccio con gemcitabina) ed una tossicità esofagea di grado 3-4 compresa tra il 25% (braccio con vinorelbina) ed il 52% (braccio con gemcitabina). La sopravvivenza mediana è stata di 14.8-18.3 mesi con una sopravvivenza a 3 anni del 12-28%.

Utilizzare quindi la chemioterapia di induzione seguita da un trattamento concomitante potrebbe offrire un aumento di efficacia, i risultati della tossicità dimostrano però come questa metodica non sia facilmente applicabile.

Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio III non operabile "ab initio", il trattamento neoadiuvante è una opzione terapeutica da considerare in casi selezionati. In tal caso la radioterapia, se associata alla chemioterapia, deve essere a dose non superiore ai 45 Gy con frazionamento da 1.8-2 Gy e nel rispetto dei limiti di dose.

Il primo studio che ha impiegato la combinazione di etoposide e cisplatino concomitante a RT (45 Gy) seguito da chirurgia è lo SWOG 8805. I risultati sono stati incoraggianti in termini di sopravvivenza con la dimostrazione che la negativizzazione patologica dei linfonodi mediastinici dopo terapia neoadiuvante, era un importante fattore prognostico, mentre la risposta riscontrabile dalle immagini radiologiche, al contrario, non correlava con la sopravvivenza. Lo studio INT 0139 è il più ampio in questo gruppo di pazienti. Infatti, circa 400 pazienti affetti da NSCLC allo stadio T1-3N2 potenzialmente operabili venivano sottoposti a CT-RT concomitante (cisplatino/etoposide e 45 Gy) e randomizzati a chirurgia con successivi 2 cicli di CT di consolidamento o a RT curativa (fino a 60Gy) anch'essa seguita da CT di consolidamento: la sopravvivenza globale non differiva nei due bracci, ma la sopravvivenza libera da progressione era a favore del braccio chirurgico, 12.8 mesi versus 10.5; erano più frequenti le morti legate al trattamento (16 di cui 10 nel mese dopo la chirurgia, 9 di queste in pazienti pneumonectomizzati). In un'analisi per sottogruppi, la sopravvivenza mediana era peggiore nei pazienti sottoposti a pneumonectomia rispetto a quella del gruppo che riceveva CT-RT esclusiva in maniera statisticamente significativa. Al contrario nei pazienti sottoposti a lobectomia la sopravvivenza mediana era di 33.6 mesi versus i soli 21.7 del gruppo trattato con CT-RT ($p < 0.002$); si concludeva che i pazienti potenzialmente eleggibili dovevano essere ben edotti dei possibili vantaggi e rischi della CT-RT definitiva senza o con resezione chirurgica (preferibilmente una lobectomia).

Bibliografia

- 1) Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. *Improved survival in stage III NSCLC: seven-year follow up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial.* J Natl Cancer Inst 1996; 88:1210-1215.
- 2) Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. *Final results of phase III trial in regional advanced unresectable NSCLC: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group.* Chest 2000; 117:358-364.
- 3) Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. *Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomised trial in 353 patients.* J Natl Cancer Inst 1991; 83:417-423.
- 4) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H. *Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced NSCLC.* J Clin Oncol 2004; 22:3852-3859
- 5) Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Chemotherapy in NSCLC: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trial.* BMJ 1995; 311:889-890.
- 6) Vokes EE, Herndon II JE, Crawford J, et al. *Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB NSCLC: CALGB study 9431.* J Clin Oncol 2002; 20:4191-4198.
- 7) Price A. *Lung cancer • 5: State of the art: radiotherapy for lung cancer.* Thorax 2003; 58:447-452.
- 8) Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*, 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973; pg. 166-348.
- 9) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. *Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805.* J Clin Oncol 1995; 13:1880-1892.
- 10) Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. *Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial.* Lancet 2009; 374: 379-386.

STATO DELL'ARTE NEL TRATTAMENTO DI I LINEA DEL NSCLC

Il tumore polmonare rappresenta la principale causa di morte per cancro al mondo, con un'incidenza annuale stimata in 1.2 milioni di nuovi casi ⁽¹⁾. Nell'ambito delle neoplasie polmonari, i tumori non a piccole cellule (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) ne costituiscono circa il 75-80%. Circa i due terzi di essi esordisce come malattia non operabile; tenuto conto di ciò, il trattamento chemioterapico rappresenta una strategia terapeutica irrinunciabile.

L'approccio chemioterapico ha avuto negli anni un progressivo sviluppo, grazie all'introduzione di nuovi farmaci e all'affermarsi di specifiche strategie d'utilizzo. Numerosi studi hanno dimostrato che l'aggiunta dei farmaci di 3a generazione (gemcitabina, vinorelbina e taxani) al platino migliora i risultati ottenibili con il solo platino o con regimi di seconda generazione a base di platino ⁽²⁾. Questi regimi, sostanzialmente equivalenti fra loro in termini di attività ed efficacia, hanno rappresentato lo standard di trattamento di I linea della maggior parte dei pazienti con NSCLC avanzato ⁽³⁾. Recentemente, il raggiungimento di un plateau d'efficacia da parte del trattamento chemioterapico tradizionale e il contemporaneo ottenimento di una crescente mole d'informazioni bio-molecolari hanno rappresentato il razionale per lo sviluppo di molecole antitumorali dirette contro nuovi e più specifici bersagli. In particolare sono emersi nuovi farmaci chemioterapici, quale pemetrexed, e biologici, quali bevacizumab, erlotinib e gefitinib, che hanno permesso di ottenere piccoli ma incoraggianti risultati nel migliorare la sopravvivenza di tale patologia.

Il pemetrexed è un chemioterapico della classe degli anti-metaboliti utilizzato inizialmente nel trattamento del mesotelioma e che è stato approvato nel trattamento di I linea degli istotipi non squamosi in combinazione con il cisplatino. Lo studio di Scagliotti et al. ha dimostrato la non-inferiorità del regime cisplatino-pemetrexed nei confronti del regime cisplatino-gemcitabina, considerato come standard di riferimento, ma ha in particolare dimostrato per la prima volta un'interazione qualitativa tra istotipo ed efficacia, evidenziando un vantaggio in sopravvivenza per cisplatino-pemetrexed nel caso di istologia non squamosa ⁽⁴⁾. A questi dati vanno aggiunti i risultati ottenuti in un altro studio di fase III che ha testato pemetrexed quale terapia di mantenimento ⁽⁵⁾. In questo studio, i pazienti con NSCLC in stadio IIIB/IV, non progrediti dopo 4 cicli di chemioterapia di I linea contenente platino, che hanno ricevuto pemetrexed anziché placebo hanno mostrato un vantaggio in sopravvivenza libera da progressione ed in sopravvivenza globale; il beneficio in termini di sopravvivenza è risultato ancora più evidente per i pazienti con istotipo non-squamoso, ma non per quelli con istotipo squamoso.

Marcello Tiseo

Oncologia Medica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria
di Parma

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale ad azione anti-angiogenetica diretto contro il VEGF approvato nel trattamento di I linea in associazione a carboplatino-taxolo o cisplatino-gemcitabina. Due studi di fase III hanno, infatti, mostrato che l'associazione di bevacizumab ai classici schemi chemioterapici è in grado di aumentare il tasso di risposte obiettive e di prolungare il tempo a progressione^(6,7); la combinazione con carboplatino-taxolo ha mostrato anche un vantaggio in sopravvivenza globale⁽⁶⁾. L'uso del bevacizumab è limitato ad una popolazione selezionata di pazienti, quali quelli con istologia non squamosa, che non abbiano avuto emottisi e che non abbiano malattia a localizzazione centrale con infiltrazione dei grossi vasi o escavata, in relazione al rischio di sanguinamento. La sottotipizzazione istologica, che consentirebbe in questo caso una selezione per motivi di tollerabilità, potrebbe tuttavia essere utile in relazione ad una possibile maggiore efficacia della combinazione chemioterapia e bevacizumab nell'istotipo adenocarcinoma, come recentemente evidenziato da un'analisi per sottogruppi istologici dello studio americano⁽⁶⁾. Erlotinib e gefitinib fanno parte della famiglia degli inibitori del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) ed agiscono bloccandone il dominio tirosino-chinasi. Tale classe di farmaci si è dimostrata attiva nel trattamento di seconda e terza linea e, recentemente, anche in prima linea nei pazienti portatori della mutazione del gene EGFR. Erlotinib è stato il primo di tali farmaci a mostrare un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto in malattie già trattate con almeno una linea chemioterapica⁽⁸⁾. Recentemente, sulla base dei risultati dello studio SATURN, tale farmaco è stato anche registrato nella terapia di mantenimento, dopo una prima linea a base di platino che abbia comportato una stabilità di malattia⁽⁹⁾. Gefitinib ha dimostrato di essere superiore alla chemioterapia di I linea nei pazienti EGFR mutati in termini di risposta e tempo alla progressione e, pertanto, è stato recentemente registrato con l'indicazione del trattamento dei pazienti EGFR mutati⁽¹⁰⁾. In considerazione delle terapie attualmente disponibili e dei loro risultati, la sottotipizzazione istologica e la determinazione delle mutazioni di EGFR rappresentano pertanto elementi attualmente irrinunciabili nel trattamento di I linea nel NSCLC avanzato.

Bibliografia

- 1) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics 2009*. CA Cancer J Clin 2009; 59:225-249.
- 2) Waters JS, O'Brien MER. *The case for the introduction of new chemotherapy agents in the treatment of advanced non small cell lung cancer in the wake of the findings of The National Institute of Clinical Excellence (NICE)*. Br J Cancer 2002; 87:481-490.
- 3) Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al. *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer*. N Engl J Med 2002; 346:92-98.
- 4) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2008; 26:3543-3551.
- 5) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. *Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study*. Lancet 2009; 374:1432-1440.
- 6) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2006; 355:2542-2550.
- 7) Reck M, von Pawel J, Zatlok P, et al. *Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer: AVAIL*. J Clin Oncol 2009; 27:1227-1234.
- 8) Sheperd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2005; 353:123-132.
- 9) Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbiicki R, et al. *Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study*. J Thorac Oncol 2009; 4 (suppl), A2.1.
- 10) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. N Engl J Med 2009; 361:947-957.

TERAPIA DI II LINEA E DI MANTENIMENTO

Molti pazienti, portatori di NSCLC, trattati con una I linea di chemioterapia (CT), presentano, al momento della progressione di malattia (PD), un PS soddisfacente e possono quindi essere candidati ad una II linea di trattamento. Il ruolo della CT di II linea è stato meglio definito negli ultimi anni da alcuni studi clinici randomizzati (RCT) di fase II-III e da metanalisi che hanno portato all'approvazione da parte delle autorità regolatorie per l'utilizzo in questo setting di due farmaci chemioterapici, docetaxel e pemetrexed, e di un inibitore della tirosinchinasi del recettore dell'epidermal growth factor (EGFR), erlotinib. Per quanto riguarda il docetaxel, due studi di fase III ne hanno dimostrato la superiore efficacia, sia in termini di sopravvivenza globale (OS) che di miglioramento di alcuni item della misurazione della qualità della vita nei confronti della best supportive care (BSC) ⁽¹⁾ e della mono CT ⁽²⁾. Una successiva meta-analisi ha poi dimostrato l'equivalenza in termini di efficacia e la minor incidenza di effetti collaterali gravi della schedula settimanale versus la trisettimanale ⁽³⁾. Il secondo chemioterapico ad ottenere l'autorizzazione è stato il pemetrexed grazie ad un RCT di fase III che ha dimostrato la sua non-inferiorità nei confronti del docetaxel e un miglior profilo di tollerabilità ⁽⁴⁾. L'indicazione per il pemetrexed non comprende l'istotipo squamoso (sia in I che II linea), stante la maggior efficacia sugli altri istotipi ⁽⁵⁾. La terza molecola approvata per l'utilizzo in II-III linea è un farmaco a bersaglio molecolare, erlotinib, che nel RCT di fase III registrativo ⁽⁶⁾, in oltre 700 casi con PD dopo una I linea con una doppietta contenente un derivato del platino, ha dimostrato, rispetto alla BSC, un vantaggio significativo in OS (6,7 mesi versus 4,7, HR 0,73, p = 0,001). Statisticamente superiori erano inoltre la sopravvivenza ad un anno ed il tempo di sopravvivenza libero da malattia (PFS). Relativamente all'individuazione di sottogruppi che presentino maggior probabilità di risposta si possono con certezza indicare i pazienti non fumatori e quelli con mutazioni del gene dell'EGFR (più frequenti nella razza asiatica, nelle donne e nei portatori di adenocarcinoma). Ad oggi tuttavia per l'utilizzo dell'erlotinib non viene richiesta l'analisi molecolare alla ricerca delle mutazioni attivanti, stante la sua attività comunque anche su pazienti maschi, fumatori e con istologia squamosa. Prendendo ora in considerazione la terapia di mantenimento (MT), non prevista dalle attuali linee guida, bisogna segnalare un rinnovato interesse giustificato anche da una meta-analisi e da un RCT pubblicati su prestigiose riviste nel corso del 2009 ^(7,8). Concettualmente per MT si intende il proseguimento della CT dopo i primi 4-6 cicli con gli stessi farmaci o con farmaci alternativi fino a PD. Nella citata meta-analisi che si basa sull'analisi di 13 RCT si dimostra un aumento, statisticamente significativo, del PFS (HR 0,75, p < 0,00001) e più modesto dell'OS (HR 0,92, p = 0,03). Interessante, pur con limiti legati a differenze nei due gruppi dello studio nel trattamento dopo progressione e nella percentuale complessiva di utilizzo del pemetrexed, il RCT di Ciuleanu con pemetrexed versus BSC in pazienti pretrattati in prima linea (senza pemetrexed) non in progressione. I risultati sono a favore del braccio Pemetrexed (time to progression – TTP 4,3 versus 2,6 e OS 13,4 versus 10,6 mesi), in particolare nell'istotipo non squamoso (TTP 4,5 versus 2,6 e OS 15,5 versus 10,3 mesi). Ad oggi tuttavia l'AIFA non ha ancora concesso la rimborsabilità del pemetrexed nel mantenimento.

Bibliografia

- 1) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. *Prospective randomized trial of docetaxel versus BSC in patients with NSCLC previously treated with platinum-based chemotherapy.* J Clin Oncol 2000; 18:2085-2103.
- 2) Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. *Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with NSCLC previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens.* J Clin Oncol 2000; 18:2354-2362.
- 3) Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, et al. *Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced NSCLC.* J Clin Oncol 2007; 25:1377-1382.
- 4) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. *Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with NSCLC previously treated with chemotherapy.* J Clin Oncol 2004; 22:1589-1597.
- 5) Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. *The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies.* Oncologist 2009; 14:253-263.
- 6) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. *Erlotinib in previously treated NSCLC.* N Eng J Med 2005; 353:123-132.
- 7) Soon YY, Stockler MR, Askie LM, et al. *Duration of chemotherapy for advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.* J Clin Oncol 2009; 27: 3277-3283.
- 8) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. *Maintenance pemetrexed plus BSC versus placebo plus BSC for NSCLC: a randomised, double-blind, phase 3 study.* Lancet 2009; 374:1432-40.

Michetti Giovanni

USC Pneumologia
Azienda Ospedaliera
Ospedali Riuniti di Bergamo