

LA CHEMIOTERAPIA NEL TUMORE POLMONARE

Dr. Antonio Ardizzoia, Dr.ssa Ilaria Colombo, Dr. Paolo Bidoli
UO DI ONCOLOGIA MEDICA - AO SAN GERARDO DI MONZA

CHEMIOTERAPIA NEL NSCLC

Il ruolo della terapia medica nei tumori polmonari negli ultimi anni è stato sempre meglio definito, grazie ad ampi studi randomizzati che ne hanno decretato l'efficacia e l'attuabilità.

Gli schemi di trattamento comprendenti i derivati del Platino sono divenuti il gold standard nella cura del NSCLC avanzato.

Alle soglie degli anni '90 sono state identificate delle nuove molecole che hanno dato un contributo importante alla lotta contro questa neoplasia. Questi agenti sono rappresentati dai **Taxani (Paclitaxel e Docetaxel)**, dai nuovi antimetaboliti (**Gemcitabina**) e dai nuovi alcaloidi della Vinca (**Vinorelbina**).

Inoltre questi ultimi anni hanno visto l'avvento di farmaci target, molecole molto interessanti e promettenti, ma i risultati finora ottenuti non sono molto incoraggianti.

Chemioterapia Adiuvante

Visti i buoni risultati ottenuti con la chemioterapia (CT) palliativa e visto il cattivo controllo della malattia a 5 anni anche negli stadi precoci operati, si è voluto studiare l'efficacia della CT nel setting adiuvante, cioè la somministrazione di una terapia sistemica dopo il trattamento chirurgico o radioterapico radicale, nel tentativo di ridurre la probabilità della malattia di ripresentarsi o di ritardare le manifestazioni cliniche della malattia residua microscopica.

Molti studi di chemioterapia adiuvante sono stati completati negli anni '80 e nell'ambito di una metaanalisi sul ruolo della chemioterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule sono stati considerati 8 studi randomizzati di chemioterapia adiuvante contenente cisplatino confrontati con il solo trattamento chirurgico. Complessivamente si è dimostrato un modesto miglioramento, non statisticamente significativo, della sopravvivenza a 5 anni pari al 5% mentre altre combinazioni non contenenti cisplatino od agenti alchilanti non hanno dimostrato efficacia alcuna o si sono dimostrati dannosi per la sopravvivenza.

Tali dati hanno costituito la base razionale per una serie di studi prospettici di chemioterapia adiuvante completati verso la fine degli anni 2000 (ALPI, ANITA, CALGB, IALT, JBR10). Complessivamente questi studi presentano disegni statistici più

appropriati rispetto agli studi condotti in precedenza ed hanno impiegato combinazioni chemioterapiche più recenti.

Da una metanalisi di questi studi emerge un beneficio assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 4.2% in favore della chemioterapia adiuvante contenente cisplatino; tale vantaggio si è dimostrato essere maggiore negli stadi II e III radicalmente operati mentre la chemioterapia adiuvante non sembra utile ai fini di un aumento di sopravvivenza nello stadio IA ed IB.

Tuttavia la tossicità associata alla chemioterapia con cisplatino, le comorbidità vascolari e metaboliche frequentemente associate al NSCLC, l'età spesso oltre i 70 di questi pazienti ed il modesto beneficio assoluto in sopravvivenza degli studi più numerosi, impongono cautela nel definire la chemioterapia precauzionale, nuovo standard di trattamento post chirurgico degli stadi iniziali del NSCLC.

Chemioterapia Nella Malattia Localmente Avanzata

Lo standard terapeutico per i pazienti affetti da carcinoma del polmone in stadio III inoperabile sino a circa 10 anni fa prevedeva l'impiego esclusivo della radioterapia toracica, con un controllo locale nel 10-30% dei casi e una sopravvivenza a 5 anni del 5-10%.

I risultati modesti della radioterapia hanno indotto a valutare l'efficacia del trattamento combinato chemio-radioterapico. Gli studi randomizzati di fase III segnalano un lieve ma significativo aumento della sopravvivenza media dei pazienti trattati con la combinazione rispetto a quelli trattati con la sola radioterapia (18-20 mesi). E' stata anche rilevata una significativa riduzione della frequenza di metastasi a distanza nei pazienti sottoposti a trattamento combinato, mentre il controllo locale non è migliorato dall'aggiunta della chemioterapia sistemica.

Al momento non è possibile affermare con quale modalità chemioterapia e radioterapia siano tra loro associabili, se con modalità sequenziale o concomitante, al fine di conseguire un miglioramento della sopravvivenza. La migliore strategia terapeutica sembrerebbe essere un trattamento concomitante anche se gravato da maggiore tossicità e spesso complicato da difficoltà organizzative.

Chemioterapia Neoadiuvante

Per CT neoadiuvante si definisce la terapia sistemica che viene somministrata prima dell'intervento chirurgico di radicalizzazione della massa neoplastica loco-regionale. Lo scopo di tale trattamento può essere duplice: infatti da una parte è applicabile per neoplasie di dimensioni tali da non potere permettere un intervento chirurgico (Stadio

IIIB o IIIA esteso), dall'altra anche quando il tumore sarebbe resecabile. Infatti potenzialmente la terapia neoadiuvante può esercitare un controllo sistemico sulle micrometastasi a distanza, ridurre la maggior parte del tumore primario polmonare rendendo possibile l'intervento chirurgico o facilitando il compito dei trattamenti loco-regionali (sottostadiazione del tumore), è meglio tollerata rispetto alla sua somministrazione dopo chirurgia o radioterapia radicali e infine minimizza la possibilità di diffusione di cellule tumorali vitali in seguito all'intervento chirurgico. Globalmente con la CT neoadiuvante si ha una possibilità del 40-50% di rendere resecabili neoplasie inizialmente inoperabili, inducendo un down-staging che permetta la chirurgia. Dei pazienti operati circa il 20% rimarrà libero dalla malattia a 5 anni. Se alla CT viene associata anche una radioterapia concomitante, i risultati migliorano nettamente. Anche i nuovi regimi sono stati indagati in questo senso anche se studi più ampi sono certamente richiesti. Comunque tra questi, si può citare un'esperienza dell'EORTC che ha utilizzato Gemcitabina e Cisplatino, ottenendo una risposta nel 77.5% dei casi, mentre la combinazione Paclitaxel e Carboplatino otteneva il 59% di risposta.

Chemioterapia Palliativa

La chemioterapia palliativa è il trattamento somministrato allo scopo di ottenere un beneficio in termini di sopravvivenza o un miglioramento dei sintomi grazie alla riduzione della massa neoplastica. E' quindi essenzialmente la terapia che viene attuata nella malattia tecnicamente inoperabile o metastatica. Le associazioni contenenti derivati del Platino (Cisplatino e Carboplatino) hanno dimostrato una buona efficacia nella malattia metastatica .

L'avvento di nuovi farmaci ha comportato la necessità di elaborare studi più recenti per definire il loro ruolo.

Sono di perciò nate le associazioni polichemioterapiche che tuttora rappresentano il gold standard:

- Cisplatino + Gemcitabina
- Cisplatino + Vinorelbina
- Carboplatino + Paclitaxel
- Cisplatino + Docetaxel

Complessivamente si è giunti a una sopravvivenza mediana intorno agli 11 mesi, sopravvivenza ad 1 anno del 35-40% e risposte obiettive oscillanti tra il 30% e il 60%.

Il criterio di scelta di uno di questi 4 regimi però è solo parzialmente basato su degli studi randomizzati, e molto spesso la decisione viene presa tenendo conto di parametri quali:

- Gli effetti collaterali
- La facilità di somministrazione
- I costi

Sempre nell'ambito della CT palliativa si sono indagati anche regimi a 3 farmaci che dalle prime pubblicazioni non sembrano essere vantaggiose perlomeno in termini di aumento di sopravvivenza.

In ogni caso i nuovi regimi per il loro miglior profilo di attività/tossicità sono largamente entrati nella pratica clinica e sono considerati il trattamento di riferimento della malattia metastatica. Tre studi randomizzati hanno dimostrato una chiara equivalenza in attività ed efficacia, con minima differenza in tossicità tra i regimi contenenti gemcitabina, vinorelbina e taxani, in combinazione con il platino. Pertanto i regimi a due farmaci contenenti platino e gemcitabina o taxani o vinorelbina rappresentano il trattamento standard del NSCLC disseminato.

Fattori prognostici quali il performance status e la perdita di peso rivestono un'importanza critica nel predire il risultato della terapia. Infatti pazienti con performance status ≥ 2 secondo la scala ECOG hanno una probabilità significativamente maggiore di manifestare effetti tossici di grado severo correlati al trattamento e rispondono meno frequentemente alla terapia instaurata.

In pazienti con caratteristiche prognostiche meno favorevoli e nei pazienti anziani può essere considerata una monochemioterapia oppure una combinazione a basso profilo di tossicità non contenenti cisplatino, oppure un solo trattamento sintomatico.

Un altro aspetto su cui si è molto discusso negli ultimi anni è la durata ottimale del trattamento chemioterapico palliativo. Tre studi randomizzati non hanno dimostrato alcun vantaggio di sei o più cicli di chemioterapia rispetto a tre o quattro con però un peggioramento della qualità di vita nel caso di trattamenti di maggiore durata. Al discorso di qualità della vita va aggiunto anche l'ovvio discorso di farmaco-economia.

Il discorso fatto sin qui si riferisce comunque all'ambito della prima linea, poiché una seconda linea chemioterapia fino alle soglie dell'anno 2000 non era contemplata. Negli ultimi anni sono stati disegnati quindi trial clinici in questo senso. Tra i farmaci più efficaci in seconda linea il più importante è sicuramente il Docetaxel che ha portato ad un vantaggio in termini di sopravvivenza di 2 mesi (7.5 vs 4.6) e in termini di percentuale di sopravvissuti ad 1 anno (37% vs 19%), oltre che ad un miglioramento della qualità della vita.

In anni più recenti un ulteriore studio randomizzato, che ha incluso circa 500 pazienti, ha evidenziato la non inferiorità del *pemetrexed* (MTA multi target antifolate) rispetto al *docetaxel* con un significativo miglioramento del profilo di tossicità ematologica.

Entrambi questi due farmaci sono stati riconosciuti dalle principali agenzie regolatorie (FDA ed EMEA) quali principi attivi per la terapia di II linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Altri farmaci che possono essere presi in considerazione sono la Vinorelbina e la Gemcitabina.

In conclusione si può affermare quindi che una prima linea contenente Platino è sicuramente da consigliare per pazienti con età inferiore a 70 anni e in discrete condizioni generali, mentre per i pazienti con età maggiore di 70 anni o con patologie concomitanti che controindichino l'uso del Platino, si può somministrare una monochemioterapia di prima linea con un farmaco di terza generazione. Inoltre se il paziente mantiene un buon Performance Status (0-2 secondo ECOG), si può proporre anche una seconda linea di chemioterapia in caso di fallimento di un precedente trattamento antitumorale.

Farmaci Target

I progressi compiuti dalla biologia molecolare hanno portato allo sviluppo di farmaci di nuova concezione. Sono in genere farmaci che interferiscono con meccanismi target, come ad esempio la trasduzione di segnali che regolano la proliferazione cellulare, l'angiogenesi e l'attività di geni soppressori.

I più promettenti sono:

- Modulatori della trasduzione del segnale
- Inibitori del ciclo cellulare
- Antiangiogenetici e antimetastatici

Tra i modulatori della trasduzione del segnale si possono citare gli oligonucleotidi diretti contro la Tirosina-chinasi intrinseca al recettore del fattore di crescita epidermoide (implicato nella proliferazione neoplastica).

Il primo farmaco studiato è stato il Gefitinib che sembrava dare qualche chance in seconda linea soprattutto in termini di miglioramento sintomatologico e della qualità di vita, soprattutto in monoterapia (studi IDEAL 1 e 2). Meno incoraggianti sembrano invece i dati in associazione a chemioterapia (studi INTACT 1 e 2).

Gli studi di fase tre invece sono risultati negativi, motivo per cui tale farmaco non è stato autorizzato alla immissione in commercio.

Esito positivo hanno avuto gli studi con un altro farmaco simile, l'Erlotinib (Tarceva).

Lo studio randomizzato di fase III BR.21, che ha analizzato il ruolo di Erlotinib (150 mg/die) come terapia di seconda o terza linea in 731 pazienti con NSCLC metastatico, ha dimostrato un beneficio in sopravvivenza globale statisticamente significativo (6.7 mesi vs 4.7 mesi del placebo; $p= 0.001$) e un aumento del 10% della sopravvivenza a un anno. Questo è stato il primo studio randomizzato a dimostrare che un inibitore dell'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) sia in grado di prolungare la sopravvivenza dopo una chemioterapia di prima o seconda linea.

Tuttavia, due studi di fase III che hanno analizzato l'associazione di Erlotinib (150 mg/die) e chemioterapia (carboplatino/paclitaxel nello studio TRIBUTE e cisplatino/gemcitabina nello studio TALENT) come trattamento di prima linea nel NSCLC metastatico non hanno dimostrato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza.

Risulta evidente come questi nuovi farmaci a bersaglio molecolare agiscano in particolari sottogruppi di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, che si caratterizzano clinicamente per la condizione di non esposizione al fumo attivo, diagnosi di adenocarcinoma, appartenenza, prevalentemente ma non necessariamente, al sesso femminile e all'etnia asiatica. Dal punto di vista biologico l'amplificazione/polisomia di EGFR con la metodica FISH, l'iperespressione in immunohistochimica di EGFR, e la mutazione di EGFR dell'esame 18-21, costituiscono gli elementi necessari e caratteristici per l'individuazione sul piano molecolare dei pazienti potenzialmente responsivi agli inibitori di tirosinasi.

Tra gli antiangiogenetici, il bersaglio preferito è il recettore per il VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare). In particolare studi clinici sono in corso con VEGFR2 e con Bevacizumab .

Uno studio randomizzato di fase III ha dimostrato che l'aggiunta di Bevacizumab alla chemioterapia (carboplatino/paclitaxel) è in grado di incrementare le percentuali di risposta (27% versus 10%), la sopravvivenza libera da progressione (4,5 vs 6,4 mesi) e la sopravvivenza globale (10,2 vs 12,5 mesi) nei pazienti con neoplasia polmonare in stadio avanzato non precedentemente sottoposti a trattamento chemioterapico.

Altra classe di farmaci in fase di studio sono gli Inibitori della Traduzione del segnale mediato dall'oncogene Ras. Fra questi ricordiamo essenzialmente il Lonafarnib e il Tipifarnib.

In conclusione possiamo sottolineare come siano in corso diversi studi su numerosi nuovi agenti biologici con meccanismo d'azione diverso, ma tutti potenzialmente efficaci nel NSCLC refrattari ai trattamenti chemioterapici convenzionali. Questi nuovi farmaci dovrebbero avere un profilo di tossicità favorevole, permettendone quindi l'uso prolungato sia come terapia di mantenimento sia, in un secondo tempo, come terapia adiuvante. Inoltre non va dimenticato il beneficio clinico-sintomatologico ottenibile con alcuni di questi farmaci, soprattutto come terapia di seconda linea.

Sicuramente sono necessari ulteriori studi per chiarire quale debba essere la popolazione su cui utilizzare queste sostanze, quali le combinazioni migliori (fra di loro e/o con le terapie convenzionali) e in che fase della malattia si possa ottenere il risultato migliore.

CHEMIOTERAPIA NEL SCLC

Il carcinoma polmonare a piccole cellule o microcitoma, rappresenta il 20-30% di tutte le neoplasie polmonari. E' un tumore particolare, che per le sue peculiarità biologiche viene trattato in maniera molto diversa rispetto alle altre neoplasie polmonari. Infatti, sin dal momento della prima diagnosi lo SCLC è da ritenersi malattia disseminata e, di conseguenza, il ruolo svolto dalla chemioterapia, anche in considerazione dell'elevata chemiosensibilità della neoplasia, è di fondamentale importanza.

Le esperienze e gli studi clinici condotti in questi anni permettono di precisare ed evidenziare alcuni punti:

- In analogia con altre neoplasie altamente chemiosensibili, nello SCLC le risposte alla terapia si osservano precocemente e i maggiori benefici in termini di sopravvivenza si riscontrano prevalentemente nei pazienti che hanno ottenuto una remissione completa precoce. E' estremamente raro osservare ulteriori miglioramenti dopo 12 settimane di terapia.
- La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia, in termini sia di risposte che di sopravvivenza. Combinazioni chemioterapiche di 2-3 farmaci, somministrate ogni tre settimane, per un massimo di 4-6 cicli, sono da considerare trattamenti standard (CDDP-VP16, CAV).
- L'impiego in prima istanza di regimi chemioterapici molto aggressivi che richiedono ospedalizzazione non ha dimostrato un evidente vantaggio terapeutico.
- Non è dimostrata l'utilità di una terapia di mantenimento da effettuare al termine della terapia di induzione.

- Contrariamente a quanto avviene nei trattamenti di prima linea, sulla malattia in recidiva l'effetto della chemioterapia è molto meno evidente; le probabilità di ulteriore risposta sono direttamente correlate con la lunghezza del periodo libero da progressione.

Trattamento Della Malattia Limitata

La chemioterapia rappresenta la scelta terapeutica fondamentale e in associazione alla radioterapia è in grado di assicurare un tasso di risposte complete + parziali dell'80-95%, con il 40-70% di remissioni complete, una durata mediana di sopravvivenza fra i 12 e i 20 mesi e una sopravvivenza a 2 anni del 10-40% e a 5 anni del 6-12%.

La radioterapia toracica in associazione alla chemioterapia determina un incremento del controllo locale del 25% che si traduce a 2 anni in un aumento della sopravvivenza libera da malattia del 13% ed in un miglioramento della sopravvivenza del 5,4%, particolarmente nei pazienti con età inferiore ai 55 anni.

Trattamento Della Malattia Estesa

Per il fatto che nella maggioranza dei casi la malattia risulta disseminata alla diagnosi, il ruolo della chemioterapia è ancora una volta essenzialmente palliativo. I risultati che con essa si possono ottenere sono decisamente inferiori a quelli ottenuti nello stadio limitato, con un tasso di risposte totali del 65-85%, con il 15-30% di risposte complete, una mediana di sopravvivenza inferiore ai 12 mesi, una sopravvivenza a 2 anni dello 0-5%; aneddotici i casi di pazienti sopravvissuti oltre i 5 anni.

Il regime più utilizzato nelle passate decadi è stato lo schema CAV (Ciclofosfamide, Adriamicina e Vincristina). Il confronto però con lo schema Cisplatino ed Etoposide lo ha relegato per ora alla seconda, terza linea, essendo quest'ultimo meglio tollerato e più efficace (61% vs 51% di risposte in pazienti con malattia estesa). Nello studio era anche testata l'alternanza dei due regimi che però non ha dato alcun vantaggio rispetto agli schemi tradizionali.

Recentemente è stato registrato il Topotecan che in uno studio randomizzato verso lo schema CAV in seconda linea ha mostrato un'efficacia superiore (24.3% di risposte vs 18.3%) e una maggiore riduzione dei sintomi correlati alla neoplasia.

La maggioranza dei pazienti tende a recidivare dopo una chemioterapia di prima linea; la ripresa di malattia è solitamente accompagnata dalla presenza di sintomi con una

aspettativa di vita alquanto limitata (circa 2-3 mesi). I fattori predittivi di risposta al trattamento di salvataggio sono legati al tempo di comparsa della recidiva rispetto al termine del trattamento di prima linea, alla risposta al trattamento precedente ed al tipo di terapia utilizzata durante la fase di induzione.

Qualora l'intervallo libero da progressione sia superiore ai 6 mesi è possibile riutilizzare lo schema impiegato nel trattamento di induzione. Nei soggetti refrattari (con intervallo libero da malattia minore di 3 mesi) vi è indicazione ad utilizzare schemi contenenti platino/derivati o alchilanti e antracicline qualora non impiegati in prima linea.

Nei soggetti sensibili (con intervallo libero da malattia superiore ai 3 mesi) vi è indicazione ad utilizzare farmaci di terza generazione fra cui il topotecan per il miglioramento sintomatologico ottenibile. Su questa base il topotecan è stato quindi registrato in Italia come agente singolo per il trattamento di seconda linea nel SCLC recidivato.