

Terapie a bersaglio molecolare nel tumore polmonare non a piccole cellule

Valentina Merlo*
Marina Longo**
Silvia Novello**

* Divisione di Oncologia Medica, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine
** Unità di Oncologia Toracica AOU San Luigi, Orbassano (TO)

Nell'area dell'oncologia polmonare sono state introdotte nuove molecole, frutto della ricerca più avanzata, in particolare le terapie a bersaglio molecolare. Nella pratica clinica, la conoscenza dettagliata di queste nuovi farmaci e della loro tollerabilità è necessaria per una miglior gestione dei pazienti in trattamento, in una ottica di interazione fra medico di medicina generale e l'oncologo di riferimento

Le terapie a bersaglio molecolare (anche indicate come farmaci biologici) rappresentano una nuova opzione terapeutica per il tumore polmonare non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer-NSCLC) in stadio avanzato.

Molte sono le molecole fino ad ora testate singolarmente, in combinazione fra loro o in associazione a terapie standard in prima linea o in linee successive di trattamento, nell'ambito di studi clinici controllati. Ad oggi, i farmaci biologici approvati dalle agenzie regolatorie per il trattamento del NSCLC in stadio avanzato sono:

- l'anticorpo monoclonale bevacizumab (inibitore del Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, appartenente al gruppo delle molecole con attività anti-angiogenetica);
- gli inibitori tirosino chinasi dell'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) gefitinib e erlotinib.

Inibitori dell'EGFR

L'EGFR è un recettore transmembrana espresso principalmente sulle cellule di origine epiteliale, l'autofosforilazione del suo dominio intracellulare attiva una cascata di eventi, che possono promuovere la proliferazione cellulare neoplastica, il blocco dell'apoptosi, l'invasività, la metastatizzazione e la neoangiogenesi¹. Gefitinib ed erlotinib agiscono inibendo selettivamente e reversibilmente l'attività tirosino chinasi presente sulla porzione intra-

cellulare del recettore stesso. Le due molecole sono disponibili in compresse, da assumersi giornalmente al dosaggio di 250 e 150 mg/die, per gefitinib ed erlotinib, rispettivamente.

■ Gefitinib

Gefitinib (Iressa) è stato approvato dall'AIFA per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato per qualunque linea di terapia e che posseggano la mutazione attivante il dominio della tirosino chinasi dell'EGFR. Tale dato viene solitamente ricavato da un'indagine biomolecolare eseguita sullo stesso materiale che ha condotto alla diagnosi (quindi anche su materiale di "archivio") ed essendo utilizzabile (seppur con alcune limitazioni in termini di qualità e quantità del materiale) anche un campione citologico.

I principali studi clinici che hanno condotto alla commercializzazione del farmaco sono stati condotti sulla popolazione asiatica, tra cui lo studio IPASS e lo studio INTEREST, che confrontava gefitinib e chemioterapia in pazienti già pretrattati^{2,3}.

Lo studio IPASS ha un disegno di non inferiorità e valuta gefitinib verso la combinazione carboplatino/paclitaxel, come approccio di prima linea in una popolazione asiatica di pazienti non fumatori (o blandi fumatori) affetti da adenocarcinoma in stadio avanzato. In questo trial si evidenzia una maggiore efficacia del farmaco biologico (HR per progressione o morte pari a 0.74; $p < 0.001$), a fronte di un miglior profilo

di tollerabilità e una migliore qualità di vita, rispetto alla chemioterapia, essendo questi dati di efficacia ancora più marcati nel sottogruppo di pazienti portatori di mutazione dell'EGFR. Analoghi risultati vengono riportati in altri studi, sempre condotti sulla popolazione asiatica^{4,5,6}.

■ Erlotinib

Erlotinib (Tarceva) è invece al momento prescrivibile a pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con o senza dato mutazionale positivo, che abbiano una malattia stabile dopo quattro cicli di una prima linea di chemioterapia a base di platino (ossia con un approccio di "mantenimento") o dopo fallimento di almeno un regime chemioterapico (ossia come terapia di seconda o ulteriore linea). L'utilizzo del farmaco come terapia di mantenimento è possibile sulla base dei risultati dello studio SATURN, che ha evidenziato un vantaggio nei pazienti sottoposti a trattamento con erlotinib verso placebo, qualora avessero conseguito una stabilità di malattia dopo un trattamento di induzione con una doppietta chemioterapica comprendente un derivato del platino⁷.

I risultati dello studio BR.21 hanno invece dimostrato un vantaggio per erlotinib in termini di sopravvivenza in pazienti già pretrattati (6.7 mesi vs 4.7 mesi, $p=0.001$), unitamente a una buona tollerabilità al farmaco e ad un vantaggio in termini di qualità di vita e di tempo di deterioramento dei sintomi, rispetto al placebo^{8,9}.

Principali tossicità con inibitori dell'EGFR

Gli inibitori tirosino kinasici dell'EGFR presentano un profilo di tossicità caratteristico, per lo più caratterizzato da rash cutaneo e diarrea. In linea di massima questi farmaci sono meglio tollerati rispetto ai classici chemioterapici, anche se, anche per queste molecole, la tollerabilità è soggettiva e può essere insopportabile per alcuni pazienti.

► **Tossicità cutanea:** nella maggioranza dei casi si presenta in forma lieve-moderata, ma comunque spesso difficilmente accettabile dai pazienti, poiché può notevolmente impattare sulla loro qualità di vita e, conseguentemente, sulla compliance alla terapia. Si può manifestare come:

- rash cutaneo: si osserva in oltre il 50% dei casi. In genere si presenta dopo 7-14 dall'inizio della terapia come un rash follicolare e papulo-pustulare su volto, cuoio capelluto e torace¹⁰⁻¹².

Viene spesso descritto come rash acneiforme, pur differenziandosi da questo per eziologia e trattamento;

- disturbi ungueali, come la paronichia nel 6-12% dei pazienti;¹³
- xerosi muco-cutanea e prurito nel 4-35% dei pazienti;
- alterazione di capelli e peli nel 5-6% dei pazienti con ridotta crescita o perdita dei capelli e dei peli delle estremità e ipertricosi e tricomegalia delle ciglia e dei peli del volto.

Un possibile algoritmo terapeutico per la gestione del rash cutaneo è riportato nella figura 1.

► **Diarrea:** è una tossicità dose-limitante e si osserva in circa il 40% dei pazienti trattati.¹⁴ Nella maggior parte dei casi è lieve-moderata (numero di scariche/die fino a 6 in più rispetto alla norma) e controllabile con loperamide, ma anche con questa entità va comunque trattata precocemente e correttamente¹⁵.

Altri effetti collaterali meno comuni

possono essere: astenia, anoressia, nausea, vomito, stomatite, disturbi oculari, anomalie della funzionalità epatica, sanguinamenti (più spesso se concomitano terapie con anticoagulanti o FANS). Rara (<1% dei pazienti), ma potenzialmente fatale, è la malattia polmonare interstiziale, che si manifesta più spesso nel primo mese di terapia con comparsa/peggioramento acuto e inspiegato di sintomi respiratori. Se sospettata comporta l'immediata sospensione del farmaco.

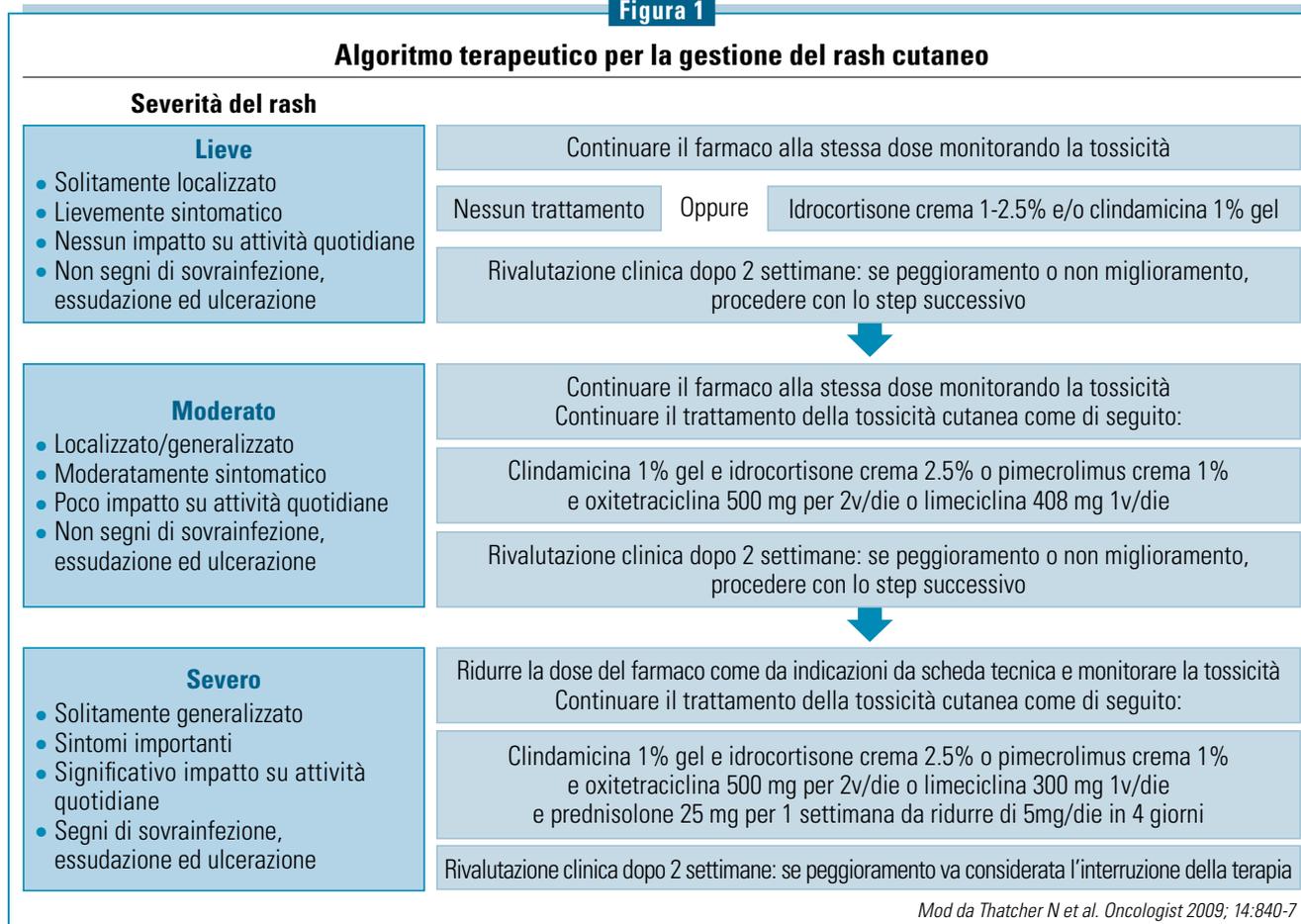
Educazione del paziente

Alcuni accorgimenti pratici sono importanti nell'educazione del paziente nei confronti dell'assunzione di questi farmaci, al fine di ridurre l'incidenza degli effetti collaterali associati e, di conseguenza, la necessità di riduzione della dose o sospensione del trattamento:

- assumere la compressa a stomaco vuoto (importante per erlotinib, mentre

Figura 1

Algoritmo terapeutico per la gestione del rash cutaneo



Mod da Thatcher N et al. Oncologist 2009; 14:840-7

gefitinib non sembra essere “influenzato dal cibo”);

- evitare il contemporaneo utilizzo di potenti induttori o inibitori del CYP3A4;
- evitare il contemporaneo utilizzo di agenti modificatori del pH gastrico;
- evitare il fumo di sigaretta;
- utilizzare frequentemente creme emollienti senza alcol per la cura della pelle;
- utilizzare creme di protezione solare con fattore elevato (SPF ≥15) sempre, nelle zone esposte.

Anti-angiogenetici

La neoangiogenesi tumorale costituisce uno dei meccanismi fondamentali di proliferazione cellulare, la sua inibizione può, pertanto, contrastare i fenomeni di crescita in loco e la metastatizzazione¹⁶.

Il VEGF (fattore di crescita vascolare) rappresenta la più importante molecola implicata nell'angiogenesi, le sue isoforme: VEGF-A, B, C, D, E e il PDGF (Platelets Derived Growth Factor), legandosi ai recettori citoplasmatici (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), attivano una cascata tirosino-chinasica ad attività pro-oncogenica con formazione di “neovasi” attorno alla periferia del tumore (*leading edge*).^{17,18}

Tra i farmaci ad attività anti-angiogenetica esistono quelli in grado di inibire:

1. i recettori del VEGF presenti sulla membrana citoplasmatica (detti anticorpi monoclonali) e/o
2. le molecole intracitoplasmatiche coinvolte nel segnale intracellulare VEGF mediato (ossia gli inibitori tirosino-chinasici)¹⁹. Questa seconda categoria di molecole è stata ed è tuttora molto testata nel NSCLC, ma ad oggi, nessuno di questi farmaci è disponibile in commercio essendo accessibili solo nell'ambito di studi clinici controllati.

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin) è un anticorpo ricombinante, umanizzato in grado di inibire tutte le isoforme del VEGF-A. Questa molecola è l'unico anti-angiogenetico ad aver fino ad ora ottenuto la

commercializzazione nel trattamento del NSCLC, grazie ai risultati dello studio americano E4599 (Eastern Cooperative Oncology Group) e di un altro studio simile condotto in Europa.

Nello studio E4599 l'associazione di bevacizumab a carboplatino e paclitaxel ha dimostrato un incremento dell'*overall survival* (12.3 mesi per la combinazione includente bevacizumab vs 10.3 mesi per il solo trattamento chemioterapico; p=0.003), unitamente a un miglioramento del *disease free interval* (6.2 mesi vs 4.5 mesi; p=0.001) e della risposta al farmaco (35% vs 15%; p=0.001).

La combinazione contenente l'anticorpo monoclonale non è scevra da effetti collaterali, che vengono riassunti nella *tabella 1*²⁰.

Lo studio europeo, che prevedeva l'utilizzo della combinazione chemioterapica cisplatino/gemcitabina, ha evidenziato un vantaggio per la combinazione comprendente bevacizumab in termini di tempo alla progressione, in assenza di un significativo

aumento della sopravvivenza²¹.

Un successivo studio di fase IV ha confermato i dati di efficacia, rivelando un migliore profilo di tollerabilità del farmaco rispetto a quanto emerso negli studi registrativi²².

Effetti collaterali

I più comuni effetti collaterali di bevacizumab si distinguono in quelli di tipo ematologico (neutropenia febbrile, piastrinopenia, anemia) e quelli di tipo non ematologico (ipertensione, proteinuria, sanguinamenti, melena, epistassi ed ematemesi). In *tabella 1* viene riportato il profilo di tollerabilità registrato nello studio americano E4599.

La gestione degli effetti collaterali può comportare:

1. la riduzione di dose di bevacizumab o la sua sospensione;
2. l'inserimento di terapie farmacologiche specifiche.

La gestione degli effetti collaterali

Tabella 1

Studio E4599: effetti collaterali (distribuiti per gradi) nei diversi bracci di trattamento

Effetti collaterali	Gruppo braccio di controllo (n=440)			Gruppo sperimentale con bevacizumab (n=427)			Valore di p
	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Neutropenia	-	74	-	-	109	-	0.002
Trombocitopenia	-	1	-	-	7	-	0.04
Anemia	-	4	-	-	-	-	NS
Neutropenia febbrile	8	-	1	1	-	5	0.02
Iponatremia	4	1	-	-	4	-	0.02
Iipertensione	2	1	-	-	1	-	<0.001
Proteinuria	-	-	-	-	2	-	<0.001
Cefalea	2	-	-	-	-	-	0.003
Rash/desquamazione	2	-	-	-	-	-	0.02
Sanguinamenti:	3	-	-	-	3	-	<0.001
• SNC	-	-	-	-	-	-	-
• Epistassi	-	-	-	-	-	2	-
• Ematemesi	-	-	-	-	1	5	-
• Emottisi	1	-	-	-	1	-	-
• Melena	1	-	1	1	1	-	-
• Altre emorragie	-	-	-	-	-	-	-

Si evince la maggiore incidenza di alcuni eventi avversi associati alla terapia contenente bevacizumab, soprattutto per quanto concerne proteinuria, neutropenia, sanguinamenti (emottisi)

Mod da Sandler A et al. NEJM 2006; 355: 2542-50

comporta un'interazione fra l'oncologo di riferimento e il medico di medicina generale.

Qui di seguito alcuni accorgimenti utili per gli effetti collaterali più comuni.

1. Iperensione e proteinuria sembrano indotte dall'azione vasocostrittrice che l'inibizione della via di segnale del VEGF provoca abbassando i livelli di NO-sintetasi. L'incremento pressorio non rappresenta solo un effetto collaterale, secondo Maitland e colleghi, infatti, esso potrebbe costituire anche un vero e proprio "indicatore" in grado di predire la risposta agli anti-angiogenetici²³.

Entrambi i parametri andrebbero monitorizzati ed eventualmente corretti per tutta la durata del trattamento (tabelle 2 e 3).

Il "National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee" suggerisce, nei pazienti con ipertensione iatrogena, l'impiego degli ACE-inibitori o, in caso di intolleranza agli stessi, i sartani. L'impiego di questi farmaci andrebbe introdotto sin dall'evidenza di ipertensione o proteinuria superiori al grado 1²⁴.

2. Per sanguinamenti di grado lieve (gengivorragia, epistassi, lieve ematochezia), ovvero entro il grado 2: si raccomanda il prosieguo del farmaco, previo adeguato monitoraggio e terapia di supporto (mediante supplementazione marziale, terapia topica e sospensione o riduzione di eventuali farmaci antiaggreganti o

anticoagulanti). Nei casi di grave sanguinamento l'antiangiogenetico va invece sospeso.

3. Tossicità cutanea: valgono gli stessi accorgimenti descritti per gli anti-EGFR.

Tabella 2

Algoritmo terapeutico in caso di ipertensione

Grado*	Descrizione del tipo di ipertensione	Gestione
Grado 1	Asintomatica, transitorio (<24 ore) incremento di circa 20 mmHg della pressione diastolica o di entrambi i valori fino a 150/100 mmHg	Non ridurre la dose di bevacizumab, non aggiungere antipertensivo
Grado 2	Ricorrente o persistente (>24 ore) o sintomatico incremento >20 mmHg della pressione diastolica o di entrambi i valori fino a 150/100 mmHg	Non ridurre la dose di bevacizumab, aggiungere antipertensivo
Grado 3	Iperensione non controllata da uno o più antipertensivi	Ridurre la dose di bevacizumab e se la terapia antipertensiva non è sufficiente sospenderlo
Grado 4	Pazienti con crisi ipertensive severe	Sospendere bevacizumab

*I gradi sono definiti in base ai criteri NCI.

Mod da Chobanian et al. JAMA 2003; 289: 2560-72

Tabella 3

Algoritmo terapeutico in caso di proteinuria

Grado*	Descrizione del tipo di proteinuria	Gestione
Grado 1	>1 g di proteine o 0.15-1g/24 h	Non ridurre la dose di bevacizumab
Grado 2	> 2 g di proteine o 1-3.5 g/24 h	Mantenere bevacizumab fino al momento in cui la proteinuria aumenta a <2 g /24h Interrompere temporaneamente se la proteinuria aumenta a >2 g /24 h
Grado 3	>4 g di proteine o 3.5 g/24 h	Sospendere bevacizumab
Grado 4	Sindrome nefrosica	Sospendere bevacizumab

*I gradi sono definiti in base ai criteri NCI.

Mod da Chobanian et al. JAMA 2003; 289: 2560-72

Tumori toracici e impegno dell'associazione WALCE

WALCE (Women Against Lung Cancer in Europe) onlus nasce nel 2006 da un'iniziativa italo-spagnola volta a sensibilizzare la popolazione femminile nei confronti del preoccupante aumento di incidenza e mortalità del tumore polmonare fra le donne.

In realtà l'associazione indirizza il proprio messaggio e le proprie iniziative non solo alle donne come pazienti, ma alle donne come me-

dici, infermiere o compagne, figlie o madri di pazienti affetti da questa terribile malattia. La partenza dalla sfera femminile è solo una via perseguita per diffondere il più possibile aggiornate e corrette informazioni, ma i destinatari sono indifferentemente uomini e donne (soprattutto se si pensa che comunque la maggioranza dei pazienti affetti da tumore polmonare sono uomini).

Il lavoro di WALCE parte da programmi di prevenzione (quest'anno verrà realizzata la campagna "Questa non me la fumo", dedicato ai bambini delle IV e V elementari. Progetto educativo da realizzare con il corpo docenti) per spostarsi su programmi di ricerca (con un grant dell'AIRC è attualmente in corso una valutazione dell'assetto ormonale come possibile fattore di differenza di genere nelle neoplasie

polmonari) e soprattutto al supporto e sostegno dei pazienti e dei loro familiari.

Per quest'ultimo aspetto molte sono le iniziative fino ad ora promosse e tuttora in corso, a partire dal coinvolgimento delle pazienti e delle familiari dei pazienti alla realizzazione di oggetti offerti per la raccolta di fondi, che va ad autofinanziare le stesse iniziative dell'associazione.

WALCE onlus insieme ad Unipro, realizza presso la propria sede all'AOU San Luigi di Orbassano sedute di make up (*La forza e il sorriso*) per le pazienti affette da patologia oncologica (non solo toracica) che abbiano ricevuto o stiano ricevendo trattamento radioterapico o chemioterapico.

WALCE onlus ha poi realizzato sei libretti su argomenti inerenti l'oncologia toracica, di supporto al domicilio per i pazienti e i loro familiari.

Troppo spesso le informazioni che i pazienti ricavano sul web o su riviste o dai media, non sono del tutto corrette o aggiornate o realizzate con un linguaggio consono.

Il libretto non si sostituisce all'oncologo di riferimento né al medico di famiglia, ma è un *support additive* in un percorso difficile per tutti i pazienti e per i loro caregivers.

Due di questi libretti trattano proprio delle terapie a bersaglio molecolare e della gestione pratica dei loro effetti collaterali, trattati in questo articolo.

I libretti a oggi disponibili vengono qui di seguito elencati ed è possibile valutarne la grafica ed i contenuti su: www.womenagainstlungcancer.eu, così come è possibile richiederne gratuitamente copie per gli ambulatori e quindi per i pazienti, utilizzando queste coordinate:

- Stefania Vallone
- Tel: 011.9026980
- Fax: 011.9038616

- E-mail: info@womenagainstlungcancer.eu

- c/o II Padiglione II Piano

- AOU San Luigi

- Regione Gonzole 10

- 10043 Orbassano (TO)

Con la richiesta di copie di questi libretti, i medici saranno inseriti in una "mailing list" per essere informati su iniziative dell'Associazione WALCE onlus e la stampa di nuovo materiale.

Un video di approfondimento è disponibile sul portale www.mdwebtv.it, visualizzabile anche con smartphone/iphone attraverso il presente **QR-Code**



BIBLIOGRAFIA

1. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358: 1160-74.
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-957.
3. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:1809-1818.
4. Lee JS, Park K, Kim SW et al. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA™) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2009; S283-S284, abs PRS.4.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:121-128.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-2388.
7. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncology* 2010; 11: 521-529.
8. Shepherd 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. Bezzak A, Tu D, Seymour L et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3831-7.
10. Tarceva (erlotinib) package insert (<http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/tarceva>.)
11. Iressa (gefitinib) package insert (<http://www1.astrazeneca-us.com/pi/iressa.pdf>.)
12. Boone SL, Rademaker A, Liu D et al. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy:survey results. *Oncology* 2007; 72:152-9.
13. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 657-670.
14. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
15. <http://www.medscape.org/viewarticle/579711>
16. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186.
17. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
18. Voelkel NF, Vandivier RW, Tuder RM et al. Vascular endothelial growth factor in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: 209-21.
19. Herbst RS, Sandler AB, et al. Non small cell lung cancer and anti-angiogenic therapy: what can be expected of Bevacizumab? *Oncologist* 2004; 9 (Suppl1): 19-26.
20. Sandler A, Schiller JH, Johnson DH et al. Paclitaxel-Carboplatin alone or with bevacizumab for non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
21. Reck M, von Pawel J 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: 1227-34.
22. Crinò L, Garrido P, Zhou C, et al, Safety and efficacy of first line bevacizumab based therapy in advanced non squamous non small cell lung cancer (SAIL, MO 19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 733-40.
23. Maitland ML, Moshier K, Imperial J et al. Blood Pressure as a biomarker for sorafenib, an inhibitor of VEGF signalling pathway. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18 suppl): 87s (abstract).
24. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure the JNC 7. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.