

Trattamento con Gefitinib nei pazienti anziani o con scarso performance status (PS), affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Treatment with gefitinib in elderly patients or patients with poor performance status (PS) affected with non small cell lung carcinoma (NSCLC)

Summary

The majority of NSCLC patients are elderly, with significant co-pathologies and poor PS. Twenty-five patients with advanced NSCLC were enrolled in this study between October 2002 and April 2006. Sixty percent of them were 65 or older and 48% had a poor PS. The disease was seen to be progressive in all patients after at least one line of chemotherapy. The enrolled patients were treated with 250 mg of gefitinib/day orally. The median overall survival was 2 years from the date of first diagnosis and 12 weeks from the date of first gefitinib administration. One patient showed a partial response and three, stable diseases. Gefitinib was well tolerated, without significant toxicity. EGFR selective inhibitors may therefore be important in the treatment of elderly and/or poor PS patients, who cannot undergo chemotherapy.

Ardizzoia A, Arnoffi J, Colombo I, et al. Treatment with gefitinib in elderly patients or patients with poor performance status (PS) affected with non small cell lung carcinoma (NSCLC). *Trends Med* 2008; 8(2):97-102.

© 2008 Pharma Project Group srl

Antonio Ardizzoia¹, Jessica Arnoffi¹, Ilaria Colombo¹, Federica Villa¹, Elisa Dapretto¹, Luciano Frontini¹, Paolo Lissoni¹, Massimo Maria Vaghi¹, Marina Cazzaniga¹, Ilaria Viganò¹, Gianstefano Gardani², Paolo Bidoli¹

¹U.O. di Oncologia Medica, A.O. San Gerardo Nuovo, Monza - Italia

²U.O. di Radioterapia, A.O. San Gerardo Nuovo, Monza - Italia

Key words:

gefitinib

EGFR

advanced non small cell lung cancer carcinoma

elderly patients

Introduzione

Il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta attualmente la neoplasia più frequente nel mondo occidentale ed è la principale causa di morte cancro-correlata nel mondo¹. Oltre la metà dei pazienti affetti da tumore polmonare possiede al momento della diagnosi un'età superiore ai 60 anni e circa il 30% di essi è ultrasessantenne. E' importante inoltre considerare che, in seguito al progressivo aumento dell'aspettativa di vita, la popolazione di pazienti anziani affetta da cancro sarà in continuo aumento².

Tutte le linee guida nazionali e internazionali per il trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico concordano nel proporre come gold standard una polichemioterapia contenente platino, mentre per i pazienti anziani viene suggerita una terapia con un singolo agente antitumorale³. Spesso però, nel gruppo di pazienti con ridotto Performance Status (PS) o con importanti comorbidità associate, l'approccio chemioterapico risulta essere controindicato, visto l'elevato rischio di indurre tossicità clinicamente significative o di peggiorare la qualità di vita di questi pazienti.

✉ **Antonio Ardizzoia**

U.O. di Oncologia Medica

A.O. S. Gerardo

Via Pergolesi 33

20052 Monza -MI-

Tel. +390392332257 - Fax +390392332284

e-mail: a.ardizzoia@hsgerardo.org

Recentemente sono stati condotti numerosi studi sugli inibitori della tirosin-chinasi associata all'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), tra cui Gefitinib ed Erlotinib, che non hanno determinato un incremento dell'Overall Survival (OS) ma hanno mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità⁴⁻⁸.

In questo lavoro vengono riportati i risultati di uno studio prospettico effettuato presso la nostra Istituzione che ha analizzato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di Gefitinib in pazienti anziani o con ridotto PS affetti da NSCLC in fase avanzata, precedentemente sottoposti ad almeno una linea di trattamento chemioterapico.

Materiali e metodi

Pazienti

Tra Ottobre 2002 e Aprile 2006, presso l'A.O. San Gerardo di Monza sono stati arruolati 25 pazienti. I criteri di eleggibilità includevano: diagnosi istologica o citologica di NSCLC in fase avanzata o metastatica, età superiore ai 18 anni, qualsiasi PS (secondo scala ECOG), adeguata funzionalità epatica, renale e midollare, presenza di almeno una lesione misurabile, almeno un precedente trattamento chemioterapico. Ogni paziente, prima di ricevere il farmaco, ha firmato un modulo di consenso informato approvato dal Comitato Etico della nostra Azienda Ospedaliera

Regime terapeutico

Lo schema di trattamento prevedeva la somministrazione di 250 mg/die per via orale di Gefitinib fino a progressione di malattia, assenza di beneficio clinico, comparsa di tossicità inaccettabile o exitus del paziente. Prima di iniziare il trattamento i pazienti dovevano effettuare le seguenti valutazioni: anamnesi, esame obiettivo, parametri vitali, elettrocardiogramma, esami ematochimici e indagini strumentali per identificare le lesioni misurabili (TC torace e addome, ecografia addominale, TC o RMN encefalo, scintigrafia ossea e radiografie mirate).

I pazienti venivano sottoposti a visita clinica ogni 4 settimane durante le quali si valutavano: esame obiettivo, parametri vitali, esami ematochimici, variazioni della sintomatologia riferita dai pazienti, modificazioni della terapia domiciliare, eventuali tossicità correlate alla

terapia. Ogni 8-10 settimane i pazienti effettuavano una rivalutazione strumentale delle sedi di malattia. In caso di risposte obiettive (complete o parziali) o di stabilità di malattia si continuava tale trattamento per altre 8 settimane; in caso di progressione di malattia il paziente usciva dallo studio.

Valutazione della risposta e della tossicità

Le risposte obiettive al trattamento sono state analizzate in accordo con i criteri WHO ogni 8 settimane di trattamento con Gefitinib⁹. È stato analizzato anche il beneficio clinico offerto da tale trattamento, definito come un miglioramento soggettivo della sintomatologia e/o del Performance Status.

Il tempo al fallimento della terapia è stato calcolato dal giorno di inizio del trattamento al momento in cui questo è stato sospeso per progressione di malattia, insorgenza di effetti tossici gravi, scelta del paziente, assenza di beneficio clinico o decesso. Per i pazienti che assumevano ancora Gefitinib al momento dell'analisi dei dati, il tempo al fallimento del trattamento è stato valutato considerando la data di arruolamento nello studio e la data dell'ultima visita.

La sopravvivenza globale (Overall Survival - OS) è stata calcolata come il tempo intercorso tra la data della prima diagnosi di malattia al decesso del paziente. È stato calcolato anche l'OS a partire dalla data in cui i pazienti hanno assunto la prima compressa di Gefitinib fino all'exitus. Gli eventi avversi sono stati registrati e classificati in gradi, in base ai criteri di tossicità del National Cancer Institute versione 2.0¹⁰.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Nel nostro studio sono stati arruolati 25 pazienti, il 60% dei quali presentava un'età superiore a 65 anni. L'età mediana dei pazienti arruolati era di 67 anni (range=38-84 anni), 18 soggetti erano di sesso maschile e 7 di sesso femminile. Il PS dei pazienti era così distribuito: PS 0-1 nel 52% dei pazienti arruolati, PS 2 nel 28% e PS 3 nel 20%. Tutti i pazienti erano affetti da una neoplasia polmonare in stadio IV con differenti sedi di metastatizzazione: il 68% dei pazienti presentava metastasi polmo-

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Caratteristiche	Pazienti	%
Età (anni)		
mediana	67	
range	38-84	
Sesso		
maschile	18	72
femminile	7	28
PS (ECOG)		
0	5	20
1	8	32
2	7	28
3	5	20
4	0	0
Diagnosi istologica/ citologica		
adenocarcinoma	15	60
bronchioloalveolare	6	24
squamocellulare a grandi cellule	1	4
3	3	12
Stadio della malattia alla diagnosi		
I	0	0
II	1	4
IIIa	2	8
IIIb	4	16
IV	18	73
Sede metastasi al momento dell'arruolamento		
polmone	17	68
osso	14	56
encefalo	8	32
surrene	2	8
fegato	2	8
N° sedi delle metastasi:		
1	8	32
2	14	56
3	3	12
Chemioterapia precedente		
cisplatino + vinorelbina	8	32
cisplatino + gemcitabina	11	44
cisplatino + etoposide	3	12
carboplatino + gemcitabina	3	12
irinotecan + taxotere	1	4
vinorelbina	3	12
taxotere	17	68
gemcitabina	2	8
cisplatino	1	4

nari, il 56% ossee, il 32% encefaliche, l'8% epatiche e l'8% surrenaliche. L'istotipo più rappresentato è stato l'adenocarcinoma (60%), invece gli altri istotipi risultavano così distribuiti: 24% carcinoma spinocellulare, 12% carcinoma a grandi cellule e 4% carcinoma bronchiolo-alveolare.

Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti ad almeno una linea di trattamento chemioterapico, con una mediana di due. Il trattamento chemioterapico più frequentemente utilizzato è stato un regime platino-basato come prima linea, invece, come seconda linea, una monochemioterapia con docetaxel. Le caratteristiche dei pazienti sono elencate nella tabella 1.

Risposta alla terapia

Sedici pazienti erano valutabili per la risposta secondo la scala W.H.O. Il tempo mediano di assunzione è stato di circa 2 mesi (range=0-12 mesi).

Un paziente ha ottenuto una Risposta Parziale (RP), tre una Stabilità di Malattia (SM) e i restanti pazienti una progressione di malattia (PRO). Un miglioramento o una stabilità delle condizioni cliniche è stata riscontrata nel 44% dei casi. Nei pazienti responders la risposta obiettiva e il beneficio clinico sono perdurati per circa 3 mesi (tabella 2).

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale dei pazienti dalla data della prima diagnosi, questa ha presentato una mediana di 2 anni (range da 2 mesi a 10 anni). Invece, la sopravvivenza mediana dalla prima assunzione di Gefitinib è risultata essere pari a 12 settimane (range=4-48).

Tossicità

Sono stati valutati per tossicità 20 soggetti, poiché 3 pazienti sono deceduti prima dell'inizio del trattamento e 2 hanno ritirato il consenso al trattamento stesso. Gefitinib è risultato essere ben tollerato. La tossicità che si è manifestata con maggior frequenza (3 pazienti) è stata quella cutanea, caratterizzata dalla comparsa di un rash acneiforme di grado 1 localizzato al vol-

Tabella 2. Frequenza e tipo di risposta registrate nei 16 pazienti valutabili a fine trattamento.

Risposte	N° pazienti	%
Risposte Complete	0	0
Risposte Parziali	1	6
Stabilità	3	19
Progressione	12	75

to e al torace; le altre tossicità sono state: nausea e vomito di grado 1 in due pazienti, diarrea di grado 1 in un paziente, rialzo delle transaminasi di grado 1 in un paziente e stomatite di grado 3 in un paziente. Solo in quest'ultimo caso è stata necessaria la sospensione permanente del farmaco. La compliance è stata elevata e tale farmaco è stato ben accettato dai soggetti. Gli eventi avversi correlati al trattamento sono elencati nella tabella 3.

Discussione

La principale causa di morte per cancro in Europa e nel Nord America è rappresentata dal carcinoma polmonare che, in più del 50% dei casi, interessa soggetti anziani^{1,2}. La diagnosi è spesso tardiva e ciò giustifica l'elevata percentuale di casi già metastatici al momento del primo riscontro di tale neoplasia. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi di carcinoma del polmone metastatico è di circa 6 mesi se il paziente non viene sottoposto ad alcun trattamento, di circa 8 mesi se il paziente viene sottoposto a chemioterapia platino-basata. Tuttavia, nei pazienti con malattia in stadio IV, la terapia ha il solo scopo di prolungare il tempo di progressione, aumentare la sopravvivenza e migliorare la sintomatologia, ma non è priva di tossicità, a volte anche importanti, e può anche causare un peggioramento della qualità di vita. È necessario valutare il rapporto rischio-

beneficio, in particolare nei soggetti anziani, in virtù delle possibili copatologie, dello scadente PS e della scarsa compliance ai trattamenti somministrati in regime di Day Hospital. Visto lo sfavorevole rapporto tra efficacia e tollerabilità, questo sottogruppo di pazienti può essere anche sottoposto alla sola migliore terapia di supporto.

In questi ultimi anni studi scientifici, effettuati grazie alle maggiori conoscenze di genetica e biologia molecolare applicata all'oncologia, hanno messo in evidenza il ruolo delle terapie a bersaglio molecolare nel trattamento dei tumori solidi. In particolare nel carcinoma polmonare non a piccole cellule è stata dimostrata l'utilità di farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKIs), soprattutto per quanto riguarda quelli in grado di bloccare l'attività della via dell'Epidermal Growth Factor (EGF).

La sostanziale differenza esistente tra queste terapie target e la chemioterapia, è l'azione specifica e selettiva verso le cellule neoplastiche e il basso profilo di tossicità.

Da studi di fase II e III condotti su Gefitinib è emerso che esso ha uno scarso impatto sulla sopravvivenza globale, ma in alcuni casi porta ad una risposta obiettiva e/o ad un miglioramento della sintomatologia riferita dal paziente. Inoltre gli effetti collaterali sono risultati essere estremamente ridotti rispetto a quelli causati dal regime chemioterapico standard⁴⁻⁸. Anche nel nostro studio Gefitinib ha dimostrato una efficacia limitata, ma è stato ben tollerato dai pazienti e non si sono evidenziate sostanziali differenze nei vari sottogruppi di età o PS. Inoltre la compliance al trattamento è stata elevata, fatto sicuramente legato alla comodità della somministrazione orale e domiciliare del farmaco ed al suo buon profilo di tollerabilità.

Nel 25% dei pazienti arruolati nel nostro studio si è ottenuta una risposta o una stabilità di

Tabella 3. Eventi avversi registrati in corso di trattamento con Gefitinib.

Tossicità	G1-G2		G3-G4	
	n°pazienti	%	n° pazienti	%
Rash cutaneo	3	15	0	0
Nausea/Vomito	2	10	0	0
Diarrea	1	5	0	0
Stomatite	0	0	1	5
Rialzo transaminasi	1	5	0	0

malattia, dato che non si discosta dalle possibilità di successo dei trattamenti chemioterapici di seconda o terza linea, ma con un profilo di tossicità più favorevole: in un solo paziente si è registrata una tossicità di grado III e l'evento avverso più frequente è stato il rash cutaneo, reazione prevedibile e strettamente condizionata dal meccanismo d'azione del farmaco in studio. In uno studio, recentemente presentato da Duillart *et al*¹¹, si è dimostrata una non inferiorità del gefitinib rispetto al docetaxel nel trattamento di seconda o terza linea del NSCLC avanzato o metastatico; inoltre il farmaco target ha mostrato una minor tossicità e un miglioramento della qualità di vita rispetto al gruppo di pazienti trattati con l'agente chemioterapico. Gli inibitori selettivi della tirosin-chinasi associata all'EGFR potrebbero rappresentare una valida alternativa nel trattamento dei pazienti con NSCLC in fase avanzata che hanno un'età superiore ai 65 anni, con importanti comorbidità e scadute condizioni generali.

Inoltre, come evidenziato da diverse analisi di casistiche di pazienti sottoposti a terapia con TKIs, si possono identificare alcune caratteristiche dei pazienti e delle neoplasie che correlano con aumentata risposta a tali agenti: sesso femminile, non fumatori, adenocarcinoma, razza asiatica. In questi sottogruppi di pazienti affetti da NSCLC vi è una maggiore possibilità di identificare delle mutazioni genetiche a carico dei geni che codificano per EGFR, bersaglio molecolare di tali farmaci. Infatti, come

dimostrato da Lynch¹², questi farmaci determinano una risposta importante e duratura nei soggetti che risultano positivi a tali mutazioni. Per queste ragioni sono in corso studi in cui questi test di genetica molecolare vengono applicati in modo routinario per lo screening preliminare dei pazienti da sottoporre a questo tipo di trattamento, in modo da identificare i soggetti maggiormente responsivi ed incrementare sensibilmente i tassi di risposta.

Conclusioni

Gli inibitori delle tirosinchinasi associate all'EGFR sono farmaci biologici che sicuramente hanno dimostrato un ruolo nel trattamento del NSCLC in fase avanzata o metastatica, soprattutto in determinati sottogruppi di pazienti nei quali si registra la maggiore efficacia in termini di risposte obiettive. Inoltre, il buon profilo di tossicità e la via di somministrazione orale, rendono queste molecole di facile impiego nelle popolazioni di pazienti 'fragili': anziani, soggetti con ridotto PS e con importanti copatologie associate, per i quali non sarebbe proponibile un trattamento chemioterapico. Lo sforzo che sarà sempre più importante effettuare è quello di selezionare i pazienti che maggiormente beneficranno di tale terapia, introducendo sempre più frequentemente la genetica e la biologia molecolare nella pratica clinica e nella scelta del piano di trattamento più appropriato per il singolo paziente. **TiM**

Bibliografia

1. Peto R, Chen ZM, Boreham J. Tobacco-the growing epidemic. *Nat Med* 1999; 5:15.
2. Fry WA, Mench HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer* 1996; 77:1947-1955.
3. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, *et al*. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer Guidelines: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22:330-353.
4. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al*. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237-2246.
5. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al*. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2149-2158.
6. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, *et al*. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22:777-784.
7. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, *et al*. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22:785-794.
8. Thatcher N, Chang A, Parikh P, *et al*. ISEL: a phase III survival study comparing gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC, in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received one or two prior chemotherapy regimens. *Lung Cancer* 2005; 49 (Suppl 2):4.
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in

- solid tumors. *J. Natl. Cancer Inst* 2000; 92:205-216.
10. **National Cancer Institute.** Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria manual. Common toxicity criteria. Version 2.0. http://ctep.cancer.gov/forms/CTCManual_v4_10-4-99.pdf
 11. **Duillart Y.J, Kim E.S, Hirsh V, et al.** Phase III, randomized, open label, parallel-group of oral gefitinib (IRESSA) versus intravenous docetaxel in patients with locally advanced or metastatic nonsmallcell lung cancer who have previously received platinum-based chemotherapy (INTEREST). *Eur J Cancer Abstract Book* 2007; 5:2.
 12. **Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.** Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350:2129-2139.