Gefitinib o carboplatino-paclitaxel nell’adenocarcinoma polmonare

Data 29 luglio 2010
Categoria oncologia

La terapia con gefitinib rispetto al carboplatino-paclitaxel prolunga la sopravvivenza libera da progressione di malattia, aumenta la percentuale di risposta obiettiva e migliora la qualità di vita in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule clinicamente selezionati.

Gli inibitori della tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) si sono dimostrati clinicamente efficaci in seconda o terza linea nel tumore polmonare avanzato non a piccole cellule. L’efficacia maggiore è stata rilevata nelle donne, in pazienti con adenocarcinoma, nei non fumatori e nei soggetti di origine asiatica. In queste popolazioni vi è un’incidenza maggiore di mutazioni somatiche a carico del gene EGFR che codifica per la tirosin chinasi.

In questo studio, gefitinib (*) è stato confrontato a carboplatino + paclitaxel, come prima linea di trattamento in pazienti asiatici non fumatori o ex fumatori leggeri, affetti da adenocarcinoma del polmone in termini di efficacia, sicurezza e profilo di eventi avversi.

L’end point dello studio **IPASS (Iressa Pan-Asia Study)** , di fase III, multicentrico, in aperto, a gruppi paralleli, era la sopravvivenza libera da progressione di malattia. Gli end point secondari comprendevano la sopravvivenza totale, il tasso di risposta obiettiva, la qualità della vita, la riduzione dei sintomi, la sicurezza e gli eventi avversi.
I criteri di inclusione erano: età ≥18 anni, conferma istologica o citologica di cancro polmonare non a piccole cellule stadio IIIB o IV con caratteristiche istologiche di adenocarcinoma (incluso carcinoma broncoalveolare), non fumatori o ex-fumatori di modesta entità; nessuna pregressa chemioterapia, terapia biologica o immunologica.

I pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere gefitinib per os 250 mg/die o paclitaxel ev 200 mg/m2 superficie corporea (somministrato in 3 ore, il primo giorno del ciclo) immediatamente seguito da carboplatino ev (alla dose calcolata per produrre una AUC di 5,0 o 6,0 mg/ml/min, somministrato in 15-60 minuti) in cicli di 1 volta ogni 3 settimane per 6 cicli.

Il trattamento è continuato fino alla progressione del tumore, allo sviluppo di effetti tossici non accettabili, alla richiesta da parte del paziente o del medico di interrompere il trattamento, fino ad eventuali gravi non conformità con il protocollo o fino al completamento di sei cicli di terapia.

Ai pazienti del gruppo gefitinib in cui si è evidenziata progressione tumorale è stata offerta la possibilità di passare al trattamento con carboplatino-paclitaxel o, se i pazienti rifiutavano oppure non erano ritenuti buoni candidati per tale trattamento, avevano la possibilità di ricevere un altro trattamento a discrezione del medico. Anche tra i pazienti in terapia con carboplatino-paclitaxel, un’ulteriore terapia dopo la progressione del tumore era a discrezione del medico.

La sopravvivenza libera da progressione è stata valutata dalla data di randomizzazione fino al più precoce segno di progressione di malattia secondo il “Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (RECIST) o morte per qualsiasi causa.

La sopravvivenza globale è stata valutata a partire dalla data di randomizzazione fino alla morte per qualsiasi causa. La risposta tumorale è stata valutata ogni 6 settimane fino a progressione della malattia. La qualità di vita è stata valutata mediante il “Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung (FACT–L) questionnaire” (da 0 a 136, con i punteggi più alti a indicare migliore qualità di vita) e il Trial Outcome Index (TOI, che è la somma del benessere fisico, funzionale, e del punteggio della sottoscala del FACT-L “lung-cancer subscale” ; da 0 a 84, con i punteggi più alti che indicano una migliore qualità di vita). Infine i sintomi sono stati valutati con la “lung-cancer subscale”(da 0 a 28, i punteggi più alti indicano meno sintomi).

Il questionario FACT-L è stato somministrato alla randomizzazione, alla settimana 1, ogni 3 settimane fino al giorno 127, ogni 6 settimane dal giorno 128 fino alla progressione di malattia e all’interruzione del farmaco in studio.
Miglioramento clinicamente rilevante è stato definito come un miglioramento ≥ 6 punti al FACT-L e TOI; o un miglioramento ≥ 2 punti alla LCS, con il punteggio più elevato mantenuto per almeno 21 giorni.

Da marzo 2006 a ottobre 2007, sono stati arruolati 1217 pazienti da 87 centri in Asia. I due gruppi erano ben equilibrati rispetto alle caratteristiche demografiche e di base. La durata media del trattamento è stata di 6,4 mesi (mediana 5.6) per il gefitinib e 3,4 mesi (mediana 4.1) per carboplatino+paclitaxel.

Il numero medio di cicli di trattamento nel gruppo carboplatino-paclitaxel è stato 6. Alla data di cut-off per la raccolta dei dati (aprile 2008), 24,5% dei pazienti del gruppo gefitinib continuavano a ricevere il trattamento in studio; tutti i pazienti nel gruppo carboplatino+paclitaxel avevano sospeso i farmaci.
Dopo l'interruzione del trattamento assegnato il 38,9% dei pazienti nel gruppo gefitinib ha ricevuto carboplatino-paclitaxel; il 39,5% dei pazienti nel gruppo carboplatino-paclitaxel ha ricevuto un inibitore della

tirosin-chinasi di EGFR; il 10,5% dei pazienti nel gruppo gefitinib e il 14,0% di quelli carboplatino-paclitaxel hanno ricevuto altri trattamenti antineoplastici.

Il periodo medio di follow-up per l'analisi di sopravvivenza libera da progressione è stato 5,6 mesi.

La mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata 5,7 mesi nel gruppo gefitinib e 5,8 mesi nel carboplatino-paclitaxel.

Il tasso di sopravvivenza libera da progressione nei 12 mesi è stato 24,9% nel gruppo gefitinib e 6,7% nel gruppo carboplatino+paclitaxel; un totale di 950 pazienti hanno avuto progressione della malattia.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario della non inferiorità ed ha prospettato una superiorità di gefitinib rispetto al carboplatino-paclitaxel per la sopravvivenza libera da progressione di malattia (HR di progressione o morte 0.74; 95%, CI 0,65-0,85, p<0.001).

La probabilità di libertà da progressione di malattia si è rivelata maggiore nei pazienti in terapia con carboplatino-paclitaxel nei primi 6 mesi e con gefitinib nei 16 mesi successivi.

I dati sulle mutazioni dell'EGFR erano disponibili per 437 pazienti (35,9%) di cui 261 (59,7%) sono risultati positivi per unamutazione.

La relazione tra il trattamento e la mutazione di EGFR è stata significativa in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia (p <0.001), risultando significativamente maggiore nei pazienti in terapia con gefitinib rispetto a quelli in terapia con carboplatino-paclitaxel nel sottogruppo positivo per la mutazione di EGFR (HR 0,48; 0,36-0,64; p <0,001) e significativamente minore nel sottogruppo negativo per la mutazione.

Il tasso di risposta obiettiva nella popolazione generale è stato significativamente maggiore con gefitinib rispetto a carboplatino-paclitaxel (43% vs 32,2%; OR=1,59, IC 95%, 1,25-2,01; p <0,001) e numericamente o statisticamente maggiore con gefitinib in tutti i sottogruppi.

Il tasso di risposta obiettiva nel sottogruppo mutazione-positivo è stato 71,2% con gefitinib versus 47,3% con carboplatino-paclitaxel (p<0,001) e nel sottogruppo negativo per la mutazione è stato 1,1% (un paziente) versus 23,5%, rispettivamente per il gruppo gefitinb vs carboplatino-paclitaxel (p=0,001).

La sopravvivenza globale in questa analisi precoce (450 pazienti morti, con follow-up in corso) era simile tra i due gruppi nella popolazione generale (HR per la mortalità nel gruppo gefitinib 0,91, IC 95%, 0,76-1.10).

La sopravvivenza mediana è stata 18,6 mesi tra i pazienti trattati con gefitinib e 17,3 mesi tra i pazienti trattati con carboplatino-paclitaxel.

Un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo gefitinib rispetto al gruppo carboplatino-paclitaxel ha avuto un miglioramento clinicamente rilevante in termini di qualità di vita al questionario FACT-L (OR 1,34, 1,06-1,69; p=0.01) e al punteggio TOI (OR 1.78; 1,40-2,26; p <0,001); i tassi di riduzione dei sintomi, valutata sulla base dei punteggi LCS, erano simili tra i pazienti dei due gruppi.

Gefitinib, rispetto al carboplatino-paclitaxel era associato ad un tasso inferiore di eventi avversi di grado 3 o 4 (28,7% vs 61,0%), di abbandoni della terapia per eventi avversi (6,9% vs 13,6%) e di aggiustamenti delle dosi a causa di effetti tossici (16,1% vs 35,2% per il carboplatino e 37,5% per il paclitaxel).

Eventi avversi che hanno determinato il decesso si sono verificati nel 3,8% dei pazienti trattati con gefitinib e nel 2,7% dei pazienti trattati con carboplatino+paclitaxel; eventi avversi gravi si sono verificati rispettivamente nel 16,3% e 15,6%; e eventi avversi gravi che hanno portato al ricovero nel 13,8% e 13,1% rispettivamente. L'incidenza di rash o di acne, diarrea, aumento delle transaminasi era significativamente più alta con gefitinib rispetto a carboplatino-paclitaxel; mentre quella di effetti neurotossici, nausea e vomito, ed effetti tossici ematologici è risultata significativamente superiore con carboplatino-paclitaxel. Malattie polmonari interstiziali (per esempio sindrome acuta da distress respiratorio, malattia polmonare interstiziale, polmonite) si sono verificate in 16 pazienti trattati con gefitinib (2,6%), 3 dei quali sono morti e in 8 pazienti trattati con carboplatino-paclitaxel (1,4%), uno dei quali è deceduto.

La terapia con gefitinib rispetto al carboplatino-paclitaxel prolunga la sopravvivenza libera da progressione di malattia, aumenta la percentuale di risposta obiettiva e migliora la qualità di vita in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule clinicamente selezionati.
La presenza di una mutazione di EGFR si è dimostrata un importante fattore prognostico predittivo di sopravvivenza libera da progressione di malattia e di risposta obiettiva al trattamento con gefitinib. Tutto ciò indica che i pazienti in cui si identifica una mutazione di EGFR possono beneficiare maggiormente della terapia in prima linea con gefitinib.

(*) *Approvato in Italia, con provvedimento pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 27-05-2010, nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK. Farmaco sottoposto a monitoraggio AIFA. Il farmaco è stato autorizzato a livello europeo. In USA, a causa della mancata efficacia come III linea nel NSCLC, gefitinib è sottoposto ad un piano di gestione del rischio che limita l'accesso al farmaco ai nuovi pazienti solo nel corso di sperimentazioni cliniche* (FDA Public Health Advisory, June 172005).

Conflitto di interesse

Lo studio è stato in parte finanziato da AstraZeneca. Gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Dottoressa Laura Franceschini

Riferimento bibliografico

Mok TS et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.N Engl J Med 2009; 31: 947–57.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]