

Valutazione critica in merito allo studio di fase III (Sandler A, Johnson DH, NEJM 2006) in cui si confronta l'efficacia del Bevacizumab quando associato a trattamento chemioterapico standard di I linea con Carboplatino e Taxolo verso la stessa combinazione da sola.

L'angiogenesi:

L'angiogenesi è uno dei principali meccanismi implicati nella proliferazione cellulare sia a livello dei tessuti sani che di quelli tumorali dove è solitamente iperespressa. Sembrerebbe infatti che proliferazione (cioè moltiplicazione) e metastatizzazione (cioè disseminazione a distanza delle cellule) tumorale siano correlati all'iperattività del VEGF (vascular endothelial growth factor = fattore di crescita endoteliale). Il VEGF è solo uno dei tanti fattori implicati nell'angiogenesi ed esistono teoricamente molti meccanismi ed alcune molecole in grado di inibirlo.

Premesse sul Bevacizumab:

Il Bevacizumab (Avastin, Roche) è un anticorpo monoclonale (piccola molecola molto selettiva) diretto contro il VEGF (vascular endothelial growth factor) la cui efficacia è stata testata in diversi tumori solidi.

Uno studio di fase II* che confrontava il profilo di efficacia di Bevacizumab alla dose di 7,5 mg/Kg vs 15 mg/Kg endovena (ev) ogni 3 settimane, ha evidenziato che una più alta dose di farmaco si associava ad una più lunga sopravvivenza ma presentava una maggiore tossicità (dei 66 pazienti sottoposti a tale terapia in 6 casi si verificarono manifestazioni emorragiche, di cui 4 furono fatali). Si è inoltre osservata una maggiore tossicità nei pazienti con carcinoma polmonare squamoso.

Nello studio di fase III** si è pertanto deciso di optare per una dose più bassa di farmaco e di escludere i carcinomi ad istotipo squamoso.

*Studio di fase II: studio in cui si valutano: 1) l'efficacia del farmaco sperimentale; 2) profilo di tossicità; 3) dose ottimale di farmaco, su un campione di pazienti più limitato rispetto agli studi di fase III.

**Studio di fase III: studio in cui il farmaco sperimentale viene confrontato con placebo o con la "miglior terapia" in termini di maggiore efficacia, su campione di pazienti in genere molto più esteso.

Descrizione studio clinico:

nell'articolo vengono esposti i risultati di uno studio clinico di fase III randomizzato in cui sono stati arruolati 878 pazienti dal luglio 2001 all'aprile del 2004, affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato (non candidabili a Radioterapia in quanto con presenza di versamento pleurico) e/o metastatico. Per essere incluso nello studio il paziente doveva presentarsi in buone condizioni generali (performance status=PS) e conservata funzione d'organo (ossia con esami ematochimici nella norma). Non erano ammessi nello studio i pazienti con carcinoma squamoso, con metastasi cerebrali o con storia clinica di episodi emorragici e/o in terapia con farmaci anticoagulanti (come per esempio CardioASA, TAO...).

L'obiettivo primario dello studio era la valutazione della sopravvivenza (overall survival - OS), quello secondario la valutazione della progressione di malattia dal momento della diagnosi iniziale (PFS = Progression free survival).

Conclusioni:

Dallo studio è emerso che l'associazione di Bevacizumab con trattamento chemioterapico è in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza e l'intervallo di tempo libero da progressione di malattia. Questo beneficio è probabilmente imputabile alla capacità del Bevacizumab di "disorganizzare" la

formazione di nuovi vasi all'interno delle lesioni tumorali oltre che di migliorare il trasporto e quindi l'efficacia del chemioterapico al tumore.

Il profilo di tossicità di questo farmaco peraltro da considerarsi con attenzione.

Nello studio venivano infatti riportati, quali possibili effetti collaterali: la neutropenia febbrile (significativo abbassamento dei globuli bianchi associato a febbre), la cefalea, l'ipertensione, proteinuria (presenza di proteine nelle urine). Pur considerando il beneficio derivante dall'associazione di bevacizumab alla chemioterapia, tale trattamento non è prescrivibile a tutti i pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule. Come per tutte le terapie a bersaglio molecolare, anche in questo caso un'accurata selezione della popolazione e della patologia da trattare, conduce a ottimi risultati a fronte di un discreto profilo di tollerabilità, mentre l'utilizzo non attento e indiscriminato, di queste molecole può portare a far emergere i soli effetti collaterali e non la loro potenziale efficacia.

Dr.ssa M. Longo