

Traduzione italiana.

Documento tratto da: [MEDSCAPE CME](#)

Histologic Considerations in Selecting Therapy for NSCLC: An Expert Interview With Dr. Chandra P. Belani

Nota dell'editore

Nell'aprile 2008, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato l'uso del *pemetrexed* in associazione al *cisplatino* per la terapia di prima linea nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ad istologia non squamosa. L'approvazione del farmaco è fondata sui risultati di uno studio randomizzato che ha dimostrato un significativo miglioramento in termini di sopravvivenza complessiva (OS) nei pazienti con tale istologia.[1] Questo studio (unitamente ad altri studi minori con l'impiego dello stesso farmaco) ha sottolineato l'importanza dell'istotipo nell'impostazione terapeutica dei pazienti affetti da tumore polmonare.

In una intervista rilasciata a Medscape, Chandra P. Belani, MD e Miriam Beckner Professore di Medicina presso il Penn State Milton S. Hershey Medical Center e Direttore aggiunto del Penn State Cancer Institute in Hershey, Pennsylvania, hanno esaminato i dati relativi a questi studi ed offerto alcuni spunti di riflessione sull'effetto che questi potrebbero avere in futuro nella terapia dei pazienti affetti da NSCLC.

Medscape: I dati relativi a questi studi clinici hanno dimostrato un significativo miglioramento in termini di sopravvivenza complessiva nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa trattati con *pemetrexed*.

Chandra P. Belani, MD: Lo studio randomizzato di prima linea è stato disegnato come uno studio di non inferiorità, volto a confrontare l'associazione *cisplatino/pemetrexed* con *cisplatino/gemcitabina*.

1.725 pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB o IV, non sottoposti a precedente trattamento chemioterapico, sono stati randomizzati a ricevere la combinazione di *pemetrexed* alla dose di 500 mg/m² e *cisplatino* alla dose di 75 mg/m² al giorno 1 ogni 21 giorni vs la combinazione di *gemcitabina* alla dose di 1250 mg/m² ai giorni 1 e 8 e *cisplatino* alla dose di 75 mg/m² al giorno 1 ogni 21 giorni, per un massimo di 6 cicli di chemioterapia. I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto adeguata supplementazione vitaminica con acido folico e vitamina B12, profilassi steroidea con desametasone e una adeguata terapia di supporto durante tutto il trattamento.

Obiettivo primario di questo studio era la sopravvivenza complessiva (OS). L'analisi di non inferiorità prevedeva che i pazienti randomizzati a *pemetrexed/cisplatino* manifestassero una sopravvivenza mediana pari almeno all'85% di quella dei pazienti randomizzati a *gemcitabina/cisplatino*.

L'analisi per sottogruppi comprendeva fumatori vs non fumatori e un'analisi delle specifiche categorie istologiche quali adenocarcinoma, carcinoma a cellule squamose, carcinoma a grandi cellule e carcinoma polmonare non a piccole cellule non altrimenti specificato (NOS).

Nei pazienti in studio si è osservata una non inferiorità della combinazione contenente *pemetrexed* a dimostrazione del fatto che tale associazione è da considerarsi efficace almeno quanto quella contenente *gemcitabina*. Inoltre, l'analisi per sottogruppi ha evidenziato come i pazienti trattati con

pemetrexed e affetti da carcinoma polmonare ad istologia non-squamosa abbiano un significativo vantaggio in termini di OS.

Questi risultati hanno generato diverse ipotesi, soprattutto se si considera che l'associazione tra la biologia del tumore polmonare e la risposta al *pemetrexed* non ci è ancora del tutto nota. Una possibilità è che i pazienti con elevata espressione del gene della timidilato sintetasi (TS), come sono effettivamente quelli con carcinoma a cellule squamose, siano meno sensibili al *pemetrexed*. [3] L'analisi prospettica dei campioni di tessuto per TS è tuttavia necessaria per fornire prove definitive.

Un altro studio ha valutato l'uso del *pemetrexed* come terapia di mantenimento nei pazienti affetti da NSCL in stadio IIIB o IV con malattia stabile dopo almeno 4 cicli di chemioterapia a base di un derivato del platino. [2] 663 pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 2:1 a ricevere *pemetrexed* alla dose di 500 mg/m² o placebo al giorno 1 ogni 21 giorni. I pazienti di entrambi i gruppi di studio hanno ricevuto una adeguata supplementazione vitaminica con acido folico e vitamina B12 e profilassi steroidea con desametasone. L'obiettivo primario era il tempo libero da progressione di malattia (PFS), con una analisi di efficacia per sottotipo istologico.

In questo studio si è osservato un significativo miglioramento del PFS, nei pazienti randomizzati a *pemetrexed*. Anche in questo studio se si analizzano i pazienti affetti da NSCLC a cellule squamose, il vantaggio derivante dal trattamento di un mantenimento con *pemetrexed* è inferiore.

L'analisi retrospettiva di un altro studio che valutava l'impiego di *pemetrexed* vs *docetaxel* in seconda linea [4] ha evidenziato inoltre l'enorme beneficio relativo all'uso di *pemetrexed* in pazienti con adenocarcinoma polmonare. [5]

Medscape: Quanto questi risultati possono cambiare il modo di trattare i pazienti affetti da NSCLC?

Dr Belani: Il vantaggio dimostrato dall'uso di *pemetrexed* nella terapia di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule rappresenta un importante cambiamento nell'approccio terapeutico, se si considera che in passato non era stata riscontrata l'attività di alcun agente nella fase di mantenimento. Essendo il *pemetrexed* somministrabile per un periodo prolungato senza dare segni di tossicità cumulativa, questo potrebbe trasformare la malattia in una condizione di "cronicità".

Medscape: Quanto la conoscenza dei diversi "istotipi" di NSCLC ha modificato il modo di trattare i pazienti?

Dr Belani: Fino ad ora si consideravano essenzialmente due grossi gruppi di patologie nel prendere una decisione terapeutica: il tumore polmonare a piccole cellule e il tumore non a piccole cellule. Ora sappiamo che, nell'ambito dei tumori polmonari non a piccole cellule i vari istotipi possono beneficiare in maniera diversa dei diversi trattamenti.

Per esempio i pazienti con carcinoma a cellule squamose non vengono trattati con bevacizumab. [6] Allo stesso modo, gli studi con *pemetrexed* giustificano la divisione tra istologia squamosa vs istologia di diverso tipo.

E' vero che dobbiamo ancora scoprire le basi biologiche di tale divisione e di sicuro non è sufficiente fare riferimento solo all'istologia tumorale, ma clinicamente, tali risultati hanno una certa rilevanza.

Medscape: Sulla base di quanto finora discusso diventa quindi indispensabile ridurre il più possibile il numero delle diagnosi di “NOS”?

Dr Belani: La definizione istologica NOS può variare da istituto a istituto. Può andare da un minimo di 3%-5% in un istituto ad un massimo di 15%-20% in un altro. A questo punto, poiché ci si muove verso terapie sempre più personalizzate, credo sia importante cercare di ottenere più informazioni possibili dai patologi e non accontentarsi di un generico "non altrimenti specificato" e questo può avvenire se esiste collaborazione e multidisciplinarietà nell'affrontare questa malattia.

REFERENCES:

1. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551. [Abstract](#)
2. Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: a phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2008;26:426s. Abstract 8011.
3. Sigmond J, Backus HH, Wouters D, et al. Induction of resistance to the multitargeted antifolate pemetrexed (ALIMTA) in WiDr human colon cancer cells is associated with thymidylate synthase overexpression. *Biochem Pharmacol.* 2003;66:431-438. [Abstract](#)
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589-1597. [Abstract](#)
5. Peterson P, Park K, et al. Is pemetrexed more effective in patients with non-squamous histology. A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer Suppl.* 2007;5:363. Abstract P6521.
6. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-2550. [Abstract](#)