

Dati presentati alla seconda conferenza europea sul tumore del polmone che evidenziano il miglioramento della qualità della vita nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (Non-Small Cell Lung Cancer - NSCLC) con mutazione EGFR positiva e trattati con IRESSA (Gefitinib) versus trattamento chemioterapico con una doppietta standard.

Dal 28 aprile al 1 maggio 2010 si è svolta a Ginevra la seconda conferenza europea sul tumore del polmone organizzata da ESMO (European Society for Medical Oncology) e IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer). In questa occasione sono stati ripresentati i risultati dello studio IPASS uno studio di fase III che mette a confronto IRESSA e la doppietta chemioterapica carboplatino/paclitaxel come trattamento di prima linea in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato¹ (nello studio sono stati arruolati 1217 pazienti e lo studio è stato condotto in Asia).

Nello studio sono stati trattati più di mille pazienti affetti da adenocarcinoma, non fumatori o ex-blandi fumatori. In tutti i pazienti è stata dimostrata una superiorità di IRESSA rispetto al trattamento standard. Il dato peraltro più solido e decisamente degno di nota è quello nel sottogruppo di pazienti positivi per la mutazione di EGFR². In questo sottogruppo infatti emerge la superiorità di IRESSA rispetto alla chemioterapia standard sia in termini di qualità della vita (valutata secondo il modello Function Assessment of Cancer Therapy – Lung/FACT-L), che in termini di progression-free survival. Le percentuali di miglioramento dei sintomi nel braccio trattato con IRESSA *versus* paclitaxel/carboplatino erano rispettivamente del 70% *versus* il 45%. Con IRESSA, già dopo 8 giorni di trattamento sono stati rilevati dei miglioramenti sia in termini di qualità della vita, sia di sintomi correlati alla patologia neoplastica di base (76% *versus* 54% della doppietta chemioterapica).

I benefici osservati nei pazienti con mutazione positiva per EGFR, supportano l'efficacia di IRESSA in termini di progression free survival (sopravvivenza libera da progressione) e objective response rate (tasso di risposta obiettiva). Nei pazienti negativi per la mutazione, il miglioramento della qualità della vita e dei sintomi sono invece più significativi se trattati con la doppietta chemioterapica, rispetto a quelli trattati con IRESSA.

Il Dottor Sumitra Thongprasert dal Chiang Mai Hospital in Thailandia, presentando questi dati ha affermato: “la qualità della vita è un elemento che qualunque medico prende in considerazione nella scelta del trattamento. Questi risultati hanno dimostrato che esiste un'alternativa nel trattamento di pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule con mutazione positiva per EGFR, che apporta dei benefici alla qualità della vita rispetto a quelli derivanti dalla chemioterapia standard somministrata per via endovenosa”.

Alison Armour, Medical Science Director per AstraZeneca, ha affermato: “questi dati sottolineano l'importanza di determinare lo stato mutazionale per EGFR in tutti i pazienti. Abbiamo osservato dei miglioramenti in termini di progression free survival che si possono ottenere grazie all'uso di IRESSA in

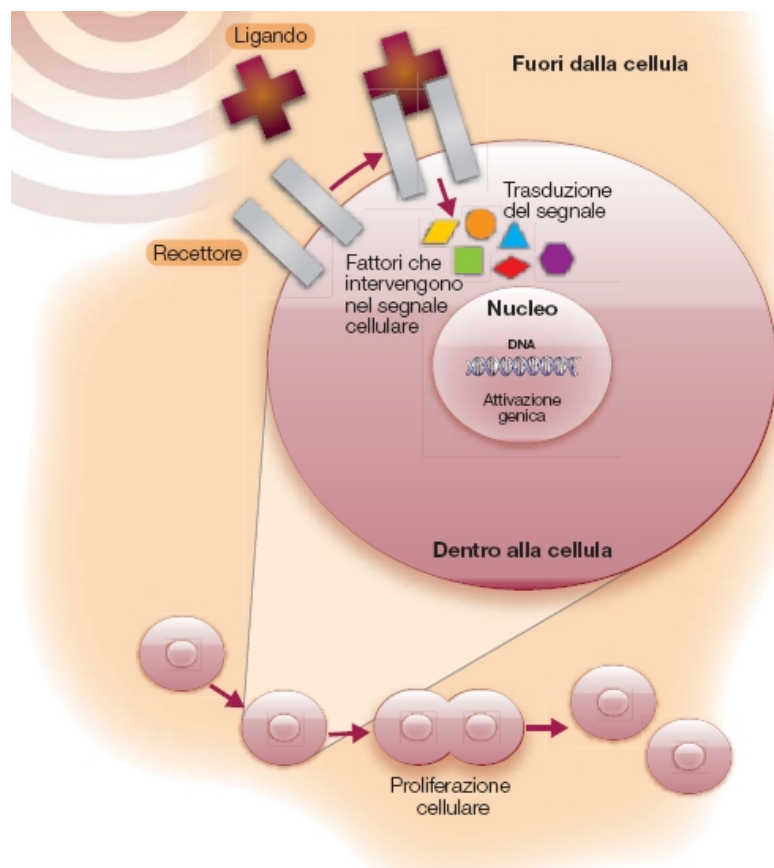
prima linea in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato con mutazione positiva per EGFR. I risultati presentati sono avvalorati da significativi miglioramenti in termini di qualità della vita e di sintomi correlati al tumore polmonare, pertanto IRESSA rappresenta un'alternativa importante nel trattamento in prima linea di pazienti positivi per EGFR”.

IRESSA è stata approvata nel luglio 2009 per il trattamento, in Europa, di pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato con mutazione per l'EGFR positiva. In Italia il farmaco sarà disponibile in questo sottogruppo di pazienti nei prossimi mesi.

Fattore di crescita epidermoidale (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR).

Il fattore di crescita epidermoidale (EGF) e il suo recettore (EGFR) sono stati identificati come fattori chiave nel processo di crescita cellulare e di proliferazione per cellule normali e cancerose. La mutazione attivante l'EGFR all'interno di una cellula cancerosa è importante nel promuovere la crescita tumorale, bloccando l'apoptosi (la morte programmata della cellula), aumentando la produzione di fattori angiogenetici e facilitando i processi di metastasi. Gefitinib (IRESSA) è una piccola molecola che inibisce selettivamente la tirosin chinasi del fattore di crescita epidermoidale ed è un trattamento efficace nei pazienti con tumori che esprimano mutazioni attivanti il dominio della tirosin chinasi dell'EGFR indipendentemente dalla linea di terapia.

PROLIFERAZIONE CELLULARE



Il tumore polmonare non a piccole cellule rappresenta l'85% di tutti i tumori polmonari³. In Europa circa il 10-15% dei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule risultano positivi alla ricerca mutazionale per EGFR, mentre in Asia la positività è pari a il 30-35%^{4,5,6,7,8}.

La somministrazione del farmaco è pari a 250 mg/al giorno per via orale.

Il Gefitinib inibisce i segnali all'interno delle cellule neoplastiche, bloccando una serie di reazioni chimiche che sono alla base della crescita e riproduzione delle cellule. Si definisce anche inibitore della traduzione del segnale. Il Gefitinib, dunque, è potenzialmente in grado di arrestare la crescita delle cellule.

I più comuni effetti collaterali del farmaco sono la diarrea e il rash cutaneo lieve o moderato.

Ad oggi, il numero di pazienti che hanno assunto Gefitinib è di circa 300.000.

- ¹ Thongprasert S et al. Quality of life in a randomised Phase III first-line study of gefitinib vs. carboplatin/paclitaxel in clinically selected Asian patients with advanced non small cell lung cancer (IPASS). Presented at IASLC-ESMO meeting, April 2010.
- ² Mok T et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009 361: 947-957.
- ³ Molina J et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; 83: 584-594.
- ⁴ Cortes-Funes H et al. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 1081-1086.
- ⁵ Rosell R et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009 361: 958-967.
- ⁶ IRESSA summary of product characteristics (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/iressa/iressa.htm>).
- ⁷ Tokumo M et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1167-1173.
- ⁸ Yoshida K et al. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 22-28.