

REPORT ASCO 2014

a cura di **Giovenzio Genestreti (BO)**



TIMO

Thomas et al. [abstract 7525] ha testato sunitinib in 24 pazienti con timoma o carcinoma timico già pretrattati con regimi contenenti platino. Il trattamento è stato discretamente tollerato se non per effetti collaterali di grado 3-4 rappresentati principalmente da linfopenia e piastrinopenia, mucosite ed astenia. Interessanti i dati di attività con le 6 risposte parziali riportate e le 15 stabilità di malattia con una possibile correlazione predittiva positiva dello stato non mutato di KIT.

Besse et al. [abstract 7526] ha testato miliciclib (PHA-848125AC), un inibitore di kinasi ciclino dipendenti dalla famiglia Src, in 43 pazienti con carcinoma timico o timoma B3 già pretrattati. Modesta la tossicità di grado 3-4 ematologica (rappresentata da neutropenia) e non ematologica (nausea/vomito, disidratazione con alterazioni elettrolitiche, tossicità epatica, fasciti plantari) registrate in circa 8% dei pazienti. Dai dati preliminari, si è registrata una risposta con un PFS > 3 mesi in 14 pazienti.

Zucali et al. [abstract 7527] ha trattato con everolimus 35 pazienti con timoma o carcinoma timico pretrattati. Effetti collaterali di rilievo sono stati riportati in 7 pazienti, di cui 3 hanno sospeso definitivamente il trattamento. Interessanti comunque i dati di attività con una risposta completa, 3 risposte parziali e 21 stabilità di malattia, che senz'altro fungono da stimolo per ulteriori trials di conferma con un maggior numero di casi.

Bournera et al. [abstract 7528] ha preso in analisi 31 pazienti con tumori del timo (timoma e carcinoma timico) già trattati con chemioterapia di I^a linea, nei quali si testava la combinazione di Capecitabina e Gemcitabina. Il trattamento è stato nel complesso ben tollerato con neutropenia G3 in 8 pazienti, riportando 3 risposte complete e 9 parziali. Il PFS è stato di 11 e 6 mesi per i pazienti con timoma e carcinoma timico rispettivamente, con una OS mediana di 16 mesi.

MESOTELIOMA

Szlosarek et al. [abstract 7507] ha condotto uno studio randomizzato di fase II che prevedeva una fase di screening dove riconoscere i casi con un deficit di argininsuccinato sintetasi 1 (ASS-1 deficit), sensibili a privazione di arginina. Di 214 casi di mesotelioma pleurico, sono stati riconosciuti e randomizzati 68 tra terapia di supporto da sola o in combinazione con ADI-PEG20. Il trattamento è stato nel complesso discretamente tollerato anche se bisogna segnalare episodi di neutropenia, piastrinopenia, astenia e reazione anafilattica in circa 10% dei casi. Non sono state registrate risposte ma solo stabilità di malattia che hanno prodotto un vantaggio in termini di PFS ma non in OS a favore del braccio sperimentale rispetto al controllo. Gli autori concludono il lavoro auspicando che il farmaco venga testato in associazione ai trattamenti standard del mesotelioma pleurico.

Fennell et al. [abstract TPS 7611] in uno studio randomizzato di fase II ha testato defactinib, un inibitore orale di FAK, come terapia di mantenimento fino a progressione o intolleranza in pazienti affetti da mesotelioma precedentemente trattati con platino/pemetrexed in risposta o stabilità di malattia. Ad oggi sono stati attivati 28 centri in 8 nazioni per l'arruolamento, tuttora in corso.

Calabrò et al. [abstract 7531] ha analizzato in uno studio di fase II tremelimumab, un anticorpo monoclonale specifico per linfociti citotossici contro antigene 4, come seconda linea in pazienti con mesotelioma precedentemente trattati con regimi contenenti platino. Nel complesso 29 pazienti sono stati arruolati: il trattamento è stato ben tollerato con modesti effetti collaterali (gastrointestinali, cutanei, febbre), producendo 4 risposte parziali e 11 stabilità di malattia. Nel complesso l'OS mediana è stata di 11 mesi circa.

Maio et al. [abstract TPS 7609] in uno studio di fase II randomizzato sta testando la stessa molecola come seconda o terza linea in pazienti con mesotelioma pleurico o peritoneale pretrattati. L'arruolamento è in corso ed a oggi sono stati arruolati circa 30 pazienti.

Berneman et al. [abstract 7583] ha selezionato 10 pazienti con mesotelioma pleurico arruolandoli in uno studio di fase I/II che prevedeva la vaccinazione con cellule dendritiche CD 14+ precedentemente isolate e successivamente re-inoculate nel paziente per mediare una risposta immunitaria contro WT-1. Ad eccezione di reazioni in sede di inoculo del farmaco di grado modesto, non si sono registrati effetti collaterali di rilievo. Interessanti i dati preliminari di attività: ad un follow-up mediano di circa 23 mesi, 6 pazienti erano vivi di cui in 4 non era stato ancora raggiunto la mediana di sopravvivenza.

Hassan et al. [abstract 7532] ha testato la combinazione di chemioterapia standard nel mesotelioma associata a vaccino-terapia con CRS-207, un vaccino che media una risposta immunitaria contro antigene mesotelina simile. Ad eccezione di modesti e transitori effetti collaterali tipici di vaccinoterapie, il trattamento è stato ben tollerato. Di 15 pazienti arruolati, sono state registrate 9 risposte parziali e 4 stabilità di malattia, rendendo interessante per successivi studi confirmatori la combinazione di questo farmaco con la chemioterapia nel mesotelioma pleurico.

Gregorc et al. [abstract 7584] analizzando i dati di sopravvivenza di pazienti arruolati in studi clinici, ha riconosciuto come un intervallo libero da progressione di malattia inferiore a 4.6 mesi dopo il completamento di una prima linea di trattamento, fosse un fattore prognostico negativo in pazienti con mesotelioma pleurico. Altri fattori prognostici riconosciuti sono: il sesso maschile, il performance status, l'istologia non epitelioide, ECOG score > 1.27, ratio neutrofili/linfociti > 4. Inoltre un intervallo libero da progressione di malattia inferiore a 4.6 mesi era correlato ad un modesto tasso di controllo di malattia ed a un modesto PFS in seconda linea.

Zauderer et al. [abstract 7581] ha testato in uno studio di fase II IMRT panpleurica in pazienti con mesotelioma pleurico trattati con platino/pemetrexed. La schedula di trattamento era basata sull'erogazione di 50.4 Gy suddivisi in 28 frazioni. Sono stati arruolati 39 pazienti di cui 23 valutabili per la tossicità (end-point primario) analizzata anche con test del DLCO. Non sono stati registrate tossicità importanti nei 21 pazienti che hanno terminato il trattamento.

SMALL CELL LUNG CANCER

Pujol et al. [abstract 7505] riporta i dati di uno studio di fase II-III randomizzato dove pazienti con SCLC dopo due cicli di platino/VP-16 venivano randomizzati tra il proseguire la terapia in atto o associare al trattamento chemioterapico il bevacizumab. Non sono state riconosciute differenze sia in termini di tassi di risposta che in termini di PFS e OS tra i bracci sperimentale e quello di

controllo. Pertanto gli autori concludono il lavoro che i risultati ottenuti non giustificano la prosecuzione o la programmazione di studi di fase III.

Mau-Soerensen et al. [abstract 7519] riporta i risultati di uno studio di fase III dove venivano confrontati regimi con platino associati a VP-16 o topotecan. Lo studio è stato chiuso anticipatamente per il lento arruolamento dei pazienti (in totale sono stati arruolati 281 pazienti). Nel complesso il braccio trattato con platino/VP-16 aveva un'incidenza statisticamente superiore di tossicità ematologica (leucopenia e piastrinopenia) rispetto al braccio trattato con platino/topotecan; in termini di efficacia (PFS e OS) non sono state riscontrate differenze tra i due bracci dello studio.

Cheng et al. [abstract 7595] ha riportato i risultati di uno studio di fase III dove sono stati randomizzati 234 pazienti cinesi con SCLC tra ricevere VP-16 associato a cisplatino o lobaplatino, platinoide di terza generazione. In termini di controllo di malattia e di PFS il trattamento sperimentale era uguale al trattamento standard ma con minor incidenza di tossicità renale. Non sono stati riportati al momento dati definitivi in termini di sopravvivenza.

Kawashima et al. [abstract 7521] riporta i risultati di uno studio randomizzato di fase II dove pazienti con SCLC venivano randomizzati a ricevere carboplatino associato a CPT-11 o amrubicina. Nel complesso 71 pazienti sono stati arruolati. Il trattamento contenente amrubicina ha dimostrato di essere statisticamente più efficace rispetto a quello contenente CPT-11 anche se il vantaggio era modesto (PFS 6.3 vs 5.1 mesi); il trattamento ha però prodotto un significativo aumento dell'incidenza di neutropenia compreso neutropenia febbrile, mentre sovrapponibili sono risultate altre tossicità quali anemia e piastrinopenia.

Sanborn et al. [abstract 7506] riporta i risultati di uno studio di fase II randomizzato dove pazienti con SCLC ricevevano in prima linea platino/VP-16 da solo o associato a ZD6474, un inibitore di EGFR e VEGF). Nel complesso 74 pazienti sono stati arruolati. Il trattamento sperimentale è stato caratterizzato da un aumento dell'incidenza di effetti collaterali grado 3-4 quali: anemia e neutropenia, tossicità non ematologiche non riportate. Nel complesso sono state registrate 5 morti tossiche, di cui 3 nel braccio standard (1 infarto cardiaco, 1 emorragia polmonare, 1 polmonite) e 2 nel braccio sperimentale (1 infezione, 1 insufficienza respiratoria). Il TTP è risultato sovrapponibile nei due bracci di trattamento.

Goto et al. [abstract 7504] riporta i dati di uno studio randomizzato giapponese dove pazienti con sensitive SCLC ricevevano cisplatino/VP-16/CPT-11 o topotecan come seconda linea. In circa 6 anni sono stati arruolati 180 egualmente distribuiti tra i due bracci di trattamento. Il braccio con la polichemioterapia è risultata superiore al topotecan sia in termini di PFS che OS.

Nakamura et al. [abstract 7520] riporta i risultati di uno studio simile dove pazienti con sensitive SCLC venivano randomizzati tra amrubicina e rechallenge di doppietta contenente platino. In questo studio di fase II random, sono stati arruolati 60 pazienti. Nel complesso il trattamento contenente platino è stato meglio tollerato, producendo un significativo aumento del tasso di risposta ma senza che questo si sia tradotto in un vantaggio in termini di PFS.

Saruwatari et al. [abstract 7597] ha preso in analisi 202 pazienti con SCLC trattati con chemioterapia di III^a linea. Il tasso di risposta complessivo ammontava a circa il 18% che era significativamente associato ad una risposta ottenuta dalla precedente II^a linea ed a un PFS dal termine della II^a linea > 5 mesi.

Kim et al. [abstract 7596] ha eseguito un'analisi su 1600 pazienti circa per verificare quale tra cisplatino e carboplatino fosse il farmaco più efficace in corso di trattamento concomitante a radioterapia. È emerso dallo studio come circa il 40% dei pazienti fosse stato trattato con cisplatino

ed il restante 60% con carboplatino: nessuna differenza è emersa dal punto di vista di efficacia dei due farmaci.

Genestreti et al. [abstract 7600] ha selezionato 112 pazienti con sensitive SCLC trattati con rechallenge di terapia con platino/VP-16 utilizzata in prima linea da 9 centri oncologici. L'analisi retrospettiva ha permesso di riconoscere come un cut-off superiore ai 150 giorni (intervallo dal termine della prima linea e progressione di malattia) fosse un parametro per riconoscere i pazienti recidivati a miglior prognosi e che maggiormente traggono beneficio da un rechallenge di prima linea.

Slotman et al. [7502] ha riportato i risultati di uno studio randomizzato di fase III che andava a valutare il valore aggiunto della radioterapia toracica nello SCLC-ED in risposta obbiettiva dopo una chemioterapia standard di I^a linea. Complessivamente sono stati arruolati circa 500 pazienti; non sono stati registrati effetti collaterali di rilievo dal trattamento. La PFS era statisticamente superiore nel braccio sperimentale, mentre le curve di OS se in una prima fase sono sovrapposte, dopo 9 mesi divergono a favore del gruppo trattato con radioterapia, con un tasso di sopravvivenza a due anni del 13% contro il 3%. Gli autori concludono il lavoro affermando che per tale ragione la radioterapia toracica dovrebbe essere offerta ai pazienti con SCLC esteso in risposta dopo aver completato trattamento standard.

Seto et al. [abstract 7503] riporta i dati finali di uno studio randomizzato di fase III dove pazienti con SCLC-ED in risposta obbiettiva a trattamento standard ricevevano o meno radioterapia profilattica cerebrale. All'interim analisi su 163 pazienti arruolati, emergeva come la radioterapia cerebrale avesse un valore detrimentalmente sulla sopravvivenza rispetto a quella registrata nel braccio di controllo. Alla luce di tali risultati, gli autori hanno deciso di sospendere lo studio.