

# Strategies for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: Current status, unanswered questions and future directions

Ana Custodio, Javier de Castro

*Medical Oncology Department, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana, 261, 28046 Madrid, Spain*

*Critical Reviews in Oncology/Hematology (2011), doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.08.003*

A cura di:

Dott. Francesco Agustoni

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano

S.C. Oncologia Medica 1

[francesco.agustoni@istitutotumori.mi.it](mailto:francesco.agustoni@istitutotumori.mi.it)

## **Introduzione**

E' ormai noto che il carcinoma del polmone rappresenta nel mondo la prima causa di morte nell'ambito delle patologie oncologiche (circa il 18 % dei casi); la maggior parte delle diagnosi (70-80%) avviene quando la malattia si trova già in stadio metastatico o localmente avanzato. In questo setting prevalente di pazienti l'obiettivo degli approcci terapeutici deve necessariamente considerare sia l'efficacia del trattamento in termini di disease control sia il profilo di tossicità e di conseguenza la qualità di vita di questi pazienti.

Attualmente lo standard of care del trattamento dei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule con un conservato Personal Status prevede un trattamento chemioterapico basato su schemi platino-contenenti. Tuttavia, approssimativamente solo il 60% dei pazienti ottiene un controllo di malattia a 8 settimane e l'Overall Survival medio di questi pazienti non supera i 13 mesi, con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 5%. L'aggiunta di farmaci biologici al trattamento chemioterapico standard (cetuximab, bevacizumab) ha comportato solo un modesto aumento di efficacia in termini di OS<sup>(1)(2)</sup>. Recentemente, l'introduzione nella pratica clinica dei TKIs legati al pathway di EGFR (gefitinib, erlotinib) ha aggiunto una nuova opzione terapeutica in I linea per un setting specifico di pazienti portatori di mutazione attivante di EGFR (peraltro inferiore al 20% dei casi)<sup>(3)(4)</sup>.

Pertanto, la relativamente breve durata del controllo di malattia anche in casi di ottima risposta al trattamento medico di I linea ha indotto la comunità scientifica ad implementare nuove strategie terapeutiche finalizzate a dilazionare il più possibile la progressione di malattia ed a aumentare la sopravvivenza dei paziente affetti da tumore polmonare non a piccole cellule in stadio metastatico o localmente avanzato. Proprio per rispondere a questa esigenza, negli ultimi anni sono stati sviluppati molteplici studi inerenti le cosiddette "terapie di mantenimento". Nell'ambito dei trattamenti chemioterapici per le neoplasie polmonari, le Linee Guida correnti dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e

dell'European Society of Medical Oncology (ESMO) raccomandano un minimo di 4 ed un massimo di 6 cicli di chemioterapia basata su schemi platino-contenenti in I linea<sup>(5)(6)</sup>. E' noto, infatti, che la prosecuzione del trattamento oltre il sesto ciclo comporta solamente un aumento del grado di tossicità senza un beneficio significativo in termini di PFS e OS<sup>(7)</sup>. Le "terapie di mantenimento" possono essere definite come la prosecuzione della somministrazione di un trattamento medico dopo un determinato numero di cicli di chemioterapia che abbia ottenuto un risultato di efficacia sul controllo di malattia (sia in termini di risposta obiettiva, sia di stabilizzazione).

In questo ambito, le strategie elaborate negli ultimi anni possono essere divise in due gruppi:

- "Continuation Maintenance": utilizzo in fase di mantenimento di uno dei farmaci utilizzati nel corso della terapia platino-contenente di I linea dopo un definito numero di cicli.
- "Switch Maintenance" (o "early second-line therapy"): utilizzo in fase di mantenimento di un nuovo farmaco non utilizzato nel corso della terapia platino-contenente di I linea, ovviamente non cross-resistente.

In questa review vengono presentati il rationale e i risultati dei principali studi che sono stati condotti fino ad ora nell'ambito delle suddette terapie di mantenimento, con particolare riferimento ai dati che potrebbero in un futuro prossimo comportare delle modifiche sostanziali alla quotidiana pratica clinica.

## **Terapie di Mantenimento**

### **Continuation Maintenance**

Nell'ambito della terapie di mantenimento basate sull'utilizzo dei farmaci utilizzati nel corso della terapia platino-contenente di I linea, numerosi studi sono stati condotti a partire dal 2001 sulla prosecuzione della doppietta platino-contenente fino ad evidenza di progressione di malattia, naturalmente in assenza di significativa tossicità<sup>(8)</sup>. Questi studi vengono riassunti nella Tabella 1.

Nello studio di Smith et al<sup>(9)</sup>, gli Autori non hanno dimostrato nessun vantaggio nella prosecuzione del trattamento con Cisplatino + Mitomicina + Vinblastina per 6 cicli vs 3 cicli, così come nello studio di Socinski et al<sup>(7)</sup>, la prosecuzione del trattamento secondo schema Carboplatino + Paclitaxel oltre il IV ciclo fino a progressione non ha evidenziato nessun beneficio rispetto alla somministrazione dei soli 4 cicli standard. Lo studio di Von Plessen et al<sup>(8)</sup>, utilizzando invece lo schema Carboplatino + Vinorelbina per 3 vs 6 cicli, ha sì documentato una maggiore PFS e OS nel braccio a 6 mesi, senza tuttavia una differenza statisticamente significativa ( $p = 0.21$  per PFS,  $p = 0.75$  per OS). Infine, risulta interessante analizzare i dati dello studio di Park et al<sup>(10)</sup>, disegnato per definire la durata ottimale del trattamento chemioterapico platino-contenente in pazienti con NSCLC in stadio avanzato, in particolare la non-inferiorità nella sopravvivenza ad un anno dei pazienti in risposta dopo due cicli di chemioterapia trattati con 2 vs 4 cicli aggiuntivi; la differenza nella sopravvivenza ad un anno dei due gruppi di pazienti è stata del 3.4%, raggiungendo così l'end-point di non inferiorità, con un beneficio di TTP a favore dei pazienti trattati con soli 2 cicli aggiuntivi. Rispetto agli studi precedentemente presentati, interessante notare come in questo caso solamente i pazienti che avevano ottenuto una risposta dopo i primi 2 cicli venivano randomizzati a continuare.

In conclusione, sulla base dei dati presentati, la prosecuzione di un trattamento chemioterapico platino-contenente oltre un definito numero di cicli (massimo 6) non comporta alcun beneficio in termini di efficacia, associandosi altresì ad un aumento dell'indice di tossicità, risultante comunque in una interruzione precoce del trattamento.

**Tabella 1: trials di Fase III di prolungamento della chemioterapia platino-contenente**

Trial/year	Treatment arms	Median PFS	Median OS	Grades 3–4 toxicities
Smith et al. [11]	Mitomycin, vinblastine and cisplatin × 3 cycles (n = 155)	5 months	6 months	3 cycles: 12% leucopenia, 10% infection, 6% emesis
	vs. Mitomycin, vinblastine and cisplatin × 6 cycles (n = 153)	5 months (p = 0.4)	7 months (p = 0.2)	6 cycles: 22% leucopenia, 5% infection, 5% emesis
Socinski et al. [12]	Carboplatin and paclitaxel × 4 cycles (n = 114)	NR	6.6 months	39% neutropenia, 14% neuropathy
	vs. Carboplatin and paclitaxel until progression (n = 116)	NR	8.5 months (p = 0.63)	42% neutropenia, 27% neuropathy
Von Plessen et al. [13]	Carboplatin and vinorelbine × 3 cycles (n = 150)	16 weeks	28 weeks	52% leucopenia, 20% infection, 3% anemia
	vs. Carboplatin and vinorelbine × 6 cycles (n = 147)	21 weeks (p = 0.21)	32 weeks (p = 0.75)	46% leucopenia, 16% infection, 9% anemia
Park et al. [14]	Third-generation platinum-doublet × 4 cycles (n = 156)	4.6 months	15.9 months	9.6% neutropenia, 3.2% febrile neutropenia, 0.6% anemia
	vs. Third-generation platinum-doublet × 6 cycles (n = 158)	6.2 months (p = 0.001)	14.9 months (p = 0.461)	12.7% neutropenia, 8.2% febrile neutropenia, 9.5% anemia

PFS: progression-free survival; OS: overall survival; NR: not reported.

La strategia di “Continuation Maintenance” ha conosciuto anche numerosi studi, alcuni dei quali molto recenti, in cui la terapia di mantenimento è stata proseguita con il solo non-platino componente della doppietta utilizzata in I linea. Questi studi vengono riassunti nella Tabella 2.

Due studi di Belani et al.<sup>(11) (12)</sup> hanno analizzato l'utilizzo di Paclitaxel in fase di mantenimento, dimostrando un beneficio sia in termini di TTP (38 vs 29 settimane; p = 0.124) sia di OS (75 vs 60 settimane; p = NR) per i pazienti che ricevevano il farmaco in mantenimento, con un minimo incremento di tossicità; tali risultati necessitano tuttavia di ulteriori verifiche, in quanto entrambi gli studi avevano come end-point primario il solo TTP. Un altro studio di Brodowicz et al.<sup>(13)</sup> ha indagato invece il possibile ruolo della Gemcitabina come farmaco potenzialmente utilizzabile in fase di mantenimento; i risultati non sono stati tuttavia dirimenti, evidenziando sì un beneficio per i pazienti che ricevevano il farmaco in mantenimento in termini di TTP (6.6 vs 5 mesi; p < 0.001), senza tuttavia una differenza statisticamente significativa in OS. Lo studio che più recentemente ha riportato l'attenzione sul tema delle terapie di mantenimento è stato il cosiddetto trial “Paramount”<sup>(14)</sup>, presentato all'ASCO 2011, studio di fase III sull'utilizzo di Pemetrexed in fase di mantenimento. I risultati di questo studio, noti a tutti, hanno evidenziato un beneficio in termini di PFS (end-point primario dello studio) per i pazienti che ricevevano il farmaco in mantenimento (3.9 vs 2.6 mesi, p = 0.00025), con una riduzione del rischio di progressione del 36%; i dati di OS non sono ancora disponibili; in termini di tollerabilità, non sono state rilevate significative differenze tra i due bracci di trattamento; le principali tossicità sono state per la fatigue (4.2 vs 0.6%), l'anemia (4.5 vs 0.6%) e la neutropenia (3.6 vs 0%). Al momento, come è noto, Pemetrexed non risulta ancora registrato per l'utilizzo in monoterapia in fase di mantenimento.

In conclusione, seppur alcuni studi abbiano dimostrato incoraggianti risultati sull'efficacia delle suddette terapie di mantenimento in termini di aumento della PFS, nessun trial ha tuttavia dimostrato un aumento di OS nella “intention-to-treat population”; l'utilizzo della PFS come end-point primario, l'arruolamento di pazienti con non ottimale PS, i disegni di alcuni studi non focalizzati sulla “feasibility” delle terapie di mantenimento, potrebbe spiegare al momento l'assenza di dati che supportino un reale beneficio di tali terapie sulla sopravvivenza dei pazienti.

**Tabella 2: trials di Fase III di terapie di mantenimento con il non-platino componente utilizzato in I linea**

Trial/year	Induction therapy	Maintenance therapy	Median PFS	Median OS	Grades 3–4 toxicities
Belani et al. [26]	Paclitaxel/carboplatin: random assignment to one of three regimens × 16 weeks ( <i>n</i> = 401)	Paclitaxel 70 mg/m <sup>2</sup> weekly for 3 of 4 weeks vs. Observation ( <i>n</i> = 130)	38 weeks <sup>a</sup> 29 weeks ( <i>p</i> = 0.124)	75 weeks 60 weeks ( <i>p</i> = NR)	All grades 3–4 toxicities: 45% for paclitaxel maintenance
Belani et al. [27]	Paclitaxel/carboplatin: random assignment to weekly (arm 1) or every 3 weeks paclitaxel (arm 2) × 4 cycles ( <i>n</i> = 444)	Paclitaxel 70 mg/m <sup>2</sup> weekly for 3 of 4 weeks vs. Observation ( <i>n</i> = 141)	Median TTP 33 weeks (arm 1) vs. 29 weeks (arm 2) Median TTP 12 weeks (arm 1) vs. 11 weeks (arm 2) ( <i>p</i> = NR)	76 weeks 29 weeks ( <i>p</i> = NR)	Maintenance paclitaxel: neutropenia 2.1%, neuropathy 2.1%, arthralgia 2.1%, fatigue 2.8%, dyspnea 2.1%
Brodowicz et al. [28]	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> on day 1 + gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8 every 3 weeks × 4 cycles ( <i>n</i> = 352)	Gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8 every 21 days + BSC vs. BSC ( <i>n</i> = 206)	6.6 months 5 months ( <i>p</i> < 0.001)	13 months 11 months ( <i>p</i> = 0.195)	Maintenance gemcitabine: neutropenia 14.9%, anemia 2.6%, thrombocytopenia 1.7%, emesis 0.8%
Belani et al. [29]	Carboplatin AUC5 on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8 every 3 weeks × 4 cycles ( <i>n</i> = 519)	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8 every 21 weeks + BSC vs. BSC ( <i>n</i> = 255)	3.9 months <sup>b</sup> 3.8 months (HR = 1.09; <i>p</i> = 0.575)	8 months <sup>b</sup> 9.3 months (HR = 1.97; <i>p</i> = 0.838)	Neutropenia 13.3%, anemia 9.4%, thrombocytopenia 9.4%, fatigue 3.9%
Perol et al. <sup>c</sup> [30,31]	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> on day 1 + gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8 every 3 weeks × 4 cycles ( <i>n</i> = 834)	Gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> days 1 and 8 every 3 weeks ( <i>n</i> = 154) vs. Observation ( <i>n</i> = 155)	3.8 months 1.9 months (HR = 0.55; <i>p</i> < 0.001)	NR NR (HR = 0.86; 95% CI: 0.66–1.12)	At least 1 grade 3/4 AE: gemcitabine arm 27.9%, observation 2.6%
Paz-Ares et al. [32]	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> on day 1 + pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> on day 1 every 3 weeks × 4 cycles ( <i>n</i> = 979)	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> on day 1 every 3 weeks + BSC ( <i>n</i> = 359) vs. Placebo + BSC ( <i>n</i> = 180)	3.9 months 2.6 months (HR = 0.64; <i>p</i> = 0.00025)	NR NR	Neutropenia 3.6%, anemia 4.5%, fatigue 4.2%
					Neutropenia 0%, anemia 0.6%, fatigue 0.6%

PFS: progression-free survival; OS: overall survival; TTP: time to progression; NR: not reported; BSC: best supportive care; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

<sup>a</sup> TTP and OS were adjusted for 16 weeks of initial treatment for the study of Belani et al. [26].

<sup>b</sup> PFS was calculated from first-line therapy in the study by Belani et al. [29]. In other studies, TTP and PFS were reported from time to randomization.

<sup>c</sup> Three-arm trial, of 834 patients enrolled 465 randomized. Results of erlotinib arm included in Table 4.

## Switch Maintenance

La strategia dello “Switch maintenance”, detta anche “Early second-line therapy” o “Sequential therapy” trova il suo rationale nella cosiddetta “Non-cross-resistant regimens theory” di Goldie e Coldman<sup>(15)</sup>, secondo la quale anche la più piccola componente identificabile in un tumore contiene almeno un clone cellulare resistente ad un farmaco o a più farmaci, resistenza determinata da mutazioni cellulari insorte spontaneamente nel suo profilo genico. Di conseguenza, l’utilizzo precoce di un farmaco anti-neoplastico non cross-resistente con quelli utilizzati in precedenza comporterebbe un aumento della probabilità di colpire più cellule prima che possano sviluppare ulteriori resistenze. Diversi studi sono stati quindi sviluppati in questa direzione, i principali sono riassunti nella Tabella 3.

In questo ambito, due lavori (Westeel et al<sup>(16)</sup>, Sculier et al<sup>(17)</sup>) hanno fallito nel dimostrare un beneficio in termini di PFS e OS per pazienti trattati in sequenza rispettivamente con Vinorelbina e Paclitaxel. dopo una terapia di I linea platino-contenente. Al contrario, lo studio di Fidas et al<sup>(18)</sup>,

basato sullo switch con Docetaxel dopo terapia di I linea con Cisplatino + Gemcitabina, ha evidenziato un beneficio per pazienti che ricevevano subito il farmaco, rispetto a quelli che lo ricevevano alla progressione di malattia, in termini di PFS (5.7 vs 2.7 mesi;  $p < 0.001$ ); per quanto riguarda l'OS i risultati, seppur positivi, non raggiungono la significatività statistica (12.3 vs 9.7 mesi;  $p = 0.0853$ ). Un ulteriore noto studio, denominato "JMEN"<sup>(19)</sup>, ha dimostrato l'efficacia di Pemetrexed utilizzato come "early second-line therapy" per pazienti trattati con una doppietta platino-contenente; i risultati hanno documentato un beneficio sia in termini di PFS (4.0 vs 2.0 mesi;  $p < 0.001$ ) sia di OS (13.4 vs 10.6 mesi;  $p = 0.012$ ), limitatamente a pazienti con istologia non a piccole cellule non squamosa. I risultati di questo studio hanno portato nel 2009 all'approvazione da parte dell'FDA e dell'EMA di Pemetrexed per l'utilizzo come "early second-line" in pazienti affetti da NSCLC non squamoso non andati in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia platino-contenente (in associazione a Gemcitabina, Paclitaxel, Docetaxel).

Un elemento da tenere nella giusta considerazione nell'analisi di questi dati è che il beneficio attribuito alla somministrazione "precoce" del farmaco di mantenimento risiede anche nel fatto che in questo modo una più alta percentuale di pazienti in buone condizioni cliniche generali e con buon PS ha avuto la possibilità ricevere il trattamento, condizione che posticipando l'inizio della terapia alla progressione avrebbe potuto anche essere modificata dal deterioramento del PS dei pazienti e dal così ridotto numero di pazienti "suitable" per ricevere una terapia di seconda linea.

**Tabella 3: trials di Fase III di terapie di mantenimento con farmaci non cross-resistenti con i farmaci utilizzati in I linea**

Trial/year	Induction therapy	Maintenance therapy	Median PFS	Median OS	Grades 3–4 toxicities
Westeel et al. [35]	Mitomycin + ifosfamide + cisplatin (MIC) × 2–4 cycles ( $n = 573$ )	Vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> weekly for 6 months vs. Observation ( $n = 181$ )	5 months  3 months (HR = 0.77; $p = 0.11$ )	12.3 months  12.3 months (HR = 1.08; $p = 0.65$ )	Maintenance vinorelbine: 45.9% leucopenia, 12.6% infection, 9.1% anemia, 7.4% peripheral neuropathy
Sculier et al. [60]	Gemcitabine + ifosfamide + cisplatin (GIP) × 3 cycles ( $n = 485$ )	GIP vs. Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks until disease progression ( $n = 281$ )	4.4 months  4 months ( $p = 0.56$ )	11.9 months  9.7 months ( $p = 0.17$ )	Leucopenia 77.5%, thrombopenia 42.8%, infection 7.9%
Fidias et al. [37]	Cisplatin + gemcitabine × 4 cycles ( $n = 563$ )	Immediate docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks (maximum 6 cycles) Delayed docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks (maximum 6 cycles) ( $n = 309$ )	5.7 months  2.7 months ( $p < 0.001$ )	12.3 months  9.7 months ( $p = 0.0853$ )	Leucopenia 71%, thrombopenia 15.8%, infection 3.6%
Ciuleanu et al. [38]	Platinum-based doublet × 4 cycles ( $n = 745$ )	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks + BSC vs. BSC	4.0 months  2.0 months (HR = 0.60; $p < 0.001$ )	13.4 months  10.6 months (HR = 0.79; $p = 0.012$ )	Total 47.4%, fatigue 9.7%, neutropenia 27.6%
					Total 47.9%, fatigue 4.1%, neutropenia 28.6%
					Total 16%, fatigue 5%, anemia 3%, neutropenia 3%
					Total 4%, fatigue < 1%, anemia < 1%, neutropenia < 1%

PFS: progression-free survival; OS: overall survival; HR: hazard ratio; BSC: best supportive care.

Infine, un ultimo cenno deve essere riservato all'utilizzo in fase di mantenimento dei farmaci cosiddetti biologici. Anche in questo ambito sono disponibili in letteratura diversi studi, i principali dei quali sono presentati nella Tabella 4.

Come è noto, sono diverse le molecole biologiche approvate per il trattamento delle neoplasie polmonari non a piccole cellule, aventi come target i pathways legati all'epidermal growth factor (EGF, vedi cetuximab, erlotinib, gefitinib) e al vascular endothelial growth factor (VEGF, vedi bevacizumab); sulla base della loro efficacia e del profilo di tollerabilità, esse rappresentano potenziali candidati per l'utilizzo anche nella fase di mantenimento dopo un'eventuale risposta ad una chemioterapia di I linea. Studi quali AVAIL<sup>(2)</sup> e FLEX<sup>(1)</sup> hanno dimostrato come l'associazione di un farmaco biologico (rispettivamente bevacizumab e cetuximab) alla chemioterapia standard possa indurre un aumento dell'efficacia del trattamento in I linea e possa offrire una valida proposta di mantenimento attraverso la prosecuzione del solo anticorpo monoclonale.

Per quanto attiene all'utilizzo di erlotinib nell'ambito delle terapie di mantenimento, meritano di essere menzionati due studi. Il primo, forse il più noto, denominato "SATURN"<sup>(20)</sup>, è andato a valutare l'efficacia di erlotinib *vs* placebo come terapia di mantenimento dopo un trattamento chemioterapico di I linea platino-contenente, dimostrando un aumento sia della PFS (12.3 *vs* 11 settimane;  $p < 0.001$ ) sia della OS (12 *vs* 11 mesi;  $p = 0.0088$ ) nella intention-to-treat population; tale beneficio ha riguardato esclusivamente pazienti portatori di mutazione sugli esoni 19 o 21 di EGFR. Interessante notare come pazienti che avevano ottenuto una stabilizzazione di malattia in seguito al trattamento chemioterapico di I linea hanno registrato un beneficio maggiore dalla terapia di mantenimento rispetto ai pazienti che avevano ottenuto una risposta parziale o completa, a rafforzare ulteriormente la positività di questi risultati si pone il dato di basso tasso di cross-over per il successivo utilizzo di TKI nel braccio placebo (solamente 16%). Il secondo rilevante studio di Fase III, denominato "ATLAS"<sup>(21)</sup>, ha studiato l'associazione, in fase di mantenimento, di bevacizumab + erlotinib *vs* bevacizumab + placebo dopo un trattamento di I linea basato su chemioterapia platino-contenente + bevacizumab. I risultati sono stati incoraggianti, con un aumento della PFS (end-point primario dello studio) per il braccio bevacizumab + erlotinib (4.76 *vs* 3.75 mesi;  $p = 0.00112$ ) a fronte di una differenza in termini di OS non statisticamente significativa. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, non si sono evidenziate differenze significative tra i due bracci di trattamento, se si eccettua un aumento del tasso di rash cutaneo (10.4 *vs* 0.5%) e di diarrea (9.3 *vs* 0.8%) per il braccio a due farmaci. Questi dati confermano che una terapia di mantenimento basata su erlotinib può rappresentare una valida opzione terapeutica qualora utilizzata in sequenza rispetto alla chemioterapia. Ciò risulta discordante con i dati presenti in letteratura circa l'utilizzo di TKI in associazione con la chemioterapia. Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe risiedere nel fatto che l'azione dei TKI induce un arresto del ciclo cellulare nella fase G1, rendendo di fatto le cellule insensibili all'effetto citotossico dei farmaci chemioterapici, maggiormente attivi nelle successive fasi S e M; al contrario, l'utilizzo sequenziale di TKI in seguito ai farmaci citotossici asseconderebbe maggiormente la suddetta separazione farmacodinamica di questi due diversi approcci terapeutici. Tale ipotesi è supportata da uno studio denominato FAST-ACT<sup>(22)</sup>, in cui erlotinib veniva somministrato non in concomitanza con la chemioterapia, bensì nei giorni 15-28 di ciascun ciclo; i risultati sono apparsi nettamente a favore di questa schedula di somministrazione sia in termini di PFS (35.5 *vs* 24.4%;  $p = 0.12$ ) sia di ORR (29.4 *vs* 23.4 settimane;  $p = 0.0002$ ).

Per quanto riguarda invece l'utilizzo di gefitinib in questo ambito terapeutico, sono da segnalare i risultati di uno studio giapponese<sup>(23)</sup> che ha utilizzato gefitinib *vs* sola osservazione in fase di mantenimento dopo una chemioterapia di I linea platino-contenente; i risultati hanno documentato un lieve aumento della PFS per il braccio con gefitinib (4.6 *vs* 4.3 mesi;  $p < 0.001$ ), senza tuttavia una significatività statistica per quanto attiene ad un miglioramento della OS; da segnalare, peraltro, che in questo studio non era stata contemplata nessuna selezione dei pazienti in base allo stato mutazionale di EGFR, in quanto al momento del disegno dello studio non era noto il valore predittivo della suddetta mutazione nella risposta a gefitinib. Tale valutazione è stata però effettuata

in uno studio successivo di fase III, denominato “INFORM”<sup>(24)</sup>, nel quale, in pazienti selezionati per mutazione attivante di EGFR, i dati di PFS sono apparsi nettamente a favore del braccio di trattamento di mantenimento con gefitinib rispetto a placebo (16.6 vs 2.8 mesi) a fronte anche in questo caso di una differenza di OS non statisticamente significativa.

**Tabella 4: trials di fase III di terapie di mantenimento con farmaci biologici**

Trial/year	Induction therapy	Maintenance therapy	Median PFS	Median OS	Grades 3–4 toxicities
Cappuzzo et al. [61]	Platinum-based doublet × 4 cycles (n = 1949)	Erlotinib 150 mg/day	12.3 weeks	12 months	Rash 9%, diarrhea 2%
		vs. Placebo (n = 889)	11 weeks (HR = 0.71; p < 0.001)	11 months (HR = 0.81; p = 0.0088)	Rash 0%, diarrhea 0%
Perol et al. <sup>a</sup> [30,31]	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> on day 1 + gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8 every 3 weeks × 4 cycles (n = 834)	Erlotinib 150 mg/day (n = 155)	2.9 months	11.8 months	Total 15.5%, rash 9%, diarrhea 0.6%
		vs. Observation (n = 155)	1.9 months (HR = 0.82; p = 0.002)	10.7 months (HR = 0.91; p > 0.05)	Total 2.6%, rash 0%, diarrhea 0%
Miller et al. [62] and Kabbinnavar et al. [63]	Platinum-based doublet + bevacizumab × 4 cycles (n = 1160)	Bevacizumab 15 mg/kg/3 weeks + erlotinib 150 mg/day	4.76 months	15.9 months	Total 44.1%, rash 10.4%, diarrhea 9.3%
		vs. Bevacizumab 15 mg/kg/3 weeks + placebo (n = 768)	3.75 months (HR = 0.72; p = 0.0012)	13.9 months (HR = 0.91; p = 0.26)	Total 30.4%, rash 0.5%, diarrhea 0.8%
Takeda et al. [71]	Platinum-based doublet × 6 cycles vs. Platinum-based doublet × 4 cycles (n = 604)	Observation (n = 298)	4.6 months	13.7 months	Leucopenia 39.9%, anemia 21.8%, rash 0.7%, diarrhea 2%
		Gefitinib 250 mg/day (n = 300)	4.3 months (HR = 0.68; p < 0.001)	12.9 months (HR = 0.86; p = 0.11)	Leucopenia 37%, anemia 13.4%, rash 0.3%, diarrhea 1.7%
Zhang et al. [72]	Platinum-based CT × 4 cycles (n = 298)	Gefitinib 250 mg/day (n = 148)	4.8 months	18.7 months	Total 10%, 0% rash, 0% diarrhea, 2% ALT increase
		vs. Placebo (n = 148)	2.6 months (HR = 0.42; p < 0.0001)	16.9 months (HR = 0.84; p = 0.26)	Total 0%
Gaafar et al. [73] and Surmont et al. [74]	Platinum-based doublet × 4 cycles (n = 173)	Gefitinib 250 mg/day (n = 86)	4.1 months	10.9 months	Total 19%, rash 5.1%, diarrhea 2.1%
		vs. Placebo (n = 87)	2.9 months (HR = 0.61; p = 0.0015)	9.4 months (HR = 0.81; p = 0.204)	Total 0%, rash 0%, diarrhea 0%

PFS: progression-free survival; OS: overall survival; HR: hazard ratio.

<sup>a</sup> Three-arm trial, of 834 patients enrolled 465 randomized. Results of gemcitabine arm included in Table 2.

Da segnalare, infine, che numerosi studi sono attualmente in corso sull'utilizzo di altri inibitori multichinasi nelle terapie di mantenimento dei tumori polmonari non a piccole cellule; in particolare, sono in corso studi con l'utilizzo di vandetanib, sunitinib, nonché MET-inibitori.

## Conclusioni

La gestione del trattamento dei pazienti affetti da neoplasie polmonari in stadio avanzato richiede plurime valutazioni riguardanti l'efficacia del trattamento, le più valide combinazioni farmacologiche, le tempistiche di somministrazione, nonché il profilo di tollerabilità. Approssimativamente, si può stimare che il 40-60% dei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule completano almeno 4 cicli di chemioterapia di I linea platino-contenente senza

evidenza di progressione clinica, senza eccessiva tossicità, mantenendo un Performance Status valido. Per questo setting di pazienti l'attuazione di eventuali terapie di mantenimento può rappresentare un'opzione terapeutica da tenere nella giusta considerazione. Molti, come è stato evidenziato, sono stati gli studi atti a valutare l'efficacia di tali trattamenti, con schedule e modalità di somministrazione differenti; i dati che si possono considerare come acquisiti sono i seguenti. La prosecuzione di un trattamento chemioterapico di I linea platino-contenente oltre il IV-VI ciclo non è da raccomandare, comportando solamente un aumento del grado di tossicità, senza alcun beneficio in termini di efficacia. L'utilizzo di una "early second-line therapy" non cross-resistente con la precedente e ben tollerata può rappresentare una valida opzione terapeutica; in tal senso sono stati valutati trattamenti sia con farmaci chemioterapici sia con farmaci biologici (vedi trials "JMEN"<sup>(19)</sup> e "SATURN"<sup>(20)</sup>). La prosecuzione della terapia di mantenimento con uno dei farmaci utilizzati in I linea ha mostrato in un recente studio ("Paramount"<sup>(14)</sup>) evidenza di beneficio in termini di PFS, mentre ancora in corso risultano i dati di OS.

Analizzando gli studi che sono stati presentati, emerge come primo dato di fatto che la maggior parte dei lavori pubblicati ha evidenziato un beneficio delle terapie di mantenimento in termini di PFS, senza un'altrettanta evidenza in riferimento alla OS. Considerare la PFS come unico end-point per valutare l'efficacia di un trattamento reca con sé, come è noto, alcune limitazioni di carattere metodologico: se è pur vero che i dati di PFS non vengono influenzati da fattori di confondimento quali, ad esempio, eventuali ulteriori trattamenti post-studio, è altrettanto evidente come la valutazione del dato di PFS è inevitabilmente legata ad una certa variabilità ed incertezza correlate alla determinazione dell'evento di progressione. Gli unici due studi che hanno documentato un beneficio sia in termini di PFS che di OS sono stati lo studio "JMEN"<sup>(19)</sup> e lo studio "SATURN"<sup>(20)</sup>; l'end-point di OS appare comunque più solido se l'obiettivo rimane quello di implementare un nuovo "standard of care" nell'ambito del trattamento di una neoplasia; l'utilizzo della PFS come end-point primario può rappresentare una valida opzione nell'ambito di studi atti a confrontare nuovi farmaci da utilizzare in fase di mantenimento versus placebo o versus altri farmaci.

Un altro aspetto che meriterebbe un ulteriore approfondimento riguarda il tema della qualità di vita legata alla prosecuzione di una terapia di mantenimento. Infatti, un semplice aumento di PFS non accompagnato da un altrettanto beneficio in termini di qualità di vita difficilmente potrebbe essere considerato un valido risultato. Degli studi presentati in questa review, solamente due hanno documentato una differenza di qualità di vita favorevole al gruppo di pazienti che ricevevano un trattamento di durata standard, senza la fase di mantenimento; in tutti gli altri studi non è stata dimostrata alcuna differenza significativa tra i due bracci di trattamento. In realtà sono necessari ulteriori studi in futuro che abbiano tra gli obiettivi primari una valutazione rigorosa sull'impatto della prosecuzione delle terapie di mantenimento sulla qualità di vita dei pazienti.

Ultimo aspetto da considerare nelle valutazioni conclusive riguarda la corretta selezione dei pazienti che potrebbero beneficiare di una eventuale terapia di mantenimento: come è stato già ricordato, la percentuale di pazienti che potrebbero potenzialmente ricevere tale tipo di terapia, ossia pazienti che abbiano ottenuto un quadro di risposta completa, parziale o stabilità di malattia in seguito a un trattamento di I linea, si aggira intorno al 40-60%. Premettendo che non sono stati ancora identificati dei markers di rischio che possano aiutare il clinico ad identificare quel particolare subset di pazienti che potrebbe ricevere maggior beneficio dalla somministrazione di una terapia di mantenimento, rimane quindi un punto di cruciale importanza fare una selezione basata su altri criteri. Nei vari studi sono state proposte diverse analisi per sottogruppi che potrebbero in qualche modo guidare in questa valutazione, legate all'istologia (vedi trial "JMEN"<sup>(19)</sup>), al Performance Status, alla risposta al trattamento di I linea (vedi trial "SATURN"<sup>(20)</sup>), alle valutazioni biologiche (vedi trial "ATLAS"<sup>(21)</sup>). Un'accurata selezione dei pazienti secondo questi o altri criteri potrebbe permettere di identificare il setting migliore da candidare alla prosecuzione delle cure con un trattamento di mantenimento, che potrebbe essere scelto secondo i criteri delle targeted therapies valide per le terapie convenzionali. Anche in questo ambito sono necessari ulteriori studi atti a ricercare eventuali nuovi markers e ad elaborare uno "score" di rischio per identificare i pazienti

che si potrebbero avvantaggiare maggiormente da una terapia di mantenimento. In generale, quello che ancora deve guidare il medico nelle scelte terapeutiche in questo ambito deve rimanere la clinica, che, accanto alle evidenze scientifiche al momento disponibili e alla condivisione della decisione con il paziente, rappresenta sempre l'ultimo giudizio.

## **Bibliografia**

- (1) Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-31.
- (2) Reck M, von Pawel, Zatlokal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol* 2010; 21: 1804-09.
- (3) Mok TS, WU LY, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
- (4) Zhou C, Wu Y, Chen G, et al. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine, in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl. 8).
- (5) Azzoli CG, Baker Jr, Temin S, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-66.
- (6) D'Addario G, Felip E. Non-small cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl. 4): 68-70.
- (7) Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIb/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1335-43.
- (8) Von Plessen C, Bergman B, Andresen O, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 966-73.
- (9) Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-43.
- (10) Park JO, Kim SW, Ahn JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 27: 5233-9.
- (11) Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIb or IV non-small cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2933-9.
- (12) Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin standard every-3-weeks administration of carboplatin paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 468-73.
- (13) Brodowicz T, Krakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *Lung cancer* 2006; 52: 155-63.

- (14) Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT : phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl.).
- (15) Goldie D, Coldman A. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors of their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-33.
- (16) Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 499-506.
- (17) Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J, et al. A phase III randomized trial comparing sequential chemotherapy using cisplatin-based regimen and paclitaxel to cisplatin-based chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 1037-42.
- (18) Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591-8.
- (19) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
- (20) Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-9.
- (21) Miller VA, O'Connor P, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl.): 18s.
- (22) Davies AM, Ho C, Lara Jr PN, et al. Pharmacodynamic separation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006; 7: 385-8-
- (23) Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer : results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010; 28: 753-60.
- (24) Zhang L, Sheling M, Song X, et al. Efficacy, tolerability and biomarker analysis from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C\_TONG 0804). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.).