



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
Scuola di Specializzazione in Oncologia

Tesi di Specializzazione

*La terapia metronomica con vinorelbina orale nel
trattamento del carcinoma polmonare in stadio avanzato:
studio clinico di fase II*

Relatore
Chiar.mo Prof. Alfredo Falcone

Candidata
Dr.ssa Chiara Valsuani

Anno Accademico 2011/2012

A Luca, Tommaso,

Matteo...

*..E a tutte le persone che sono
state al mio fianco nella
realizzazione di questo
progetto.*

Sommario

1. Riassunto	4
2. Introduzione	5
2.1 Epidemiologia e dimensione del problema	5
2.2 Trattamento dei carcinomi polmonari non a piccole cellule in stadio iniziale di malattia	8
2.3 Trattamento dei carcinomi polmonari non a piccole cellule in stadio avanzato di malattia	10
2.4 Chemioterapia metronomica.....	20
3. Pazienti e metodi.....	23
3.1 Obiettivo dello studio	23
3.2 Selezione dei pazienti	23
3.3 Considerazioni statistiche	25
3.4 Trattamento	26
3.5 Valutazione in corso di studio	29
3.6 Analisi dei livelli circolanti e fattori angiogenetici, cellule endoteliali tumorali e natural killer.....	30
4. Risultati.....	32
4.1 Caratteristiche dei pazienti	32
4.2 Tossicità	33
5. Discussione.....	35
6. Bibliografia.....	38
7. Appendici.....	47

1. Riassunto

Il tumore del polmone rappresenta la principale causa di morte per neoplasia nel Mondo occidentale, la maggior parte della diagnosi avviene in stadio avanzato e i trattamenti disponibili sono ancora insoddisfacenti. Il paziente anziano rappresenta inoltre un setting in cui il rapporto rischio/beneficio del trattamento deve essere attentamente valutato. L'utilizzo della vinorelbina orale metronomica come trattamento del NSCLC avanzato (IIIB-IV) può rappresentare un'opzione terapeutica, in quanto la vinorelbina orale viene ampiamente utilizzata sia come monochemioterapia che in associazione a derivati del platino nel trattamento del NSCLC stadio IIIB-IV e presenta un profilo di tossicità favorevole particolarmente adatto al paziente anziano e/o fragile. Sulla base di queste considerazioni, è stato condotto uno studio di fase II con l'obiettivo di valutare l'attività (percentuale di risposte obiettive) il clinical benefit e la tollerabilità della vinorelbina orale metronomica, come trattamento di I linea, in pazienti anziani con NSCLC stadio IIIB-IV. Lo studio ha mostrato una ORR del 16% con 2 risposte parziali (RP) e 1 risposta completa (RC). 10 su 18 pazienti hanno presentato stabilità di malattia per più di 12 settimane con un clinical benefit (CB) del 72.2%. Il trattamento è stato ben tollerato. In conclusione, il trattamento di pazienti con NSCLC avanzato con vinorelbina orale metronomica al dosaggio di 50mg tre volte la settimana può rappresentare un trattamento efficace con un vantaggioso profilo di

tossicità che risulta particolarmente utile in pazienti che spesso si presentano in condizioni generali non ottimali.

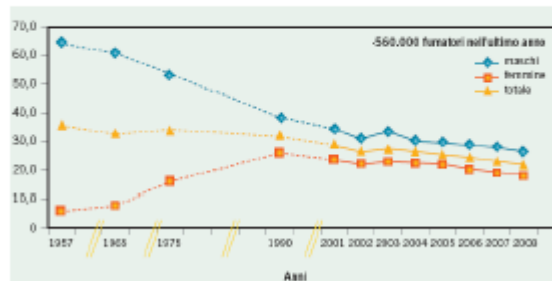
2. Introduzione

2.1 Epidemiologia e dimensione del problema

Il tumore del polmone rappresenta la principale causa di morte per cancro in Occidente (1), con oltre 1.5 milioni di nuovi casi diagnosticati nel Mondo e circa 3000 decessi al giorno (2). In Italia i nuovi casi nel 2008, valutati per conto del settore Epidemiologia e Sorveglianza dell'Istituto Superiore di Sanità, sono stati in totale 32102, con 26211 decessi. L'incidenza della patologia è andata rapidamente incrementando con un andamento esponenziale a partire dagli inizi del secolo scorso, ed attualmente raggiunge tassi di 1 nuovo caso l'anno ogni 1000 abitanti nei paesi sviluppati, rappresentando circa il 15% di tutti i casi di neoplasia. L'età media alla diagnosi è intorno ai 60 anni con un picco di incidenza di 71(3), il che rende ancora più difficile il trattamento di una patologia di per sé complessa e per la quale le terapie sono di limitata efficacia. In Italia il sesso più colpito è il maschile, con un rapporto di incidenza tra i due sessi di circa 2.5-3 a 1; negli Stati Uniti d'America questo rapporto va sempre più assottigliandosi per una riduzione dell'incidenza della patologia nel sesso maschile a partire dagli inizi degli anni '90, accompagnata da un continuo aumento della stessa nelle donne, in cui il tumore del polmone rappresenta oggi la maggiore causa di mortalità neoplastica, avendo superato anche il carcinoma mammario (2).

L'andamento dell'incidenza della patologia e le differenze fra i sessi sono imputabili al principale fattore di rischio per la malattia, ovvero il fumo di sigaretta, la cui abitudine è andata diffondendosi in Europa e negli Stati Uniti d'America durante e dopo la prima guerra mondiale, dapprima nel sesso maschile e, recentemente, anche nel sesso femminile (Figura 1).

Figura 1. Prevalenza dei fumatori secondo le indagini DOXA condotte tra il 1957 ed il 2008.



In circa il 10% dei casi, tuttavia, il carcinoma polmonare insorge in pazienti che non hanno mai fumato. Dal punto di vista clinico, i non fumatori che sviluppano la malattia sono più frequentemente donne, con diagnosi istologica di adenocarcinoma, con un'età media più bassa rispetto ai fumatori e con una prognosi migliore. Anche da un punto di vista biologico i pazienti non fumatori presentano caratteristiche diverse rispetto ai fumatori: il non fumatore sviluppa una malattia in cui l'anomalia genetica più rilevante, da cui dipende la proliferazione tumorale, è rappresentata dalla dipendenza da un recettore per un fattore di crescita noto come *epidermal growth factor receptor* (EGFR); nei fumatori, invece, si riscontra più comunemente una mutazione a carico dell'oncogene K-Ras. Da un punto di vista anatomico-patologico e clinico si distinguono due forme

principali di carcinoma polmonare: il carcinoma anaplastico a piccole cellule (*small cell lung cancer*, SCLC), indicato, più generalmente, con il termine di microcitoma, che costituisce circa il 15% dei tumori polmonari, ed il carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), all'interno del quale si identificano tre forme principali: l' adenocarcinoma (con la sua variante bronchiolo-alveolare), il carcinoma squamoso (o epidermoide) ed il carcinoma a grandi cellule. Il carcinoma squamoso è, di solito, localizzato centralmente e, un tempo, era il tipo istologico più comune; nel corso dell'ultimo ventennio, infatti, è stato segnalato, particolarmente nel sesso femminile, un incremento nella diagnosi di adenocarcinoma, il quale, a differenza del primo, è più spesso localizzato nelle regioni polmonari periferiche ed il cui aumento di incidenza è probabilmente da imputare al maggior consumo, rispetto al passato, di sigarette con filtro. Ancora oggi la diagnosi delle neoplasie polmonari è solitamente tardiva e in oltre il 75% dei casi la malattia viene diagnosticata in fase localmente avanzata o metastatica; anche per questo motivo la sopravvivenza dopo diagnosi si attesta su circa il 10% dei pazienti vivi a 5 anni dalla diagnosi, modificandosi notevolmente in base ai fattori prognostici ed, in particolare, allo stadio di malattia.

La stadiazione del carcinoma polmonare secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi, definire la terapia e per valutarne i risultati. Tale sistema classificativo trova attualmente consenso universale, è routinariamente applicato alla pratica clinica ed è stato recentemente aggiornato con un importante lavoro dell'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (4) (appendice I).

2.2 Trattamento dei carcinomi polmonari non a piccole cellule in stadio iniziale di malattia

La scelta del trattamento dei carcinomi non a piccole cellule dipende principalmente dallo stadio di malattia alla diagnosi e dalle caratteristiche del paziente in esame. I tumori polmonari non a piccole cellule allo stadio clinico I e II sono considerati neoplasie allo stadio precoce e beneficiano di un trattamento chirurgico resettivo. La sopravvivenza globale a 5 anni è del 65%, con percentuali di circa il 71% per lo stadio IA e del 57% per lo stadio IB. In questi stadi il tipo di chirurgia dipende dalla localizzazione e dalla dimensione del tumore primitivo: nel caso di lesioni periferiche l'intervento di scelta è la lobectomia, mentre l'exeresi sublobare è da riservare a quei casi con deficit funzionale respiratorio; per le lesioni centrali, invece, è frequentemente necessario ricorrere alla pneumonectomia o alla lobectomia con broncoplastica al fine di raggiungere la radicalità. Il Lung Cancer Study Group ha riportato nel 1995 i risultati di uno studio randomizzato prospettico che confrontava la resezione limitata con la lobectomia in pazienti con NSCLC allo stadio I con lesione localizzata in periferia (5). In questo studio i pazienti con resezione limitata hanno presentato un aumento tre volte superiore del tasso di recidiva locale, un 75% di aumento del tasso di recidiva locale e a distanza ed un incremento del 50% del tasso di mortalità per neoplasia. Nei pazienti non operabili per motivi internistici e/o di funzionalità respiratoria, la radioterapia convenzionale o stereotassica consente di

ottenere buoni risultati in termini di controllo locale di malattia e sopravvivenza. Se nello stadio IA la chemioterapia adiuvante non va somministrata senza alcun dubbio, controversie esistono per lo stadio IB; in particolare, i dati riportati nello studio CALGB 9633 (6) e nello studio JBR.10 (7), nonostante siano complessivamente negativi, sottolineano come ci sia un vantaggio a favore del trattamento adiuvante in pazienti con diametro tumorale > 4 cm. Nello stadio II l'approccio chirurgico rappresenta ancora la prima opzione terapeutica; tuttavia la chirurgia da sola ottiene una sopravvivenza globale a 5 anni intorno al 35-40%, per cui in questo stadio di malattia un trattamento chemioterapico postoperatorio può conferire un ulteriore vantaggio in sopravvivenza per pazienti in buone condizioni generali, senza significative comorbidità e che abbiano avuto una buona ripresa fisica dopo l'intervento chirurgico. Nello stadio IIIA di malattia con interessamento dei linfonodi mediastinici omolaterali alla lesione polmonare (N2), il trattamento prevede un approccio multidisciplinare con integrazione della chirurgia, della chemioterapia e della radioterapia; solitamente in caso di malattia linfonodale minima, può essere presa in considerazione la chirurgia come prima opzione, seguita da una chemioterapia adiuvante in pazienti selezionati ed eventualmente da un trattamento radiante sul mediastino. In caso di pazienti con esteso interessamento linfonodale mediastinico, invece, la chemioterapia primaria può precedere l'intervento chirurgico e/o la radioterapia (8-10).

2.3 Trattamento dei carcinomi polmonari non a piccole cellule in stadio avanzato di malattia

2.3.1 Trattamento chemioterapico

Nei pazienti con malattia metastatica, in cui non vi è possibilità di guarigione, il trattamento standard è rappresentato dalla terapia medica sistemica.

Dagli anni '80, a seguito dell'introduzione del cisplatino nella pratica clinica, sono stati condotti vari studi clinici randomizzati che hanno confrontato l'efficacia di un trattamento chemioterapico contenente cisplatino verso la terapia di supporto (11-13). In considerazione del basso numero di pazienti inseriti e dei risultati non conclusivi ottenuti dai singoli studi, è stata pubblicata nel 1995 una metanalisi condotta sui dati individuali dei singoli pazienti che avevano partecipato agli studi di chemioterapia verso terapia di supporto (14), che ha evidenziato un vantaggio modesto ma statisticamente significativo dell'uso della chemioterapia comprendente cisplatino con una riduzione del rischio di morte del 27% per i pazienti trattati, corrispondente a un incremento assoluto in sopravvivenza a un anno del 10% e a un incremento della sopravvivenza mediana di 1.5 mesi (Figura 2).

percentuali di risposte obiettive sono infatti state del 30% per tale regime contro il 19% per il regime contenente vindesina ed il 14% per il regime monochemioterapico (cisplatino+ vinorelbina versus vinorelbina, $P<0.001$), con una sopravvivenza mediana per i tre regimi rispettivamente di 40, 32, 31 settimane (cisplatino+vinorelbina versus vinorelbina, $P=0.01$). Un'altra strategia identificata nel corso degli anni è stata quella di associare al cisplatino altri due chemioterapici (dei quali uno era la mitomicina) a formare delle triplete, che sono state confrontate con le doppiette a base di platino. Lo studio del Gruppo Oncologico Italiano per la Ricerca Clinica (GOIRC) ha confrontato il regime a due farmaci cisplatino ed etoposide con quelli a tre farmaci cisplatino, mitomicina, vindesina (MVP) e cisplatino, mitomicina, ifosfamide (MIC), riportando percentuali di risposte obiettive pari al 23% per il regime a due farmaci e al 36% e 40% per i regimi a tre farmaci (MVP e MIC, rispettivamente) (20).

Successivi studi (21,22) hanno poi confrontato i regimi di terza generazione (combinazioni di derivati del platino con vinorelbina o gemcitabina o paclitaxel o docetaxel) con queste triplete; in particolare in uno studio pubblicato nel 1999 sul *Journal of Clinical Oncology* (21) 307 pazienti sono stati randomizzati a ricevere l'associazione cisplatino-gemcitabina verso l'associazione mitomicina, ifosfamide e cisplatino (MIC), avendo come obiettivo principale la valutazione della qualità di vita e come obiettivi secondari la valutazione delle percentuali di risposta, la tossicità e la sopravvivenza. I risultati dello studio hanno evidenziato una percentuale di risposte significativamente più alta a favore del nuovo regime, registrando infatti il 38% di risposte obiettive verso il 26%

($P=0.29$), senza però significative differenze tra i due bracci in termini di qualità di vita, tossicità, tempo alla progressione e sopravvivenza mediana. In conseguenza dei risultati di questi studi, le doppiette di combinazione di derivati del platino (cisplatino e carboplatino) in associazione con farmaci chemioterapici di nuova generazione (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel) sono state considerate dagli inizi del 2000 come il trattamento di riferimento per i pazienti con NSCLC avanzato in buone condizioni generali. A queste considerazioni è seguita una nuova fase di studi randomizzati volti a valutare quale di questi regimi potesse essere il migliore (23,24).

In particolare, uno studio di confronto tra regimi di nuova generazione è stato pubblicato nel 2002 da Giorgio Scagliotti (23), in cui 612 pazienti sono stati randomizzati a ricevere cisplatino-gemcitabina o carboplatino-paclitaxel o cisplatino-vinorelbina. I risultati hanno dimostrato l'assenza di differenze statisticamente significative fra i tre bracci di trattamento in termini di percentuali di risposte obiettive (30% per la doppietta con gemcitabina, 32% per quella con paclitaxel e 30% per quella con vinorelbina) e di sopravvivenza mediana (circa 9.5 mesi per tutti i bracci), tempo alla progressione (circa 5 mesi per tutti i regimi) o tempo di fallimento della terapia (circa 4.5 mesi per tutte le associazioni). Tuttavia la tossicità, ematologica e non ematologica, è stata più elevata nel braccio di pazienti trattati con cisplatino e vinorelbina: le percentuali di neutropenia di grado 4 sono state del 17%, 35% e del 43% rispettivamente nelle associazioni con gemcitabina, paclitaxel e vinorelbina, anche se il numero di pazienti con neutropenia febbrile è stato basso e simile in tutti i bracci; la piastrinopenia di grado 3 e 4

ha riportato invece una più alta incidenza nello schema con la gemcitabina, 16% verso 3% in quello con paclitaxel e 0.1% in quello con vinorelbina, anche se gravi eventi emorragici non si sono verificati in alcun braccio. I regimi di terza generazione sono stati ancora confrontati tra loro nello studio ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (24), pubblicato da Schiller nel 2002, nel quale 1207 pazienti sono stati randomizzati a ricevere quattro diversi regimi di trattamento: cisplatino-paclitaxel (quest'ultimo in infusione di 24 ore), cisplatino-gemcitabina, cisplatino-docetaxel, carboplatino-paclitaxel. Lo studio non ha riportato differenze statisticamente significative in termini di percentuali di risposte e di sopravvivenza tra i diversi bracci di trattamento: le percentuali di risposta sono state, infatti, del 21% per la doppietta cisplatino-paclitaxel, 22% per cisplatino-gemcitabina, 17% per cisplatino-docetaxel, 17% per carboplatino-paclitaxel; la sopravvivenza mediana è stata rispettivamente di 7.8 mesi, 8.1 mesi, 7.4 mesi, 8.1 mesi, mentre il tempo alla progressione è stato maggiore nel braccio dei pazienti trattati con la doppietta cisplatino-gemcitabina (4.2 mesi contro 3.4 mesi del regime cisplatino-paclitaxel, 3.7 mesi del regime con docetaxel e 3.1 mesi con carboplatino e paclitaxel).

Dai risultati di questi due studi si evince come nessun regime di terza generazione abbia dimostrato una superiorità tale rispetto agli altri da poter essere assunto come unico regime di riferimento, tuttavia in una metanalisi pubblicata da Le Chevalier nel 2005 (25) è stato evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di riduzione del rischio di progressione di malattia e un beneficio assoluto in sopravvivenza ad un anno pari al 4.2% a favore di regimi a base di platino e gemcitabina rispetto ai regimi a base di platino

non includenti gemcitabina. La metanalisi ha incluso 13 studi, pubblicati dal 1999 al 2003, nei quali il regime cisplatino e gemcitabina (in 10 trials) o il regime carboplatino e gemcitabina (in soli 3 trials) sono stati confrontati in 4556 pazienti con regimi contenenti platino ma non contenenti gemcitabina. I risultati riportano come il regime a base di platino e gemcitabina abbia determinato una riduzione statisticamente significativa del rischio di mortalità, con un vantaggio assoluto in sopravvivenza del 3.9% ad un anno e del 2.6% a due anni; la sopravvivenza mediana è risultata pari a 9 mesi per i regimi contenenti gemcitabina e 8.2 mesi per gli altri e, anche in termini di sopravvivenza libera da malattia (5.1 verso 4.4 mesi), questa metanalisi ha suggerito una superiorità dei regimi contenenti gemcitabina rispetto agli altri. Ancora oggi è oggetto di discussione se i regimi a base di cisplatino o di carboplatino siano egualmente efficaci nel trattamento del NSCLC. In realtà, questi due sali di platino differiscono tra loro per il profilo di tollerabilità, essendo il cisplatino associato a maggiore tossicità gastro-intestinale, neurologica e renale ed il carboplatino maggiormente mielotossico. Nella maggior parte dei casi la scelta del platino nella pratica clinica dipende proprio dal loro diverso profilo di tossicità.

Numerosi studi randomizzati hanno confrontato regimi contenenti cisplatino con schemi contenenti carboplatino nel trattamento del NSCLC avanzato senza riportare alcun sostanziale vantaggio a favore di nessuno dei due (24, 26-29) e sono stati oggetto di due meta-analisi, di cui una condotta sui dati pubblicati in letteratura (30) e l'altra condotta su dati individuali di pazienti (31). La meta-analisi condotta su dati individuali pubblicata nel 2007, valutando un totale

di 2.968 pazienti inseriti in 9 studi randomizzati, ha evidenziato una percentuale di risposte obiettive statisticamente più elevata nel braccio contenente cisplatino rispetto al carboplatino (30% versus 24%, rispettivamente; odds ratio [OR]=1.37; intervallo di confidenza al 95% 1.16-1.61; $p < 0.001$), mentre, per quanto riguarda la sopravvivenza, le associazioni con il carboplatino sono associate a un rischio relativo di morte maggiore del 7% rispetto a quelle con cisplatino, anche se questa differenza non è risultata statisticamente significativa. Dai dati esposti, risulta evidente come il trattamento chemioterapico con cisplatino e gemcitabina sia stato considerato per anni uno dei regimi di riferimento per il trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato in pazienti non anziani e in buone condizioni generali, tanto da essere uno degli schemi più utilizzati in Italia e in Europa.

2.3.2 Trattamento chemioterapico nel paziente anziano con malattia.

Il carcinoma polmonare è un tumore frequente nell'età avanzata; oltre il 50% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare ha più di 65 anni e circa il 30% ha più di 70 anni (32). Il limite di età oltre il quale il paziente può essere definito anziano resta ancora controverso. Gli studi epidemiologici indicano i 65 anni come età limite per individuare un anziano, ma generalmente negli studi clinici vengono utilizzati i 70 anni, età in cui si cominciano ad evidenziare maggiormente i processi della senescenza (33). Un altro aspetto da considerare è una ridotta funzionalità d'organo, soprattutto quella renale, epatica e midollare, che potrebbero

determinare un incremento degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia. A questo, vanno poi aggiunte le patologie concomitanti, soprattutto quelle cardiovascolari. Tutti fattori da tenere in considerazione per la scelta della chemioterapia della malattia metastatica poiché essa si avvale di regimi a base di platino con tutte le problematiche di tossicità ad esso correlate. La chemioterapia con agente singolo è stato il primo approccio terapeutico all'anziano affetto da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) metastatico. Infatti, il primo studio randomizzato di fase III mai condotto negli anziani, denominato ELVIS (Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study), ha evidenziato su 161 pazienti che la vinorelbina (30 mg/m² al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane) era in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (sopravvivenza mediana 27 versus 21 settimane; p=0.04) senza gravare sulla tossicità (34). Al momento è stato condotto un solo studio randomizzato di fase III, che ha confrontato direttamente due monochemioterapie. In questo studio, la vinorelbina (25 mg/m², giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) è stata confrontata con il docetaxel (60 mg/m², al giorno 1, ogni 3 settimane). Sono stati arruolati un totale di 182 pazienti. Il docetaxel ha riportato una risposta obiettiva (22.7% versus 9.9%; p = 0.019) e una sopravvivenza libera da progressione (5.4 versus 3.1 mesi; p < 0.001) statisticamente superiori alla vinorelbina. Inoltre, il docetaxel ha determinato una sopravvivenza mediana migliore della vinorelbina (14.3 versus 9.9 mesi; p = 0.065) anche se non statisticamente significativa con la sopravvivenza ad un anno del 58.6% e del 36.7%, rispettivamente. La principale tossicità è stata la neutropenia di grado 3-4 (82.9% per

il docetaxel e 69.3% per la vinorelbina; $p = 0.031$) [35]. Nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con la monochemioterapia, sono state sviluppate combinazioni non a base di platino. Il regime più studiato è quello di gemcitabina più vinorelbina. Due studi di fase III hanno raffrontato tale combinazione con la monochemioterapia (36, 37). Il più ampio studio randomizzato di fase III mai condotto nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato è lo studio MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) che ha randomizzato oltre 700 pazienti a ricevere la combinazione di gemcitabina (1000 mg/m^2) + vinorelbina (25 mg/m^2), somministrate al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane, versus una monochemioterapia con gemcitabina (1200 mg/m^2 , giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure vinorelbina (30 mg/m^2 , al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). Tale combinazione non ha mostrato alcun vantaggio in termini di risposte obiettive, tempo alla progressione, sopravvivenza mediana e qualità di vita rispetto alla terapia con agente singolo, differendo solo per il profilo di tossicità che nel complesso è stato accettabile (38). Pertanto, la monochemioterapia con farmaco di terza generazione è raccomandata nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato. La scelta dell'agente singolo dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità del farmaco, sulla farmacocinetica e sulle comorbidità del paziente da trattare (Tabella 1).

TABELLA 1. Risultati di studi randomizzati di fase III condotti in pazienti anziani con NSCLC avanzato in I linea						
Autore	Trattamento	Età anni	N. pz	RO %	SM mesi	Tossicità di grado > 4 %
ELVIS 1999 [3]	Vinorelbina vs Terapia di supporto	≥ 70	76	20	6.5	6.5
			78	NA	4.8	NA
Fraci 2000 [5]	Vinorelbina vs Vinorelbina + Gemcitabina	≥ 70	60	15	4.2	6.6
			60	22	6.7	13.3
Gridelli 2003 [6]	Vinorelbina o Gemcitabina vs Vinorelbina + Gemcitabina	≥ 70	233	18	8.3	6.5
			233	16	6.5	2.2
			232	21	6.9	4.8
Kudoh 2006 [4]	Vinorelbina vs Docetaxel	≥ 70	91	9.9	9.9	60.5
			88	22.7	14.3	64.7

N. pz: numero di pazienti; ELVIS: Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study; RO: risposta obiettiva; SM: sopravvivenza mediana; NA: non applicabile.

I farmaci di nuova generazione sembrano essere particolarmente sicuri ed efficaci nella popolazione anziana. L' utilizzo della vinorelbina come trattamento chemioterapico “ classico del NSCLC è supportato da una robusta letteratura che ha evidenziato un ottimo profilo di safety unito ad una definita attività clinica anche in categorie di pazienti particolari come pazienti anziani e/o con scaduto performance status (39-40). Inoltre i risultati di diversi studi di fase II confermano che la formulazione orale ha un profilo farmacocinetico simile a quello ottenuto con la classica schedula di somministrazione con un efficacia equivalente e buon profilo di tossicità (Tabella 2)

Tabella 2

Author	Oral vinorelbine treatment schedule	Number of patients	Median age (years)	(%) CR	Time to progression (months)	Median survival (months)
Jassem 29	IV: 30 mg/m ² /week	38	82	12	2.1	7.9
	Oral: 80 mg/m ² /week after 3 weeks at 60	76	64	14	3.2	9.3
Kanard 26	60 mg/m ² /week	58	73	3.4	3.5	7.5
Gridelli 30	80 mg/m ² /week after 3 weeks at 60	56	74	11	3.7	8.2
Parente 31	60 mg/m ² D1, D8 q3w after 1 C. at 80 (6 C. max)	43	75	14	NR	6.5
Mendez 32	60 mg/m ² D1, D8 q3w	46	77	11.1	3.0	6.4
Tomirotti 33	60 mg/m ² D1, D8, D15 q3w	31	75	19	4.2	9.0
Cobo Dols 34	80 mg/m ² /week after 3 weeks at 60	12	74	17	66% at 4 months	66% at 4 months
Camerini 35	60 mg/m ² D1, D8 q3w	43	77	18.6	4.0	8.0

NR = Not reported; C = Cycle of treatment

2.4 Chemioterapia metronomica

La chemioterapia metronomica (CM) rappresenta un nuovo approccio concettuale nella cura delle neoplasie solide.

Con tale termine si intende la somministrazione frequente, talvolta quotidiana, di lunga durata di farmaci chemioterapici con dosi significativamente al di sotto del MDT senza interruzione di cicli.

(41,43). La chemioterapia metronomica è stato originariamente sviluppata per superare la farmacoresistenza ai farmaci spostando il bersaglio terapeutico dalle cellule tumorali alla vascolarizzazione del tumore, contrastando la ricrescita tumorale a causa della neoangiogenesi, che può verificarsi tra cicli di chemioterapia (42).

La metronomica introdotta a basso dosaggio e senza interruzione, non agisce con effetto citotossico ma come riduzione dell'angiogenesi, interagendo in modo selettivo sulle cellule endoteliali neoformate e sulle (44,45) cellule circolanti e midollari

proangiogeniche, compresi i progenitori delle cellule endoteliali circolanti. Le proprietà antiangiogeniche della terapia a basse dosi sono state confermate in modelli pre-clinici. I meccanismi di attività includono l'inibizione selettiva della proliferazione e /o l'induzione di apoptosi di cellule endoteliali attivate, l'inibizione selettiva di migrazione delle cellule endoteliali, aumento del livello di espressione del inibitore dell'angiogenesi endogeno trombospondina-1, e una diminuzione sostenuta dei livelli di vitalità delle cellule del midollo osseo progenitrici.

L'esperienza pre-clinica con tale approccio è ricca; infatti, vengono riportate numerose esperienze sia su linee cellulari di varie neoplasie che su xenotrapianti in topi nudi o SCID di carcinoma mammario e colico [46-51]. Alla luce di tali basi sperimentali l'approccio metronomico si è rapidamente spostato dalla sperimentazione di base all'utilizzo clinico coinvolgendo pazienti affetti da numerose neoplasie in fase avanzata con interessanti risultati (52-56). L'esposizione a basse dosi di farmaco si traduce clinicamente in una tossicità modesta per i pazienti con un impatto favorevole sulla qualità di vita e produce interessanti tassi di risposta che, in alcuni casi, perdurano per molto tempo. Gli studi clinici hanno dimostrato comparsa di tossicità di grado 1 midollare (neutropenia e linfopenia), mucosite e astenia.

Assenza di tossicità di grado 3-4 tipica degli schemi standard utilizzati. Tali risultati ottenuti in termini di tolleranza, rappresentano il razionale per il suo impiego nei pazienti anziani. Nonostante il rapido sviluppo clinico della CM non esiste una chiara definizione della dose di farmaco da utilizzare che, di conseguenza, veniva spesso fissata in modo empirico basandosi su studi preclinici,

disponibilità fisica di dosi del farmaco ed esperienza del medico (57). Ad oggi numerosi farmaci sono stati utilizzati in trial clinici di fase I e II; ciclofosfamide, doxorubicina, capecitabina, talidomide, 5-fluorouracile, etoposide, paclitaxel, metotrexate e prednisone (tra gli altri) hanno infatti dimostrato un'incoraggiante attività somministrati in modalità metronomica; vengono utilizzati prevalentemente nel tumore della mammella, ovaio, prostata, melanoma, polmone e tumore

neuroendocrino.(58)

La maggior parte dei dati pubblicati sono stati ottenuti in studi clinici condotti sui pazienti con carcinoma mammario avanzato. Uno studio di fase II con basse dosi di ciclofosfamide e metotrexato ha dimostrato una significativa efficacia in pazienti pretrattati con un tasso di risposta globale del 19% e un vantaggio clinico complessivo del 31,7 x cento, ottimi profili di tossicità. (59) La vinorelbina, un alcaloide della vinca semisintetico con attività anti-microtubuli, appare come un farmaco di scelta per la CM grazie alla disponibilità della formulazione orale ed alla provata efficacia nel trattamento di varie neoplasie solide. La possibilità della somministrazione orale del farmaco quando si scelga di utilizzare la CM è infatti estremamente comoda sia per il paziente che per il medico (60). Attualmente non tutti gli oncologi italiana utilizzano la terapia metronomica e soprattutto non sempre è facile capire in che momento della malattia sia necessario introdurla. da qui la necessità di studi di fase III di confronto con la terapia standard per valutare oltre il buon profilo di tossicità anche endpoint di efficacia come PFS E OS.

3 Pazienti e metodi

3.1 Obiettivo dello studio

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare la Percentuale di risposta globale (overall response rate - ORR) e clinical benefit (ORR+SD> 6 mesi) e la tollerabilità del farmaco, tempo a progressione (time to progression - TP), sopravvivenza totale (overall survival - OS), qualità di vita (QoL) e l'analisi dei livelli circolanti di fattori solubili e cellule endoteliali implicati nella regolazione del processo neoangiogenetico sono stati considerati obiettivi secondari.

3.2 Selezione dei pazienti

Questo studio è stato condotto presso l' U.O.C. di Oncologia Medica dell'Ospedale Unico Versilia. I criteri di inclusione necessari per l'arruolamento dei pazienti nello studio sono stati i seguenti:

- Diagnosi istologica o citologica di NSCLC in stadio IIIB o IV, secondo la classificazione clinica TNM (appendice I)
- Performance status del paziente valutato con i criteri ECOG (appendice II) compreso tra 0 e 2
- Malattia misurabile secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (appendice III) (95)
- Consenso informato scritto.
- Possibilità di assumere compresse.
- Adeguata funzionalità midollare (leucociti $\geq 4.0 \times 10^9/L$, piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$), epatica (bilirubinemia ≤ 1.5 mg/dL, alanina-

amino-transferasi e aspartato-amino-trasferasi ≤ 3 volte il limite superiore della norma) e renale (creatininemia ≤ 1.5 mg/dL) Ogni precedente trattamento attivo sulla malattia deve essere interrotto da almeno 4 settimane con risoluzione di eventuali tossicità a $<G3$

- Disponibilità ad eseguire un prelievo ematico

I criteri di esclusione sono stati, invece, i seguenti:

- Radioterapia su lesione target unica. E' ammesso un trattamento radioterapico a scopo antalgico o comunque palliativo purché non su lesione target unica e con irradiazione del midollo osseo $<25\%$ terminato da almeno 4 settimane con risoluzione dell'eventuale tossicità a grado <2

- Presenza di lesioni cerebrali sintomatiche e/o multiple. Pazienti trattati con chirurgia e/o radioterapia stereotassica su lesione singola (o fino ad un massimo di 3 purché rientrino nei criteri per il trattamento chirurgico e/o radioterapico stereotassico) senza evidenza di malattia, asintomatici e non in terapia corticosteroidea (ad eccezione di basse dosi di steroidi per os per il trattamento della dispnea o altri sintomi) possono essere arruolati dopo almeno 4 settimane con risoluzione dell'eventuale tossicità a grado <2

- Contemporanea Inclusione in altro protocollo clinico di studio
- Anamnesi personale di neoplasia maligna nei precedenti 3 anni ad eccezione di tumori cutanei non melanomi, carcinoma della cervice in situ e carcinoma prostatico iniziale radicalmente trattati.
- Una precedente diagnosi di melanoma maligno preclude l'arruolamento.
- Gravidanza in atto o allattamento

- Impossibilità di aderire alle procedure di studio o di eseguire un adeguato follow-up
- Qualsiasi condizione medica o psichiatrica (sia acuta che cronica) o anomalia di laboratorio in grado di aumentare il rischio associato alla partecipazione allo studio, all'assunzione dei farmaci o interferire con l'interpretazione dei risultati (es: Infarto acuto del miocardio, angina instabile, scompenso cardiaco, aritmie cardiache serie non controllate, infezioni in atto, diabete o ipertensione non controllata, etc)
- Due o più trattamenti per la malattia in fase metastatica

3.3 Considerazioni statistiche

L'obiettivo finale primario di questo studio è quello di valutare l'attività (percentuale di risposte obiettive) della vinorelbina orale metronomica in pazienti con NSCLC stadio IIIB-IV. Il calcolo delle dimensioni del campione viene determinato tenendo conto della percentuale di risposte obiettive attese nell'ipotesi di un'attività di scarso interesse (P_0) o di attività auspicabile (P_1) del trattamento di associazione. Fissato un errore $\alpha=0.05$ e $\beta=0.2$, $P_0=10\%$ e $P_1=25\%$ si rende necessario, secondo il disegno Minimax di Simon per trials di fase II a due step, arruolare 18 pazienti al primo step; nel caso in cui si osservino almeno 3 risposte, si procederà ad arruolare ulteriori 25 pazienti per un totale complessivo di 43 pazienti. Nel caso in cui si ottengano 8 o più risposte obiettive l'attività del trattamento sarà ritenuta promettente e quindi di interesse per ulteriori studi.

3.4 Trattamento

La vinorelbina orale verrà somministrata alla dose di 50 mg tre volte alla settimana (lunedì-mercoledì-venerdì) continuativamente senza interruzioni. Le compresse di vinorelbina verranno assunte intere insieme ad acqua dopo un pasto senza essere masticate. Il trattamento verrà proseguito fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile del trattamento stesso, decisione del medico o rifiuto del paziente. Non è prevista nessuna profilassi antiemetica: nel caso in cui i pazienti riferiscano nausea/vomito verrà consigliata all'occorrenza terapia con alizapride. Se alizapride inefficace verrà associato inibitore 5HT3. In caso di neutropenia l'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari deve essere considerato in caso di neutropenia di grado 4 della durata > 7 giorni al ciclo precedente, neutropenia di grado 3-4 febbrile al ciclo precedente. L'utilizzazione di una qualunque terapia antibiotica nell'ambito della profilassi e del trattamento di neutropenia e/o di febbre è lasciata alla discrezione dello sperimentatore.

In caso di comparsa di una diarrea di grado 2 iniziare loperamide 2 cps dopo la prima scarica quindi 1 cp da assumere dopo ogni scarica fino ad un massimo di 6 cpr/die

Se la diarrea persiste per più di 12 ore loperamide 1 cpr ogni 2 ore. Idratazione per os (2-3 litri di liquidi ed elettroliti al giorno).

Se la diarrea persiste per più di 24 ore continuare loperamide valutare trattamento profilattico con fluorochinoloni effettuare esame emocromocitometrico.

Se la diarrea persiste per più di 48 ore valutare eventuale ospedalizzazione per terapie parenterali ed octreotide.

In caso di mucosite di grado > 2 iniziare fluconazolo per via orale in caso di mucosite di grado > 3 valutare l'ospedalizzazione e la terapia endovenosa.

Tossicità neurologica evitare il contatto con sostanza troppo fredde o troppo calde, in caso di neurotossicità > 2 iniziare trattamento con gabapentina per via orale, in caso di neurotossicità > 3 valutare la terapia con levo-acetilcarnitina per via orale od intramuscolare associata o meno alla somministrazione di vitamine del gruppo B per via orale.

Altre terapie concomitanti: la somministrazione di ricalcificanti endovenosi è consentita in coloro che abbiano già iniziato tale terapia al momento dell'ingresso in questo studio di fase II.

La somministrazione di corticosteroidi quotidiana a basso dosaggio è consentita in pazienti che per altri motivi abbiano iniziato tale terapia prima dell'ingresso nello studio.

La somministrazione di qualunque terapia (ormonale sostitutiva, antidepressiva, ansiolitica, cardiologica, antiistaminica, antiacida, antidiabetica, ecc.) già in atto al momento dell'ingresso in questo studio clinico di fase II è consentita durante lo svolgersi della chemioterapia e può essere modificata a patto che tali variazioni non possano influenzare in alcun modo la risposta della malattia alla chemioterapia in atto.

Sulla base di eventuali tossicità ematologiche e non ematologiche, la dose di vinorelbina era modificata come segue:

Riduzioni di dose e rinvii al giorno 1

TOSSICITA' IN CORSO AL GIORNO 1 DEL CICLO PREVISTO	GRADO	
Globuli bianchi (neut. < 1.000/□ l)	< 3.000/μl	Rinvia il trattamento fino a risoluzione
Piastrine	< 100.000/μl	
Diarrea	>1	
Mucosite	>1	
Neurotossicità	2	75%
Neurotossicità	>3	Rinvia fino a tossicità < 2
Neurotossicità	4	Stop

Riduzioni di dose e rinvii al giorno 1 per tossicità pregressa

TOSSICITA' PREGRESSA	GRADO		
Neutropenia > 7 giorni	4	I episodio: stesse dosi con pegfilgrastim al giorno 2 o G-CSF da +5 a +10	
Neutropenia febbrile	4	II epis. ridurre dose al 75%	
Piastrinopenia	4	75%	
Diarrea	3-4	75%	I epis. ridurre al 75% II epis. ridurre al 50%
Stomatite	3-4	75%	
Neurotossicità	2	75%	
Neurotossicità	3	50%	
Neurotossicità	4	stop	

3.5 Valutazione in corso di studio

La valutazione dei pazienti prima dell'inizio del trattamento è stata eseguita mediante accurata raccolta dell'anamnesi ed esame obiettivo; compilazione della valutazione QoL, i pazienti hanno, inoltre, eseguito esami ematochimici completi e sono stati sottoposti a TC total body in associazione ad altri esami strumentali ritenuti necessari per definire l'esatta estensione della malattia nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento. La risposta al trattamento è stata effettuata tramite TC ogni 9 settimane di chemioterapia ed è stata valutata secondo i criteri RECIST (appendice III) riportando, per ogni paziente, la migliore risposta ottenuta. Dopo il completamento della terapia, i pazienti sono stati sottoposti ogni 2 mesi a valutazione dello stato di salute e del quadro di malattia attraverso esame fisico, esami ematochimici completi ed valutazione radiologica, fino all'evidenza di progressione di malattia (*progression disease*, PD). Una valutazione ematochimica comprendente esame emocromocitometrico, creatininemia e bilirubinemia è stata eseguita ogni 3 settimane, così come la registrazione di eventuali tossicità di tipo ematologico e non ematologico, riportando in ogni ciclo per ciascun paziente la peggiore tossicità, la cui valutazione è stata effettuata secondo i criteri NCI-CTC (*National Cancer Institute, Common Terminology Criteria*) versione 3.0 (appendice IV).

Flow Chart

VALUTAZIONE	Basale	Ogni 3 settimane	Ogni 9 settimane	Fine terapia	Follow up (3 mesi)
Anamnesi	X				
Esame obiettivo	X	X	X	X	X
Valutazione Tossicità NCI		X	X	X	
Emocromo con Formula e Piastrine	X	X	X	X	X
Ematochimici Completi (emocromo con formula e piastrine, creatinemia, glicemia, elettroliti, LDH, SGOT, SGPT, γ -GT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale, proteine totali con elettroforesi)	X	X	X	X	X
Markers tumorali (CEA, CYFRA 21.1)	X		X	X	X
Valutazione di Malattia	X		X	X	X
Prelievo fattori angiogenetici	X	X	X	X	

3.6 Analisi dei livelli circolanti e fattori angiogenetici, cellule endoteliali tumorali e natural killer

In tutti i pazienti che hanno aderito allo studio sono state analizzate le variazioni dei livelli circolanti di fattori angiogenetici indotte dal trattamento con vinorelbina orale mediante il loro dosaggio su siero. Inoltre, sempre nell'ambito dell'analisi della possibile variazione dell'assetto neo-angiogenetico, verrà anche valutata la variazione delle cellule endoteliali tumorali circolanti e delle cellule natural killer su sangue intero. I fattori che verranno valutati sono: VEGF, VEGFR1-2, E-selectina, bFGF, PDGF, ICAM, VCAM, trombospondina, HIF α . Per tale motivo verranno eseguiti prelievi seriati ogni 3 settimane per i primi 6 mesi di trattamento; nei pazienti

che proseguiranno il trattamento oltre i 6 mesi i prelievi verranno eseguiti con cadenza bimensile. In tutti i pazienti verrà anche eseguito un prelievo di fine studio. I prelievi verranno sierati (ove necessario), conservati a -20° ed analizzati in un'unica seduta per fattore al termine dello studio per minimizzare l'errore procedurale. Stimiamo di prelevare circa 15ml totali di sangue per prelievo in provette da emocromo contenenti EDTA. Tutto il materiale (siero e sangue) verrà utilizzato per l'analisi ed eventuali rimanenze verranno distrutte. In nessun caso il materiale biologico verrà conservato oltre il termine dello studio. Non sono previste in nessuna fase dello studio analisi genetiche o che, in alcun modo, riguardino gli acidi nucleici (DNA e RNA).

4. Risultati

4.1 Caratteristiche dei pazienti

Dal Dicembre 2010 al Maggio 2012 sono stati arruolati nello studio in modo consecutivo 18 pazienti, affetti da NSCLC stadio IIIB IV. L'età mediana è risultata essere di 80.5 anni (CI 70-86 anni), 15 uomini 3 donne; la distribuzione per performance status indicava 9 pazienti (50%) con PS= 1 e 9 pazienti con un PS = 2. Tutti i pazienti presentavano almeno 3 o più comorbidità. Per quanto riguarda le caratteristiche della neoplasia, 7 pazienti erano in stadio IIIB, mentre i restanti 11 pazienti si presentavano con una malattia in fase metastatica. L'istologia prevalente è risultata squamosa in 11 pazienti, seguita da adenocarcinoma 5 pazienti e da altre istologie 2 pazienti. I pazienti hanno effettuato una media di 7 cicli (CI 3-20). I dati relativi alle risposte erano disponibili per tutti i pazienti. La percentuale di risposte obiettive (ORR) è stata del 16% con 2 risposte parziali ed una risposta completa. Il clinical benefit è stato del 72.2% con 10/18 pazienti che hanno presentato stabilità di malattia per più di 12 settimane, il TTP mediano di 6.5 mesi (95% CI 3-15) e la OS mediana di 9.5 mesi (95% CI 4-20) La riduzione di dose si è verificata in solo 3 pazienti con un raggiungimento di dose intensity dell'89%.

Caratteristiche	Pazienti n (%)
n°pazienti	18
Età mediana (anni)	
70-80	13
>80	5
Sesso	
Uomini	15 (83 %)
Donne	3 (17%)
Stadio clinic	
IIIB	7 (38%)
IV	11 (62%)
ECOG PS	
1	9 (50%)
2	9 (50%)
Istologia	
Adenocarcinoma	5 (28%)
Squamoso	11 (61%)
Altre istologie	2 (11%)
Abitudine al fumo	
Pregressi fumatori	13 (62%)
Fumatori	5 (28%)

4.2 Tossicità

Il trattamento è stato ben tollerato, nel totale di 133 cicli di terapia è stato osservata una sola diarrea G3 e astenia di grado 3. In 5 pazienti si è registrata tossicità ematologica G2 (anemia), 13 pazienti hanno presentato astenia, nausea e vomito G1. (Tabella 3)

<i>Pazienti TOT 18</i>	G1/G2	G3	G4
Astenia	8	1	0
Anemia	5 G2	0	0
Nausea/Vomito	5	0	0
Diarrea	0	1	0

5. Discussione

La recente rivalutazione della chemioterapia metronomica nella terapia dei tumori solidi, soprattutto in relazione alla sue potenziali capacità di inibizione dell'angiogenesi tumorale, ha permesso l'espandersi di studi clinici che ne hanno valutato l'impatto in pazienti nei quali la somministrazione prolungata ed a basse dosi di chemioterapia potesse condurre ad una attività (ed anche possibilmente efficace) terapeutica coniugata ad una migliore tollerabilità del trattamento. In particolare, l'utilizzo della chemioterapia metronomica può consentire un trattamento di più lunga durata rispetto agli approcci tradizionali garantendo una migliore qualità di vita. Sulla base di questo approccio, sono noti da tempo studi clinici condotti nel carcinoma della mammella avanzato dove si è dimostrata una importante attività terapeutica (61) in studi di fase II. Anche se questo approccio manca di una forte evidenza scientifica (proveniente da studi randomizzati di fase III), gli Oncologi italiani, in una survey recentemente pubblicata (62), utilizzano tale approccio terapeutico nella pratica clinica al fallimento di una o più linee di chemioterapia. Se il carcinoma mammario avanzato rappresenta la patologia più frequente nel quale viene utilizzata la terapia metronomica, tuttavia anche in altre patologie, tra le quali il tumore del polmone non a piccole cellule, questa modalità terapeutica è stata recentemente esplorata. In particolare, la possibilità di utilizzare una terapia metronomica con vinorelbina è stata valutata dal nostro gruppo anche sulla base di uno studio da noi pubblicato (63) nel quale la somministrazione

orale di vinorelbina secondo la schedula classica in pazienti affetti da NSCLC elderly (età mediana 77 anni) e con PS=2 aveva mostrato la estrema tollerabilità del trattamento e la sua non trascurabile attività (OR=18.6 % e CB=48.8%). Sulla scorta dei risultati ottenuti, e sulla base anche dei dati di almeno due studi di fase I con vinorelbina orale metronomica, la possibilità di somministrare la vinorelbina per via orale alla dose di 50-60 mg tre volte la settimana è sembrata un'opzione percorribile (64,65). Tra l'altro, la somministrazione di vinorelbina alla dose di 50 mg tre volte la settimana, come pianificato nello studio in corso, può consentire anche un incremento significativo della dose-intensity rispetto alla somministrazione tradizionale (40 mg/mq/settimana con la somministrazione classica versus 150 mg/settimana con la somministrazione metronomica).

E' interessante osservare che su 18 pazienti arruolati nello studio (primo step previsto dal protocollo) si sono osservate 3 risposte obiettive - 16% - (una completa e due parziali) ed un rilevante Clinical Benefit (SD della durata di almeno 12 settimane, in 10/18 pazienti - 72.2% -). Tenendo conto della popolazione arruolata, il risultato in termini di attività appare interessante ed in linea, nonostante rappresenti solo il primo step del protocollo, con i risultati degli studi precedenti. Non da ultimo, va considerata la estrema tollerabilità del trattamento, che, nonostante consenta un incremento importante della dose-intensity della vinorelbina, non ha fatto rilevare alcuna tossicità di grado 4, ma solo un caso di diarrea ed astenia di grado 3.

Il trattamento del NSCLC oggi è alquanto complesso, dipendendo da numerose variabili legate sia all'ospite che alle caratteristiche

biomolecolari della malattia. Appare peraltro sempre più frequente la diagnosi in una fascia di età medio-alta, intorno ai 70 anni. Una quota rilevante della popolazione affetta da NSCLC tuttavia non è suscettibile di un trattamento chemioterapico standard o “targeted” sia per l’età che, soprattutto, per le comorbidità che spesso accompagnano la diagnosi. Si pone quindi il problema di poter assicurare un trattamento attivo ed efficace anche per i pazienti elderly affetti da comorbidità. Alcuni studi attualmente hanno rivalutato anche in questo sottogruppo di pazienti il ruolo non tanto della monochemioterapia, che viene considerata standard, ma soprattutto quello della polichemioterapia con l’associazione di cisplatino e gemcitabina od altre doppiette (66). Le metanalisi condotte tendono a confermare la superiorità della polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia in risposte obiettive ma non in sopravvivenza globale, a fronte, come prevedibile, di una maggiore tossicità.

Il trattamento con vinorelbina orale metronomica dello studio in corso appare quindi, tra le altre, un’opzione terapeutica attiva e potenzialmente efficace soprattutto in una popolazione anziana e affetta da comorbidità importanti, nella quale l’attenzione deve essere posta soprattutto alla tollerabilità del trattamento in modo da mantenere una adeguata qualità di vita.

Lo studio proseguirà l’accrua per arrivare al numero di pazienti pianificato. Non da ultimo, sarà interessante valutare l’aspetto traslazionale legato all’impiego della vinorelbina metronomica sui livelli circolanti di fattori angiogenetici.

6 Bibliografia

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225–249
3. Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 1997; 33:2313-2314
4. Goldstraw P, Crowley JJ, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706-714
5. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non small cell cancer by the Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615-623
6. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26:5043-5051
7. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2010;28:29-34
8. Crinò L, et al. Linee guida AIOM 2009: Neoplasie polmonari. Disponibile online: www.aiom.it
9. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, et al. ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic)

non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5:103-115

10. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22:330-353

11. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non small cell lung cancer. Report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1998; 6:633-641.

12. Cartei G, Cartei F, Cantone A, et al. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 85:794-800

13. Woods RL, Williams CJ, Levi J, et al. A randomized trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61:608-611

14. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909

15. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72

16. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non small cell lung

cancer. A randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer* 2000; 83:447-453

17. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1074-1080

18. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 27:145-157

19. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non small cell lung cancer: results of a European Multicenter Trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:360-367

20. Crinò L, Clerici M, Figoli F, et al. Chemotherapy of advanced non small cell lung cancer: a comparison of three active regimens. A randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). *Ann Oncol* 1995; 6:347-353

21. Crinò L, Scagliotti GV, Ricci S, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non small cell lung cancer: a randomized phase III study of the Italian lung cancer project. *J Clin Oncol* 1999; 17:3522-3530

22. Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in

1patients with stage IIIB or IV non small cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:142-153

23. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III Randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291
24. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98
25. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47:69-80
26. Klastersky J, Sculier J, Lacroix J, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8:1556-1562
27. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003; 41:321–231
28. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs vinorelbine plus cisplatin for advanced non- small cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016–3024
29. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung

cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13:1539–1349

30. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3852–3859

31. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:847–857

32. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74–108.

33. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36:1741–1754.

34. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 91:66–72.

35. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 24:3657–3663.

36. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18, 2529–2536.

37. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the Multicenter

Italian Lung cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362–372.

38. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005; 23:3125-3137.

39 Elderly lung cancer. Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non- small- cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72

40. Gridelli C, Maione P, Rossi A, Palazzuolo G, Colantuoni G, Rossi E. management of unfit older patients with advance NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2009; may 18 [Epub ahead of print]

41. A. Kerbel RS, Kamen BA: The antiangiogenic basis of “metronomic” chemotherapy. *Nature rev Cancer* 2004;4:423–36

42. Laquente B, Vinalis F, Germa JR: Metronomic chemotherapy: an angiogenic scheduling. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 93-98

43. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, Folkman J: Angiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res*; 2000; 60: 1878-1886

44. Hobson B, Denekamp J. Endothelial proliferation in tumours and normal tissues: continuous labelling studies. *Br J Cancer* 1984;49:405–13.

45. Vacca A, Iurlaro M, Ribatti D, et al. Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of vinblastine. *Blood* 1999;94:4143–55.

46. Man S, Bocci G, Francia G, et al. Antitumor effects in mice of low-dose (Metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. *Cancer Res* 2002;62:2731–2735.

47. Kamat AA, Kim TJ, Landen CN Jr, et al. Metronomic chemotherapy enhances the efficacy of antivasular therapy in ovarian cancer. *Cancer Res* 2007;67:281–8.
48. Klement G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000;105:R15–24.
49. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000;60:1878–86.
50. Klement G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and vegf receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000;105:R15–24.
51. Munoz R, Man S, Shaked Y, et al. Highly efficacious nontoxic preclinical treatment for advanced metastatic breast cancer using combination oral UFT cyclophosphamide metronomic chemotherapy. *Cancer Res* 2006;66:3386-91.
52. Colleoni M, Orlando L, Sanna G, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol* 2006;17:232–8.
53. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4899–905.
54. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: A trial of the California, Chicago, and

Princess Margaret Hospital Phase II Consortia, *J Clin Oncol* 2008;26:76-82.

55. Kamat AA, Kim TJ, Landen CN Jr, et al. Metronomic chemotherapy enhances the efficacy of antivasular therapy in ovarian cancer. *Cancer Res* 2007;67:281–8.

56. Munoz R, Shakeda Y, Bertolinic F, et al. Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy, *The Breast* 2005;14:466–479.

57. Lam T, Hetherington JW, Greenman J, et al. From total empiricism to a rational design of metronomic chemotherapy phase I dosing trials. *Anticancer Drugs* 2006;17:113–21.

58. Glode LM, Barqawia, Crighton f, et al: Metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and dexamethasone in prostate cancer;2003,98: 1643-1648.

59. ColleoniM, Rocca A, Sandri MT; Zorzino L, Masci G, Nolè F, Orlando L; de Braud F, Goldhirsch A: Low dose oral methotrxate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endotelial growth factor level. *Ann Oncol*, 2002;13: 73-80.

60. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug resistant cancer. *Cancer Res* 2000;60:1878–86.

61. Elena Collovà, Federica Sebastiani, Elisabetta De Matteis, Daniele Generali, Gaetano Aurilio, Francesco Boccardo, Sergio Crispino6, and Giorgio Cruciani Use of metronomic chemotherapy in oncology: results from a national Italian survey *Clinc Onc* 2010; 7: 455-464

62 Eddy Pasquier, Maria Kavallaris and Nicolas André Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions *Tumori* 2011; 97.

63. Camerini A, Valsuani C, Mazzoni F, et al. Phase II trial of single agent oral vinorelbine in elderly (≥ 70 years) patients with advanced non small cell lung cancer and poor performance status. *Ann Oncol* 2010;21: 1290-5
64. Briasoulis E, Pappas P, Puozzo C, et al Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:OF1–8.
65. Rajed L, Negassa A, Miller K, Sparano JA; Phase I trial metronomic oral vinorelbine in patients with advanced cancer. *Cancer Chemo Pharm*; 2011 1580-1585.
66. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis. Des Guetz G. Uzzan B. Nicolas P et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012. Apr 23

7. Appendici

Appendice I. Classificazione clinica TNM del carcinoma polmonare non a piccole cellule

T-TUMORE PRIMITIVO

TX: il tumore primitivo non può essere definito; ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule atipiche nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale

T0: Tumore primitivo non evidenziabile

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare

T2: Tumore con una qualsiasi delle seguenti caratteristiche di dimensione o estensione: superiore a 3 cm nella sua dimensione massima interessamento del bronco principale, 2 cm o più distalmente alla carina invasione della pleura viscerale associato ad atelectasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare ma non interessa il polmone in toto **T3:** tumore di qualunque dimensione che invade direttamente alcune delle seguenti strutture: parete toracica (inclusi i tumori del sulcus superiore), diaframma, pleura mediastinica, pericardio parietale; o tumore del bronco principale a meno di 2 cm distalmente alla carina ma senza interessamento della carina stessa; o associato ad atelectasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto

T4: Tumore di qualunque dimensione che invade alcune delle seguenti strutture: mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, esofago, corpi vertebrali, carina; nodulo(i) neoplastico(i) separati(i) nello stesso lobo; tumore con versamento pleurico maligno

N- LINFONODI REGIONALI

Nx: Linfonodi regionali non valutabili

N0: Linfonodi regionali liberi da metastasi

N1: Metastasi in linfonodi omolaterale peribronchiali e/o omolaterale ilari e intrapolmonari, comprendendo anche l'interessamento per estensione diretta

N2: Metastasi in linfonodi mediastinici omolaterali e/o sottocarinali

N3: Metastasi in linfonodi mediastinici controlaterali e/o ilari, omo- o controlaterali scalenici, o in quelli sovraclaveari

M- METASTASI A DISTANZA

Mx: Metastasi a distanza non accertabili

M0: Metastasi a distanza assenti

M1: metastasi a distanza presenti; sono compresi anche noduli neoplastici (unici o multipli) separati in altro lobo omo- o controlaterale

Stadio	TNM
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0/T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0/T1-T3 N2 M0
IIIB	T1-T4 N3 M0/T4 N0-2 M0
IV	T1-4 N0-3 M1

Appendice II: scala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) per la valutazione del performance status

0: In grado di svolgere le attività normali senza restrizioni

1: Presenta restrizioni alle attività fisiche strenue, ma deambula ed è in grado di svolgere attività lievi o sedentarie, quali lavori domestici

2: Deambula, è autosufficiente, ma non può svolgere attività lavorative; in piedi per più del 50% del tempo

3: Appena autosufficiente, allettato o seduto per più del 50% del tempo

4: Completamente disabile; non autosufficiente; sempre allettato o seduto

5: Deceduto

Appendice III: criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) per la valutazione della risposta

Eleggibilità Solamente pazienti con malattia misurabile al momento della valutazione basale sono stati inseriti nello studio, il cui obiettivo primario è la valutazione della risposta obiettiva del tumore.

Malattia misurabile: si ha quando è presente almeno una lesione misurabile. Se la malattia misurabile è ristretta ad una lesione solitaria, la sua natura neoplastica deve essere confermata con una indagine istologica/citologica.

Lesioni misurabili: sono quelle lesioni che possono essere misurate accuratamente in almeno una dimensione e il cui diametro maggiore sia > 20 mm se valutate con le metodiche radiologiche tradizionali o > 10 mm se valutate con la TAC spirale.

Lesioni non-misurabili: sono tutte le lesioni che non rientrano nel criterio suddetto: lesioni aventi diametro maggiore inferiore a 20 mm se valutate con le metodiche radiologiche tradizionali o inferiore a 10 mm se valutate con la TC spirale, lesioni scheletriche, lesioni meninge, ascite, versamento pleurico, versamento pericardico, carcinoma infiammatorio della mammella, linfangite carcinomatosa (cutanea o polmonare), lesioni cistiche ed anche masse addominali che non siano state confermate da metodiche di diagnostica per immagini. La valutazione delle lesioni deve essere effettuata utilizzando regoli o calibri e le misurazioni devono essere riportate utilizzando il sistema metrico decimale.

La valutazione basale delle dimensioni di una lesione deve essere fatta entro 4 settimane prima dell'inizio del trattamento chemioterapico. Le lesioni dovrebbero essere sempre valutate con la stessa metodica diagnostica durante tutto il trattamento. Le lesioni apprezzabili all'esame clinico sono considerate misurabili solo se superficiali (ad es. noduli cutanei e linfonodi palpabili).

Metodi di Misurazione TC e RMN sono attualmente le migliori metodiche disponibili e riproducibili per misurare le lesioni target selezionate per la valutazione della risposta. TC convenzionale e RMN dovrebbero essere effettuate con scansioni contigue < 10 mm. La TC spirale dovrebbe essere eseguita utilizzando un algoritmo di ricostruzione contigua a 5 mm. Le lesioni valutate con Rx torace sono accettabili come lesioni misurabili quando sono chiaramente definite e circondate da parenchima polmonare aerato. Comunque la TC è preferibile.

Valutazione Basale: lesioni Target e non Target Tutte le lesioni misurabili fino ad massimo di 5 per organo ed un totale di 10, rappresentative di tutti gli organi interessati dalla malattia vengono identificate come lesioni —target || e quindi registrate e misurate nel corso della valutazione basale. Le lesioni —target || devono essere selezionate in base alla dimensione del diametro maggiore (privilegiare le lesioni con diametro più lungo) e alla possibilità di poterle rivalutare nel corso del trattamento (con tecniche di immagine o clinicamente).

La somma dei diametri maggiori di tutte le lesioni target deve essere calcolata e registrata al momento della valutazione basale ed utilizzata in seguito come riferimento per la valutazione della

risposta obiettiva del tumore. Tutte le altre lesioni (o sedi di malattia) dovrebbero essere definite come lesioni —non target || e possono essere registrate durante la valutazione basale. La loro misurazione non è necessaria ma la loro presenza o scomparsa può essere valutata nel corso del follow-up.

Valutazione delle lesioni Target Risposta Completa (RC): si osserva la scomparsa di tutte le lesioni “target”

Risposta Parziale (RP): si osserva una diminuzione del 30% della somma dei diametri maggiori delle lesioni “target” prendendo come riferimento la somma dei diametri maggiori calcolata al momento della valutazione basale

Progressione (PD): si osserva un aumento del 20% della somma dei diametri maggiori delle lesioni “target” prendendo come riferimento la somma più piccola dei diametri maggiori osservata dall’inizio del trattamento oppure si osserva la comparsa di una o più nuove lesioni

Stabilità (SD): non si osserva né una diminuzione del 30% della somma dei diametri maggiori delle lesioni “target” né un aumento del 20% della somma dei diametri maggiori delle lesioni “target”

Valutazione delle lesioni Non-Target Risposta completa (CR): si osserva la scomparsa di tutte le lesioni “non target” e la normalizzazione dei livelli sierici dei markers tumorali

Stabilità (SD): rimangono una o più lesioni “non target” e/o i livelli sierici dei markers tumorali restano sopra i valori normali

Progressione (PD): si osservano una o più nuove lesioni e/o un inequivocabile progressione delle pre-esistenti lesioni “non target”
Sebbene una chiara progressione delle lesioni “non target” soltanto sia un evento raro, in alcune circostanze l’opinione del medico può

prevalere e la progressione deve poi essere confermata dal comitato revisore o dal coordinatore dello studio.

Valutazione della migliore risposta globale La migliore risposta globale è la migliore risposta osservata dall'inizio del trattamento fino a quando non si ha progressione o ripresa della malattia (prendendo come riferimento la somma più piccola dei diametri maggiori osservata dall'inizio del trattamento). I pazienti che a causa di peggioramento globale dello status di salute devono interrompere il trattamento senza che si osservi l'evidenza obiettiva di una progressione di malattia dovrebbero essere classificati come pazienti con "deterioramento sintomatico" e dovrà essere fatto ogni sforzo per documentarne la progressione dopo la sospensione del trattamento. In alcune circostanze può essere difficile distinguere la malattia residua dal tessuto sano. Pertanto quando la valutazione della risposta completa dipende da questa determinazione si raccomanda di indagare la lesione residua con agoaspirato o biopsia per confermare la risposta completa.

Conferma

L'obiettivo principale della conferma della risposta obiettiva è quello di evitare un sovrastima della percentuale di risposte osservate. Nel caso in cui non sia possibile confermare la risposta ciò deve essere chiaramente riportato nei risultati dello studio. La risposta parziale (PR) o completa (CR) devono essere confermate eseguendo una rivalutazione delle lesioni non prima di 4 settimane dopo la prima osservazione. Intervalli superiori, se previsti dal protocollo dello studio, possono essere ugualmente appropriati. Nel caso di SD questa deve essere confermata almeno in una successiva misurazione

da eseguire dopo l'intervallo minimo previsto nel protocollo dello studio (generalmente, non inferiore a 6-8 settimane).

Appendice IV: criteri NCI-CTC versione 3.0 per la valutazione della tossicità					
Tossicità	0	1	2	3	4
EMATOLOGICA					
<i>Leucociti</i>	≥ 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
<i>Piastrine</i>	NLN	75,0-normale	50,0-74,9	25,0-49,9	<25,0
<i>Emoglobina</i>	NLN	10,0-normale	8,0-10,0	6,5-7,9	<6,5
<i>Granulociti Neutrofili</i>	≥ 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
<i>Linfociti</i>	≥ 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
GASTROINTESTINALE					
<i>Nausea</i>	Assente	Alimentazione in quantità adeguata	Alimentazione e possibile ma con rilevante riduzione	Alimentazione non rilevante	-
<i>Vomito</i>	Assente	1 episodio in 24h	2-5 episodi in 24h	6-10 episodi in 24h	>10 episodi nelle 24h, o richiede terapia parenterale
<i>Diarrea</i>	Assente	Aumento di 2-3 scariche/die	Aumento di 4-6 scariche/die o scariche notturne o crampi moderati	aumento di 7-9 scariche/die o incontinenza o crampi intensi	Aumento ≥ 10 scariche/die, o enterorragia, o richiede terapia parenterale
<i>Stomatite</i>	Assente	Ulcere non dolorose, eritema o dolore lieve	Eritema doloroso, edema o ulcere ma può mangiare	Eritema doloroso, edema o ulcere e non può mangiare	Richiede terapia parenterale o supporto enterale
EPATICA					
<i>Bilirubina</i>	NLN	-	< 1,5xVN	> 1,5-3,0xVN	> 3,0xVN
<i>Transaminasi (SGOT, SGPT)</i>	NLN	≤ 2,5xVN	2,6-5,0xVN	5,1-20,0xVN	>20,0xVN
<i>Fosfatasi Alcalina o 5'-nucleotidasi</i>	NLN	≤ 2,5xVN	2,6-5,0xVN	5,1-20,0xVN	>20,0xVN

RENALE					
<i>Creatinina</i>	NLN	< 1,5xVN	> 1,5-3,0xVN	3,1-6,0xVN	> 6,0xVN
<i>Proteinuria</i>	Nessuna Alterazione	1+ o < 0,3 g/dl o <3 g/l	2-3+ o 0,3-1,0 g/dl o 3-10 g/l	4+o > 1,0 g/dl o >10 g/l	Sindrome Nefrosica
<i>Ematuria</i>	Assente	Solo Microscopica	Macroscopica senza coaguli	Macroscopica con Coaguli	Richiede Trasfusione
ALOPECIA	Assente	Lieve Perdita di Capelli	Perdita di Capelli cospicua o totale	-	-
POLMONARE	Assente o Nessun cambiamento	Assenza di sintomi Alterazione delle PFR	Dispnea all'esercizio rilevante	Dispnea con attività normale	Dispnea a Riposo
CARDIACA					
<i>Aritmie</i>	Assenti	Asintomatiche, transitorie non richiedono terapia	Ricorrenti o persistenti, non richiedono terapia	E' necessaria terapia	Richiedono monitoraggio; ipotensione, tachicardia ventricolare o fibrillazione
<i>Funzione</i>	Normale	Assenza di sintomi, riduzione della frazione di eiezione a riposo <20% valore iniziale	Assenza di sintomi, riduzione della frazione di eiezione a riposo >20% valore iniziale	SCC lieve che risponde alla terapia	SCC grave e refrattario
<i>Ischemia</i>	Assente	Appiattimento non specifico delle onde T	Assenza di sintomi, alterazioni dell'onda T e del Tratto ST che suggeriscono ischemia	Angina senza evidenza di infarto	Infarto miocardio acuto
PERICARDICA	Assente	Versamento asintomatico, non richiede terapia	Pericardite (sfregamento, dolore toracico, alterazione dell'ECG)	Versamento sintomatico; è necessario il drenaggio	Tamponamento, è necessario il drenaggio tempestivo

ALLERGIA	Assente	Eruzione cutanea transitoria, febbre da farmaci <38°C	Orticaria, febbre da farmaci di 38°C lieve broncospasm o	Malattia da siero, broncospasmo, richiede terapia parenterale	Anafilassi
NEUROLOGICA					
<i>Sensoriale</i>	Assente o nessun cambiamento o	Lievi parestesie, perdita dei riflessi tendinei profondi	Deficit sensitivo obiettivo lieve o moderato; parestesie moderate	Deficit sensitivo obiettivo grave o parestesie che interferiscono con la funzione	-
<i>Motoria</i>	Assente o nessun cambiamento o	Debolezza soggettiva; nessun reperto obiettivo	Lieve debolezza obiettiva senza alterazione significativa della funzione	Debolezza obiettiva con alterazione della funzione	Paralisi
CUTANEA	Assente o nessun cambiamento o	Eruzione maculare papulare isolata eritema asintomatica	Eruzione maculare papulare isolata eritema con prurito o altri sintomi	Eruzione maculare papulare vescicolare generalizzata	Dermatite esfoliativa o ulcerativa