

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DOTTORATO DI RICERCA INTERNAZIONALE IN
SCIENZE ONCOLOGICHE – XXVI CICLO
Presidente: Prof. Ferdinando Nicoletti

CORRADO SPATOLA

TRATTAMENTO DEL NSCLC EGFR-MUTATO
LOCALMENTE AVANZATO MEDIANTE
ASSOCIAZIONE DI ERLOTINIB E RADIOTERAPIA
3D-CONFORMAZIONALE

—————
TESI DI DOTTORATO

Relatore:
Chiar.mo Prof. G. PRIVITERA

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

INDICE

1. Introduzione

2. Materiale e metodi

2.1 Background e rationale

2.2 Reclutamento

2.2.1 Criteri di eleggibilità

2.2.2 Trattamento intrapreso

3. Risultati

4. Discussione

4.1 Dati di studi preclinici

4.2 Dati di studi clinici nel NSCLC

4.2.1 Cetuximab

4.2.2 Panitumumab

4.2.3 Nimotuzumab

4.2.4 Gefitinib

4.2.5 Erlotinib

4.3 Considerazioni per la pratica clinica

5. Conclusioni

6. Bibliografia

1. Introduzione

Il cancro del polmone è la principale causa di morte per neoplasia nel mondo. L'istologia non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer o NSCLC) rappresenta l'80% di tutti i tumori polmonari.

Circa un terzo dei pazienti al momento della diagnosi si presenta con un tumore localmente avanzato, allo stadio IIIA o B. La maggior parte dei pazienti in tale stadio non è operabile per malattia bulky o per la coesistenza di estese linfadenopatie mediastiniche. In questo setting di pazienti, un trattamento curativo è spesso una sfida.

L'attuale standard di cura per i pazienti con NSCLC localmente avanzato non resecabile è la chemioterapia concomitante a radioterapia toracica (TRT). I tassi di sopravvivenza a 5 anni ottenuti con l'associazione è di circa il 20% .

Ulteriori miglioramenti nel risultato del trattamento per i pazienti con NSCLC localmente avanzato si correlano allo sviluppo di modalità combinate di terapia più efficaci e, soprattutto, alla migliore comprensione dei meccanismi bio-molecolari di crescita e diffusione di queste neoplasie.

Negli ultimi 15 anni, molti progressi sono stati fatti nella comprensione della basi cellulari e molecolari di carcinogenesi

del NSCLC. Una delle principali alterazioni molecolari identificata è la sovraespressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), che si riscontra nel 40-80% dei NSCLC, specie nei carcinomi ad istologia non squamosa.

Il targeting dell'EGFR rappresenta una ben nota strategia terapeutica e può essere ottenuta sia con anticorpi monoclonali diretti contro il dominio extracellulare del recettore o mediante piccole molecole che agiscono inibendo la tirosin-chinasi EGFR-specifica.

Sebbene gli inibitori EGFR in sé non siano curativi nei tumori solidi, la loro combinazione con la radioterapia potrebbe migliorare il controllo locale del tumore a causa delle interazioni tra i due trattamenti. L'attuale standard di terapia prevede l'associazione della radioterapia con la chemioterapia. Quest'ultima è costituita dall'impiego di doppiette di un sale di platino (cis o carboplatino) ed uno dei seguenti chemioterapici: gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o pemetrexed. Questi trattamenti sono gravati da importanti tossicità, specie di tipo ematologico e gastro-enterico, con frequenti rimodulazioni del protocollo sia per quel che riguarda la dose, che per gli intervalli di somministrazione (*dose density* e *dose intensity*).

La ricerca di nuove associazioni terapeutiche che da un lato consentano un miglioramento dei tassi di risposta e di sopravvivenza e, dall'altro, il mantenimento di un'adeguata qualità di vita, ha condotto alla valutazione dell'impiego di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, fra questi gli inibitori dell'EGFR, in combinazione con la radioterapia toracica.

Obiettivo di questo progetto di ricerca è stato di selezionare pazienti affetti da carcinoma del polmone NSCLC localmente avanzato, ad istologia non squamosa ed esprimenti mutazione del gene per *l'Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) e di candidarli ad un trattamento combinato di radioterapia e *targeted therapy*, senza la somministrazione di terapia antitumorale.

2. Materiale e metodi

2.1 Background e razionale

Il razionale del Progetto è fornito dalle evidenze della letteratura scientifica relative al trattamento dei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato.

Il NSCLC è stato oggetto di numerosi studi per caratterizzare i meccanismi che inducono l'iniziazione e la progressione del tumore. Una delle principali alterazioni molecolari identificata è la sovraespressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR). EGFR svolge un ruolo cruciale nella proliferazione cellulare, inibizione della apoptosi, angiogenesi, metastasi e chemio-radio-resistenza .

Il targeting dell'EGFR può essere ottenuto sia con anticorpi monoclonali diretti contro il dominio extracellulare del recettore o con piccole molecole che agiscono inibendo la tirosin-chinasi EGFR-specifica (Figura 1).

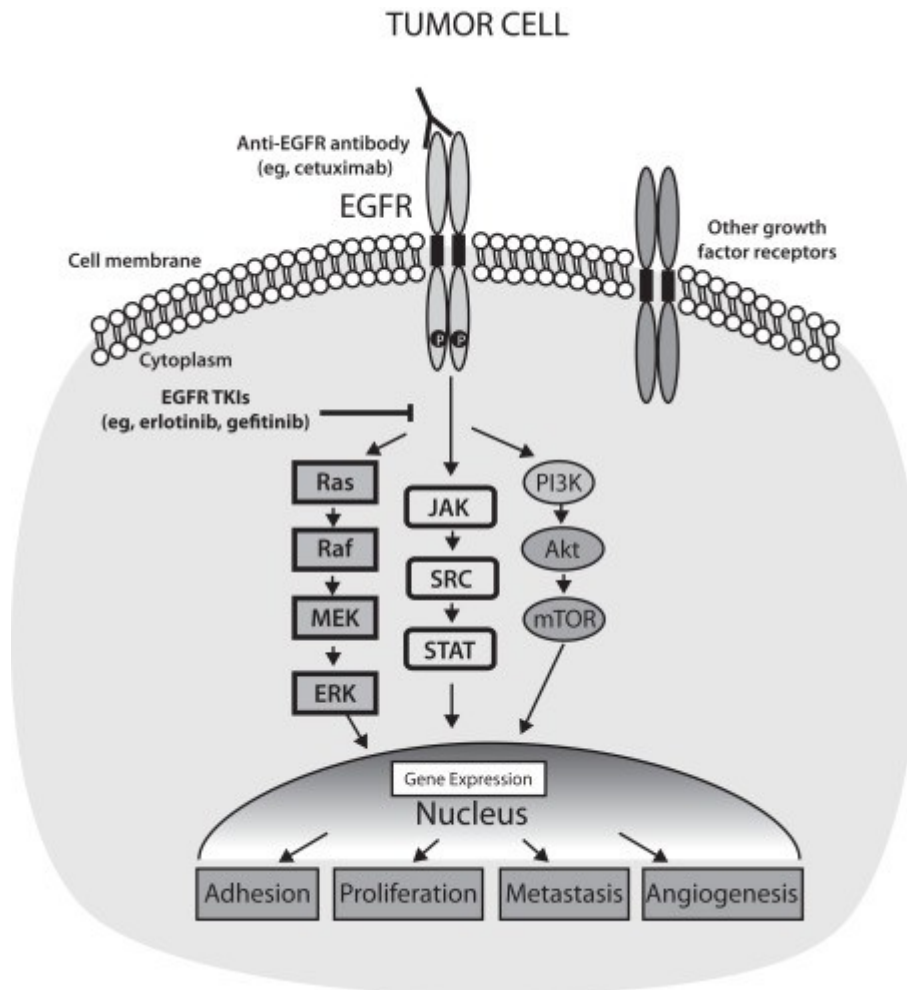


Figura 1: vie molecolari di inibizione dell'EGFR.

Sebbene gli inibitori di EGFR non esplichino un'azione realmente quantizzabile, quale l'induzione di risposte complete e/o parziali di grado elevato, la loro combinazione con la radioterapia potrebbe migliorare il controllo locale del tumore con un meccanismo di tipo additivo. Attualmente, sono disponibili dati *in vitro* relativi all'uso di farmaci anti-EGFR e irradiazione concomitante, ma fino ad oggi, sono esigui i dati clinici in grado di fornire una evidenza scientifica sui vantaggi dell'associazione.

Il ruolo dello stato mutazionale del gene per l'EGFR è stato messo in evidenza, in particolar modo, per i tumori NSCLC non squamosi. La presenza di mutazioni attivanti il dominio tirosin-chinasico del gene EGFR sono state descritte negli esoni 18-21. I pazienti affetti da NSCLC non squamoso che esprimono tale mutazione, secondo le recenti evidenze della letteratura scientifica, ricevono un maggiore beneficio dal trattamento con farmaci anti-EGFR, quali erlotinib o gefitinib, rispetto a coloro che vengono trattati con chemioterapia.

Gli inibitori tirosin chinasici di EGFR, erlotinib e gefitinib, sono farmaci disponibili in formulazione orale, dotati di un ottimo profilo di tollerabilità rispetto alle terapie antitumorali, con evidenza di tossicità gastroenterica ed ematologica di grado I-II solo nel 10-15% dei casi. L'unica tossicità rilevante è la tossicità cutanea, caratterizzata da una reazione simil-acneiforme localizzata al volto ed al tronco.

Gli inibitori di EGFR, impiegati nella pratica clinica come seconda linea di trattamento, hanno trovato recentemente un ruolo anche in prima linea nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, positivi per una mutazione attivante di EGFR. In particolare, gefitinib ha dimostrato in 4 studi di fase III condotti in Asia, e più recentemente anche erlotinib in uno studio cinese,

un significativo vantaggio in risposta e PFS ma non in OS rispetto alla chemioterapia standard in prima linea con un migliore profilo di tossicità. Oggi, quindi, sia in oriente che in occidente nei pazienti mutati si preferisce la terapia con inibitori di EGFR in prima linea rispetto alla tradizionale chemioterapia.

I migliori risultati riscontrati con l'impiego degli inibitori di EGFR sono stati ottenuti in popolazioni asiatiche dove è presente una maggiore incidenza di mutazioni di EGFR rispetto ai caucasici. Tale differenza sarebbe giustificabile con le caratteristiche genetiche molto diverse tra le popolazioni.

La letteratura scientifica relativa all'associazione di radioterapia toracica ed utilizzo di inibitori dell'EGFR, ha messo in evidenza l'esistenza di un forte razionale biologico nell'associazione di radioterapia ed utilizzo di erlotinib per certi tipi di tumore, come ad esempio i carcinomi del distretto testa-collo, il carcinoma del polmone non-small cell, il carcinoma pancreatico, il glioblastoma ed il carcinoma esofageo (Mehta et al, 2012).

Lo studio di Rosell ha dato importanti risultati relativamente all'associazione RT-Erlotinib nel NSCLC. Si tratta di uno studio randomizzato di fase III condotto su 1227 pazienti (Studio EURTAC), condotto in una popolazione di caucasici con mutazione di EGFR, dove si confrontava l'uso dell'erlotinib in

prima linea versus chemioterapia a base di platino. I risultati hanno dimostrato un beneficio in termini di PFS, 9.7 vs 5.2 mesi con un 63% di riduzione del rischio di progressione o decesso a favore di erlotinib (HR= 0,37; $p < 0,0001$). I risultati di sopravvivenza non sono ancora maturi. Il tasso di risposta (*overall response rate, ORR*) alla CT è del 15% vs il 58% nel braccio con erlotinib ($p < 0,0001$).

Lo studio di Boyer et al. (Studio TRUST, di fase IV, 2012), condotto su una popolazione australiana di 460 pazienti, ha confermato l'efficacia e la tollerabilità del farmaco in questa sotto-popolazione, con l'evidenza di necessità di modifica di dose solo nel 18% dei pazienti.

In relazione al frazionamento di dose ed alla dose totale somministrata, ci sono evidenze scientifiche che confermano l'efficacia della dose standard di 60 Gy erogati con frazionamento convenzionale. Recenti studi (Stinchcombe et al., 2012) hanno messo in evidenza che dosaggi maggiori, come quelli erogati nei protocolli di high-dose thoracic radiation therapy (74 Gy) esitano in una minore sopravvivenza complessiva. L'iperfrazionamento è stato ampiamente investigato negli anni passati, con risultati incoraggianti, ma la

sua adozione nella pratica clinica non si è mai diffusa a causa di considerazioni di carattere logistico-organizzativo.

L'ipofrazionamento, viceversa, negli ultimi anni è stato ampiamente valutato e rivisitato, alla luce delle notevoli implementazioni tecnologiche fornite dalle esperienze di radioterapia stereotassica e di adroterapia. Gli avanzamenti disponibili nell'ambito del targeting tumorale, del treatment planning e dell'adaptive radiation therapy, hanno permesso di adottare protocolli di ipofrazionamento in associazione a terapie biologico-antiblastiche. Questo approccio si è dimostrato fattibile ed il rischio di effetti collaterali sugli organi sani circostanti è stato ridotto. Tali studi sono tuttavia in corso.

Sulla base di queste premesse scientifiche, abbiamo avviato un Progetto di Ricerca per pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato, da sottoporre, previa determinazione dello stato mutazionale di EGFR, a terapia di induzione con erlotinib e successiva terapia concomitante con radioterapia toracica e targeted therapy.

2.2 Reclutamento

A partire dall'ottobre 2010, sono stati reclutati 35 pazienti, di età compresa tra 49 e 74 anni, rapporto M/F: 26/9, affetti da NSCLC

localmente avanzato inoperabile (TNM stadio IIIA/IIIB: 10/25 pazienti). Tutti i pazienti sono stati stadiati tramite la TC encefalo-torace-addome completo con mdc, PET e Scintigrafia Ossea.

Di questi, 23 pazienti presentavano una istologia non squamosa o non altrimenti specificata. La ricerca della mutazione del gene dell'EGFR è stata circoscritta a questi casi. Lo studio molecolare è stato condotto mediante l'amplificazione in PCR e successiva analisi mutazionale.

La presenza di mutazioni attivanti il dominio tirosino-chinasi del gene EGFR negli esoni 18-21 è stata descritta in 12 pazienti, 9 maschi ed 3 femmine.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti selezionati sono descritte nella Tabella 1.

Tabella 1

Paziente	Età	Sesso	Istologia	TNM	Co-morbilità	PS ECOG	Fumatore
M.P.	51	M	adenocarcinoma	cT3 N2	Diabete mellito Ipertensione art.	0	NO
D.S.	58	M	Adenocarcinoma	cT4 N1	BPCO Cerebro-vasculopatia	1	NO
S.M.	63	F	adenocarcinoma	cT4 N1	Diabete mellito	0	NO
F.A.	66	M	Ca a grandi cellule	cT3 N2	-	1	SI

S.C.	49	M	Carcinoma NAS	cT3 N3	Diabete mellito Ipertensione art. BPCO	1	SI
C.S.	71	M	Adenocarcinoma	cT4 N1	Ipertensione art.	1	NO
V.G.	69	M	Adenocarcinoma	cT2N3	-	0	NO
S.M.	73	F	Ca a grandi cellule	cT3 N2	Ipertensione art. BPCO	1	SI
T.I.	59	M	Adenocarcinoma	cT4 N0	Ischemia miocardica cronica	0	NO
Z.P.	66	F	Adenocarcinoma	cT4 N1	-	0	SI
F.G.	74	M	Adenocarcinoma	cT3 N2	Diabete mellito Ipertensione art.	1	NO
S.G.	58	M	Carcinoma NAS	cT4 N0	Diabete mellito	1	NO

2.2.1 Criteri di eleggibilità

Età: maggiore di 18 anni

Nessuna selezione relativa al sesso.

Criteri di inclusione:

- carcinoma polmonare non a piccole cellule, istologia non squamosa
- presenza di mutazione attivante il dominio tirosin-chinasico del gene EGFR negli esoni 18-21
- non resecabilità, stadio IIIA e IIIB
- non evidenza di malattia metastatica

- assenza di co-morbilità severe a carico dell'apparato cardio-circolatorio, renale, SNC
- adeguata funzionalità polmonare (FEV1 \geq 1.0 L)

Criteri di esclusione:

- malattia metastatica
- precedente trattamento antineoplastico
- versamento pleurico o pericardico maligno
- neuropatia periferica di grado \geq 2

2.2.2 Trattamento intrapreso

I 12 pazienti eleggibili hanno assunto Erlotinib al dosaggio di 150 mg/die per tre mesi. Durante tale periodo non si sono manifestate tossicità di rilievo. La reazione simil-acneiforme si è presentata in tutti i pazienti, ma solo in 3 di essi è stata di III grado, comunque sempre ben controllata con l'uso di antibiotici topici e sistemici. Non c'è stata alcuna tossicità gastro-enterica o ematologica.

Dopo tre mesi di targeted therapy, è stata eseguita una rivalutazione con TC e PET. I criteri adottati per la valutazione della risposta sono stati i RECIST 1.1.

Secondo tali criteri, nessuno dei pazienti trattati ha presentato progressione di malattia. Le risposte parziali sono state 10 e due le stabilizzazioni di malattia.

Tutti i 12 pazienti sono stati avviati alla fase di terapia concomitante. Essa ha previsto la prosecuzione di Erlotinib al dosaggio di 150 mg/die, associato al trattamento radiante toracico.

La Radioterapia è stata condotta in tecnica 3D-Conformazionale.

Il volume bersaglio ha compreso la massa tumorale (CTV1) evidente in fase di ristadiazione e le stazioni linfonodali captanti alla PET iniziale (CTV2). Non è stata eseguita una *elective nodal irradiation* sulle stazioni linfonodali mediastiniche non captanti 18-FDG. La dose prescritta è stata di 60-64 Gy, erogata con frazionamento convenzionale di 1,8 Gy/die. È stata posta particolare attenzione alla dose agli organi critici circostanti (in particolare polmone, esofago, cuore, midollo spinale). In tutti i trattamenti pianificati sono stati rispettati i *constraints* di dose del QUANTEC (Tabella di seguito indicata).

Table 1. QUANTEC Summary: Approximate Dose/Volume/Outcome Data for Several Organs Following Conventional Fractionation (Unless Otherwise Noted)* (Continued)

Organ	Volume segmented	Irradiation type (partial organ unless otherwise stated) [†]	Endpoint	Dose (Gy), or dose/volume parameters [†]	Rate (%)	Notes on dose/volume parameters
Lung	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	V20 ≤ 30%	<20	For combined lung. Gradual dose response
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 7	5	Excludes purposeful whole lung irradiation
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 13	10	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 20	20	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 24	30	
Whole organ	3D-CRT	Symptomatic pneumonitis	Mean dose = 27	40		
Esophagus	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥3 acute esophagitis	Mean dose <34	5–20	Based on RTOG and several studies
	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥2 acute esophagitis	V35 <50%	<30	A variety of alternate threshold doses have been implicated.
	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥2 acute esophagitis	V50 <40%	<30	Appears to be a dose/volume response
	Whole organ	3D-CRT	Grade ≥2 acute esophagitis	V70 <20%	<30	
Heart	Pericardium	3D-CRT	Pericarditis	Mean dose <26	<15	Based on single study
	Pericardium	3D-CRT	Pericarditis	V30 <46%	<15	
	Whole organ	3D-CRT	Long-term cardiac mortality	V25 <10%	<1	Overly safe risk estimate based on model predictions
Spinal cord	Partial organ	3D-CRT	Myelopathy	Dmax = 50	0.2	Including full cord cross-section
	Partial organ	3D-CRT	Myelopathy	Dmax = 60	6	
	Partial organ	3D-CRT	Myelopathy	Dmax = 69	50	
	Partial organ	SRS (single fraction)	Myelopathy	Dmax = 13	1	Partial cord cross-section irradiated 3 fractions, partial cord cross-section irradiated
	Partial organ	SRS (hypofraction)	Myelopathy	Dmax = 20	1	

Al termine della radioterapia, i pazienti hanno proseguito il trattamento con Erlotinib fino a progressione, con rivalutazione strumentale ogni 3-4 mesi.

3. Risultati

Al termine dello studio, a settembre 2013, dopo un follow-up mediano di 21 mesi (range 5-34 mesi), 9 pazienti stanno proseguendo il trattamento, fino ad eventuale progressione.

Dei 12 pazienti trattati, 3 hanno interrotto il trattamento per l'evidenza di progressione di malattia. La sede di metastatizzazione è stata l'encefalo per uno di essi (dopo una *progression-free survival* di 13 mesi) e locoregionale ed epatica per il secondo (dopo una *progression-free survival* di 18 mesi).

Lo studio ha dimostrato, quindi, che il trattamento combinato con inibitore TKI dell'EGFR Erlotinib, somministrato in fase di induzione, di concomitanza alla Radioterapia toracica e, successivamente in adiuvante/mantenimento, ha permesso di ottenere una risposta parziale/stabilità di malattia in tutti i pazienti.

Il beneficio ottenuto si è mantenuto mediamente per un periodo di circa 18 mesi (sopravvivenza libera da progressione), con 9 pazienti (75% del campione) sopravvissuti ed attualmente in corso di terapia. Tre pazienti hanno presentato una progressione di malattia e, per due di essi, è stata avviata una seconda linea di trattamento, basata sulla terapia antiblastica con doppietta a base di cisplatino.

4. Discussione

Esiste un forte razionale per la combinazione di erlotinib con radioterapia toracica.

Erlotinib aiuta ad interrompere i percorsi di crescita e proliferazione delle cellule e aumenta la sensibilità delle cellule agli effetti della radioterapia (Chinnaiyan, 2005; Nyati, 2006; Baumann, 2007; Tortora, 2007; Marshall, 2011).

E' anche possibile che la radioterapia migliori l'efficacia di erlotinib nella citoriduzione del tumore (Tortora, 2007).

Inoltre, le tossicità di erlotinib e radioterapia toracica non sono generalmente sovrapposte, il che consente il loro uso concomitante.

Il timing ottimale dell'associazione fra erlotinib e radioterapia deve essere ancora determinato. Vari studi sono stati disegnati al fine di valutare la somministrazione di erlotinib prima, concomitantemente e/o successivamente a radioterapia, ma tuttora si attende una risposta definitiva a questo quesito.

4.1 Dati di studi preclinici

Diversi studi preclinici supportano l'evidenza del beneficio indotto dalla combinazione di erlotinib e radioterapia in varie linee cellulari.

Erlotinib incrementa la risposta alle radiazioni a diversi livelli, incluso l'arresto del ciclo cellulare, l'induzione dell'apoptosi, l'accelerata ripopolazione cellulare e la riparazione del danno del DNA.

Chinnayan et al. (2005) riportano che erlotinib modula la risposta alle radiazioni mediante l'influenza sulla cinetica del ciclo cellulare e sull'apoptosi. Erlotinib riduce il numero di cellule in fase S ed incrementa il livello di apoptosi.

In uno studio preclinico coinvolgente tre linee cellulari neoplastiche umane con bassa, moderata e alta espressione di EGFR, il livello di radio-sensibilizzazione indotta da erlotinib è stato dimostrato essere proporzionale al livello di espressione ed auto fosforilazione di EGFR (Kim, 2005). La linea cellulare A431, che esprime un alto livello di EGFR, ha dimostrato di avere la maggiore radio-resistenza, ed il trattamento con erlotinib aumenta il livello di arresto del ciclo cellulare in fase G1 ed incrementa l'apoptosi in queste cellule.

4.2 Dati di studi clinici nel NSCLC

La radioterapia toracica è considerata lo standard terapeutico per i pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato, non resecabile.

Ciò nonostante, il *recurrence rate* dopo sola RT è elevato ed, attualmente, il trattamento combinato radio-chemioterapico è considerato la scelta ottimale, anche secondo le linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 2011b).

Lo studio BR.21 del National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, ha dimostrato che la monoterapia con erlotinib prolunga la sopravvivenza nei pazienti affetti da NSCLC avanzato, che hanno manifestato una progressione dopo la chemioterapia standard (Shepherd et al, 2005). Questo studio ha portato all'approvazione di Erlotinib in questo setting.

È interessante notare che l'espressione di EGFR non pare essere correlata con la risposta agli inibitori di EGFR, sebbene una maggiore probabilità di risposta a questi farmaci sembra manifestarsi nei soggetti non fumatori, nell'istologia adenocarcinoma, nel sesso femminile e nei tumori esprimenti mutazione dell'EGFR (Kim et al., 2005).

Una recente analisi dei dati dello studio BR.21 indica che le mutazioni dell'EGFR e l'alto numero di copie sono predittive di una risposta all'erlotinib (Zhu et al., 2008). Inoltre, lo score della FISH dell'EGFR è un marker predittivo significativo del beneficio in termini di sopravvivenza indotto da erlotinib.

In letteratura sono descritti una notevole quantità di studi clinici relativi all'uso delle molecole anti EGFR, sia anticorpi monoclonali, sia TKI. Di seguito, si espone un esteso report di tali studi.

4.2.1 Cetuximab

Cetuximab è un anticorpo monoclonale specifico per il recettore dell'Epidermal Growth Factor. Dati di letteratura evidenziano che il cetuximab può in tutta sicurezza essere associato a radioterapia toracica, successivamente a chemioterapia di induzione (Hughes, SCRATCH study, JTO 2008). Sono stati condotti 2 studi di fase II su pazienti affetti da NSCLC in stadio III, con buon PS, ed è stato dimostrato che il profilo di tossicità è simile a quello della RT da sola, ad eccezione per le reazioni cutanee correlate al cetuximab.

In altri studi, il cetuximab è stato combinato con radio-chemioterapia concomitante. Le tossicità cutanee di grado III sono comparse nel 6-20% dei pazienti.

La sopravvivenza mediana è stata riportata fra i 17 ed i 25 mesi (vedi tabella 2).

Un ampio studio randomizzato di fase III a 4 bracci, RTOG-0617, è tuttora in corso e completerà il reclutamento nel 2014.

Questo studio valuta il ruolo della RT toracica 3D-Conformazionale ad alte dosi vs. le dosi standard (60 vs. 74 Gy in frazioni da 2 Gy) nel setting di un trattamento concomitante con paclitaxel-carboplatino, con o senza cetuximab (vedi tabella 3). I bracci di trattamento con ad alta dose di irradiazione, 74 Gy, sono stati recentemente chiusi al reclutamento in quanto l'analisi ad interim non ha dimostrato alcun beneficio proveniente dai bracci ad *high radiation dose*. Allo stato attuale non è stata evidenziata alcuna problematica relativa a differenze statisticamente significative in termini di tossicità fra i vari bracci di trattamento. Tenendo conto dell'esperienza relativa all'utilizzo di cetuximab e chemioterapia per altre indicazioni terapeutiche, appare importante poter individuare in futuro dei biomarkers specifici, al fine di identificare i pazienti che possono beneficiare maggiormente di tale trattamento integrato.

4.2.2 Panitumumab

Panitumumab è un anticorpo monoclonale IgG2 anti-EGFR totalmente umanizzato, che ha mostrato attività in modelli preclinici. Attualmente è in fase di valutazione il suo utilizzo in combinazione con radio-chemioterapia concomitante. Si tratta di

studi di fase II, condotti su pazienti affetti da NSCLC di stadio IIIA potenzialmente operabili (es. NCT00979212, vedi tabella 3).

4.2.3 Nimotuzumab

Nimotuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 anti-EGFR umanizzato. Presenta una bassa incidenza di tossicità cutanea simil-acneiforme in confronto con gli altri anti EGFR della stessa classe.

Studi di fase I in combinazione con radioterapia toracica palliativa hanno portato al lancio di uno studio di fase II multicentrico, tuttora in corso. Report preliminari di un altro studio di fase II, condotto in Cina, su pazienti affetti da NSCLC squamoso trattati con nimotuzumab e radioterapia toracica non hanno mostrato alcuna tossicità aggiuntiva, come rash o reazioni allergiche.

4.2.4 Gefitinib

Lo studio CALEB 30106 è un trial di fase II che ha valutato l'aggiunta di gefitinib, inibitore della tirosin-chinasi dell'EGFR, alla radio-chemioterapia concomitante o sequenziale, seguita da gefitinib in fase di consolidamento, su pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile.

Sono stati reclutati 63 pazienti prima della chiusura precoce dello studio, dovuta all'evidenza di una minore sopravvivenza nel braccio con gefitinib in mantenimento, rispetto ai pazienti trattati con placebo .

Infatti, i risultati del CALEB 30106 sono stati scoraggianti, con una sopravvivenza complessiva mediana di 19 e 13 mesi rispettivamente per i pazienti poor risk e good risk. Nessuna differenza di sopravvivenza è stata evidenziata in relazione allo stato mutazionale dell'EGFR e del KRAS.

Un recente studio di fase I su gefitinib e radioterapia toracica concomitante (63 Gy) o radio-chemioterapia con cisplatino settimanale, seguita da gefitinib in fase di mantenimento, ha evidenziato la fattibilità di tale approccio.

Un altro studio di fase I ha testato l'uso di docetaxel settimanale associato a gefitinib giornaliero, insieme a radioterapia toracica: il trattamento è stato ben tollerato.

Anche la dose escalation fino a 70 Gy in concomitanza a gefitinib e chemioterapia ha dimostrato di essere fattibile (vedi tabella 2), ma la sopravvivenza non è stata promettente in nessuno di questi studi.

La combinazione di anti EGFR TKI e radioterapia toracica ha dimostrato, invece, una migliore *outcome* nella popolazione

asiatica. Gefitinib somministrato dopo chemioterapia di induzione, concomitantemente a radioterapia toracica si è dimostrato fattibile in uno studio di fase II in Giappone su pazienti affetti da NSCLC inoperabile, con una sopravvivenza mediana di 28 mesi. Comunque, solo il 61% dei pazienti arruolati aveva completato lo studio, per l'insorgenza di tossicità polmonare di grado II o maggiore. Anche un altro studio giapponese ha confermato la tossicità polmonare, ma non uno studio sulla popolazione cinese.

Ad ogni modo, sono necessari altri studi per conoscere a fondo i meccanismi della tossicità polmonare da gefitinib in associazione a radioterapia toracica. Inoltre, rimane da valutare se i risultati promettenti dell'associazione sono da riferire alla selezione dei pazienti, piuttosto che all'aggiunta del gefitinib al trattamento standard.

4.2.5 Erlotinib

E' disponibile il report preliminare di uno studio di fase II su erlotinib (150 mg al giorno, tranne nei giorni di somministrazione della chemioterapia) associato a radio-chemioterapia standard (63 Gy in 35 frazioni e paclitaxel/carboplatino settimanale concomitante, seguito da

paclitaxel/carboplatino per 2 cicli in fase di consolidamento) in pazienti affetti da NSCLC in stadio III inoperabile (48 pazienti, vedi tabella 2).

Non sono state riportate tossicità di grado IV-V, ma solo tossicità di grado III, come rash acneiforme (2 pazienti), esofagite (1 paziente) e polmonite (3 pazienti). La PFS mediana e la OS sono incoraggianti, 13.6 e 25.8 mesi rispettivamente, e solo il 12% dei pazienti presentava la mutazione dell'EGFR. Ciò suggerisce un'attività dell'erlotinib in questo setting, indipendentemente dallo stato mutazionale dell'EGFR, forse come radio sensibilizzante.

Un altro studio di fase II su pazienti (n=60) affetti da NSCLC in stadio II-IV, in ripresa locale dopo chemioterapia, ha mostrato che erlotinib associato a chemio-radioterapia a base di gemcitabina o pemetrexed/platino (dose RT 50.4-59.4 Gy) è fattibile ed efficace (vedi tabella 2). Una migliore sopravvivenza complessiva (14.4 vs. 4.9 mesi) e PFS (7.5 vs. 4.6 mesi) sono stati osservati nei pazienti con istologia non squamosa (n=40), rispetto a quelli con istologia squamosa (n=20).

Uno studio randomizzato di fase II su erlotinib e radioterapia toracica (63 Gy in 35 frazioni), seguita da erlotinib in fase di mantenimento su pazienti con NSCLC in stadio III (n=23)

giudicati *unfit* per la chemioterapia, ha dimostrato tale trattamento fattibile e ben tollerato.

Comunque, è da segnalare anche uno studio di fase I/II di combinazione erlotinib e radioterapia su pazienti *poor risk* (PS2 ECOG), chiuso precocemente per l'evidenza di tossicità polmonare di grado 3-5 in 2/5 pazienti.

Sono tuttora in corso altri studi di associazione fra anti-EGFR TKIs e radio o radio-chemioterapia, soprattutto nella popolazione con presenza di mutazione attivante l'EGFR e/o pazienti *poor risk* (vedi tabella 3, studi NCT00620269, NCT00553462 e NCT01091376, con erlotinib; studio NCT01391260, con gefitinib).

Tabella 2. Studi pubblicati sull'associazione fra farmaci anti-EGFR radioterapia toracica (di seguito).

Therapy	Trial ID, reference	Phase, clinical setting	Number of patients, group	Induction	Concurrent	Consolidation/maintenance	Radiotherapy	Median overall survival	Toxicity/adverse events
Cetuximab	CALGB 30407 (Govindan et al.) ²⁵	II: Randomised	Arm A: 48	-	Carboplatin + Pemetrexed	Both arms, consolidation Pemetrexed	Both arms treated with 70 Gy in 35 daily fractions, 3-D conformal RT	A: 21.2 months	Arm A: 42% and 28% haematological grade 3/4; ≥ grade 3: pneumonitis (12%); oesophagitis (16%); grade 5 AE (2 patients: pulmonary haemorrhage, pneumonitis) Arm B: 38% and 32% haematological grade 3/4; ≥ grade 3 pneumonitis (11%); oesophagitis (13%); grade 5 AE (3 patients: 2 pneumonitis, 1 pneumonitis + recurrence and PE)
Satellite (Hallqvist et al.) ²¹		II	75	Cisplatin/ Docetaxel	Cetuximab	-	68 Gy in 34 daily fractions, 3-D conformal RT	17 months	Grade 3: hypersensitivity (5.6%) oesophagitis (1.4%) skin reactions (11.3%); diarrhoea (5.6%); ≥ grade 3 pneumonitis (4.2%)
Kotsakis et al. ²²		II	38	-	Cetuximab	Carboplatin + Paclitaxel + Cetuximab	73.5 Gy in 35 daily fractions, lung and tissue heterogeneity corrections	17.1 months	Grade 3/4: PE (11%); infection (8%); grade 3: fatigue (5%); rash (8%); grade 5 pneumonitis (1 patient) No patients with ≥ grade 3 oesophagitis
RT0G0324 (Blumenschien et al.) ²³		II	87	-	Carboplatin + Paclitaxel + Cetuximab	Cetuximab → Cetuximab + Carboplatin + Paclitaxel	63 Gy in 35 daily fractions. Elective nodal irradiation 45 Gy. 18 Gy boost volume primary and involved nodes	22.7 months	Grade 4 haematologic toxicity (20%); grade 3 oesophagitis (8%) ≥ grade 3 pneumonitis (7%)
NEAR (Jenson et al.) ³⁰		II	30	-	Cetuximab	Cetuximab	66 Gy in 33 daily fractions, IMRT. Elective nodal irradiation to 50 Gy. 16 Gy boost volume primary and involved nodes	19.5 months	Grade 2 and grade 3 pneumonitis 20% and 3.3% respectively
ND422 (Jatoi et al.) ²⁹		II	57	-	Cetuximab	-	60 Gy in 30 daily fractions. Elective nodal irradiation, anterior-posterior/posterior-anterior (AP/PA) fields to 44 Gy. 16 Gy post-oblique field boost primary and involved nodes	15.1 months	≥ grade 3: dyspnoea, (9%) dysphagia (7%), fatigue (9%)

Therapy	Trial ID, reference	Phase, clinical setting	Number of patients, group	Induction	Concurrent	Consolidation/maintenance	Radiotherapy	Median overall survival	Toxicity/adverse events
	SWOG 0429 (Chen et al.) ²⁸	I	24	-	Cetuximab	Cetuximab	64.5 Gy in 1.8 Gy fractions	14 months	Grade 4 AE (1.4%): 1 patient with elevated cardiac troponin and PE, 2 hypomagnesaemia. No grade 3 rash Grade 3: fatigue (8%), pneumonitis (8%), grade 5 AE: (1 patient, bronchopneumonia)
	SCRATCH (Hughes et al.) ²⁰	I	12	Platinum based chemotherapy	Cetuximab	-	64 Gy in 32 daily fractions, 3-D conformal RT	N/A	Grade 3: fatigue (8%), pneumonitis (8%), grade 5 AE: (1 patient, bronchopneumonia)
	NCT00522886 (Dingemans et al.) ²⁴	I	24	Gemcitabine + Carboplatin	Cisplatin + Vinorelbine (escalating doses) + Cetuximab	-	Maximum dose 69 Gy in 5.5 weeks. 45 Gy in 1.5 Gy twice daily (3 weeks) followed by 2 Gy daily to a mean lung dose of 19 Gy	N/A	First 18 patients, grade 3: fatigue (11%), skin toxicity (6%), diarrhoea (6%), oesophagitis (6%), dyspnoea (6%), cough (6%), PE (6%) 1 fatal haemoptysis 4 months after treatment.
Nimotuzumab	Zhou et al. ²⁴	II	11	-	Docetaxel + Carboplatin + Nimotuzumab	Docetaxel + Carboplatin	50-66 Gy in 25-30 daily fractions	Not reached	Haematological: Grade 4 neutropenia (36.4%); Grade 3 thrombocytopenia (18.2%) Grade 3: radiation pneumonitis (18.2%), oesophagitis (18.2%)
	Bebb et al. ²²	I	Palliative, 18	-	Nimotuzumab	Nimotuzumab	30 or 36 Gy in 3 Gy fractions	60 weeks	Related grade 3/4 AE: neutropenia (5.6%), pneumonia (5.6%), weight decrease (5.6%), increased alkaline phosphatase (5.6%), hypophosphataemia (5.6%), radiation pneumonitis (5.6%) No grade 3/4 skin toxicity
	Choi et al. ²³	I	Palliative, 15	-	Nimotuzumab	Nimotuzumab	30 or 36 Gy in 3 Gy fractions, AP/PA fields	9.8 months	Grade 4: 1 patient, pneumonia with neutropenia at 200 mg nimotuzumab (DLT)
Gefitinib	CALEB 30106 (Ready et al.) ¹⁶	II	Poor Risk Stratum 1: 21 Stratum 2: 39	Carboplatin/ Paclitaxel	Gefitinib	Gefitinib	Both arms 66 Gy in 33 daily fractions 2-D or 3-D RT. Elective nodal irradiation to 44 Gy, 22 Gy boost volume primary and involved nodes	19 months	Stratum 1: ≥ grade 3: pneumonitis/lung infiltrates (15%); oesophagitis (19%); dyspnoea/hypoxia (28%); fatigue (24%); infection without neutropenia (10%), febrile neutropenia (0%), electrolyte (10%), diarrhoea (10%) Stratum 2: ≥ grade 3: pneumonitis/lung infiltrates (16%); oesophagitis (31%); dyspnoea/hypoxia (30%); fatigue (33%); infection without neutropenia (8%), febrile neutropenia (8%), electrolyte (16%), diarrhoea (18%) No increase acute infield toxicity

Therapy	Trial ID, reference	Phase, clinical setting	Number of patients, group	Induction	Concurrent	Consolidation/maintenance	Radiotherapy	Median overall survival	Toxicity/adverse events
	JCOG 0402 (Ohe et al.) ⁴¹	II	38	Cisplatin + Vinorelbine	Gefitinib	Gefitinib	60 Gy in 30 daily fractions	28.1 months	>Grade 2 or worse pneumonitis (5%). 14 patients had gefitinib suspended because of transient toxicity; grade 3/4 hepatic transaminases (3/8)
	Stinchcombe et al. ⁴⁰	Tolerability	23	Carboplatin/ Irinotecan/ Paclitaxel + Pegfilgrastim	Carboplatin + Paclitaxel + Gefitinib	-	74 Gy. AP/PA fields to pretreatment volume of 44 Gy. 30 Gy oblique off cord boost primary and involved nodes. No IMRT	16 months	Chemoradiation toxicity: Grade 3 esophagitis (19.5%) and cardiac arrhythmia (atrial fibrillation) (9.5%) Late grade 3 complications within radiation field: oesophageal (2), anterior spinal cord syndrome (1)
	Center et al. ³⁴	I	16	-	Doxetaxel + Gefitinib	Doxetaxel	70 Gy in 35 daily fractions 3-D conformal RT, preoperative tumour volume and elective nodes to 40 Gy. 30 Gy boost primary and involved nodes	21 months	Grade 3/4: hematologic (27%) esophageal (27%), grade 3-5 pulmonary toxicity: 20% (2 patients with possibly treatment related grade 5: 1 pneumonitis, 1 hyposia and pulmonary infiltrates)
	Rothschild et al. ³⁷	I	Step 1: 5	-	Gefitinib	Both steps, maintenance gefitinib	63 Gy in 44 daily fractions, selective nodal irradiation to 45 Gy in 1.8 Gy daily fractions. 18 Gy in 2 Gy daily fractions boost primary and involved nodes	382 days, combined	Step 2: 2 DLTs. 1 patient with grade 3 neurogenic pneumonia and related dyspnoea grade 4.1 patient had protracted recovery from grade 2 hepatic enzyme increase
	CRITICAL (Ball et al.) ³⁸	I	Step 2: 9	-	Cisplatin + Gefitinib	+/- surgery	60 Gy in 30 daily fractions to primary and involved nodes	Not Reached, survival at 24mo 60%	Overall grade 3 or 4: oesophagitis 22%, infection 22%, dyspnoea 11%, asthenia 22% Late toxicity: 2 patients experienced grade 2 pneumonitis after median 83 days (range 65-100). 1 of the patients developed pulmonary fibrosis (grade 1)
	Okamoto et al. ⁴²	Feasibility and safety	9	Gefitinib	Gefitinib	Gefitinib	60 Gy in 30 daily fractions, elective nodal irradiation to patients with 40 Gy. 20 Gy boost primary and involved nodes	11.5 months, 2 patients with EGFR activating mutations survival >5years	3 of 7 patients treated unable to complete planned treatment (pulmonary toxicity 2, progressive disease 1) Grade 3: elevated hepatic transaminases (3 patients), pneumonitis (1 patient)

Therapy	Trial ID, reference	Phase, clinical setting	Number of patients, group	Induction	Concurrent	Consolidation/maintenance	Radiotherapy	Median overall survival	Toxicity/adverse events
Gefitinib or Erlotinib	Wang et al. ⁴⁵	II	Gefitinib: 19 Erlotinib: 7	-	Gefitinib Erlotinib	Gefitinib Erlotinib	Median dose of 70 Gy, conformal RT and IMRT (70 Gy in 30 fractions), individualised SBRT	21.8 months	Grade 3: acne-like rash (8%), oesophagitis (4%), pneumonitis (4%), diarrhoea (4%), anorexia (8%), fatigue (4%) Haematological grade 4: neutropenia 4%, thrombocytopenia 8%, 12% symptomatic pulmonary fibrosis (non-significant for gefitinib or erlotinib)
Erlotinib	Komaki et al. ⁴⁴	II	48	-	Paclitaxel + Carboplatin + Erlotinib daily except on the day of chemotherapy	Paclitaxel	63 Gy in 35 daily fractions	25.8 months	Grade 3: acne (2), oesophagitis (1), pneumonitis (3)
	MARKT Trial (Ramella et al.) ⁴⁶	II	60	-	Pemetrexed + Erlotinib or Gemcitabine + Erlotinib	-	50.4–59.4 Gy	14.4 months (Non-squamous) 14.4 months, Squamous 4.9 months	Grade 3: skin rash (7%) > Grade 3: liver enzyme toxicity (16.6%), thrombocytopenia (11.6%), leucopenia (30%) and anaemia (5%) > Grade 3: oesophagitis (2%), lung toxicity (5%) Grade 4/5 AE: 1 patient died of ARDS, 1 patient had sepsis
	Martinez et al. ⁴⁶	II	A: 10 B: 13	-	A: - B: Erlotinib	A: - B: Erlotinib	66 Gy in 33 daily fractions, 3-D conformal RT	N/A	Arm A grade 3: pneumonitis (1) Arm B grade 3: radiodermatitis (1) Erlotinib does not appear to increase infield toxicity
	Choong et al. ⁴⁷	I	Arm A: 17 Arm B: 17	-	Cisplatin + Etoposide + Erlotinib Carboplatin/ Paclitaxel	Docetaxel -	Both arms, 66 Gy in 33 daily fractions 2-D or 3-D RT. Elective nodal irradiation 44 Gy, 22 Gy boost volume primary and involved nodes	Arm A: 10.2 months Arm B: 13.7 months	Arm A grade 3/4: neutropenia (8) oesophagitis (3), vomiting (1), ototoxicity (1), diarrhoea (2), dehydration (3), pneumonitis (1); Arm B grade 3/4: neutropenia (3) oesophagitis (6)
	Wan et al. ⁴⁷	I/II	8	Erlotinib	Erlotinib 100 mg or 150 mg	Erlotinib	45 Gy in 15 daily fractions or 60 Gy in 30 daily fractions	N/A	40% (2/5 patients) at dose level 2 developed grade 3/5 radiation pneumonitis. Both received 60 Gy in 30 daily fractions with erlotinib 150/mg.
Sunitinib	Kao et al. ⁵²	I	Oligometastases, total 21 (2 NSCLC)	-	Sunitinib	Sunitinib	Varying doses, 50 Gy in 10 fractions IGRT with 3-D, conformal arcs or IMRT selected for Phase II testing	N/A	DIT: all 3 patients received liver and not thoracic radiation No late radiation toxicity

Therapy	Trial ID, reference	Phase, clinical setting	Number of patients, group	Induction	Concurrent	Consolidation/maintenance	Radiotherapy	Median overall survival	Toxicity/adverse events
Bortezomib	Edelman et al. ⁵⁷	I	12		Docetaxel + Carboplatin + Bortezomib	Carboplatin + Paclitaxel	61 Gy in 34 daily fractions, elective nodal irradiation to 45 Gy	N/A	No unexpected toxicities during chemoradiation; 25% postoperative deaths (2 pneumonitis, 1 bronchopulmonary flap failure), 1 other prolonged pulmonary insufficiency
	Schild et al. ⁵⁸	I	27	-	Paclitaxel + Carboplatin + Bortezomib	-	60 Gy in 30 daily fractions	25 months	Grade 4 haematological (22%) Grade 4 non-haematological (3 patients, no details) 1 DLT at dose level 6 (grade 4 neutropenia ≥8 days)
Sirolimus	Sankaria et al. ⁵⁹	I	7	(Doublet chemotherapy allowed)	Cisplatin + Sirolimus	(Doublet chemotherapy allowed)	60 Gy in 30 daily fractions, elective nodal irradiation to 50 Gy	N/A	DLT: Grade 3 oesophagitis at dose level 3 (5 mg/day sirolimus) 1 possible radiation pneumonitis in conjunction with exacerbation of COPD, PE and disease progression 4 months after completion of RT
Vorinostat	Decker et al. ⁶⁰	I	Palliative, 17	-	Vorinostat	Vorinostat ± Carboplatin + Paclitaxel	30 Gy in 10 fractions	N/A	Grade 3 adverse events included anaemia, thrombocytopenia, fatigue and nausea (DLT)
Panobinostat (LBH589)	Singhal et al. ⁶¹	I	6	-	Group 1: Panobinostat Group 2: Cisplatin + Etoposide + Panobinostat	-	Group 1: 40 Gy in 20 daily fractions Group 2: 60 Gy in 30 daily fractions	N/A	Grade 3/4 side effects included thrombocytopenia (33%) and syncope (16%) No DLTs so far

AE = adverse events; PE = pulmonary embolism; DLT = dose limiting toxicity; 3-D = 3 dimensional; 2-D = 2 dimensional; IMRT = intensity modulated radiotherapy; SBRT = stereotactic body radiotherapy; IGRT = image guided radiotherapy; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ARDS = acute respiratory distress syndrome.

Tabella 3. Studi in corso elencati nel database dell'US National Institute of Health (clinicaltrials.gov).

Therapy	Study	Phase	Stage, clinical setting	Treatment schedule	RT	Clinical end point	Target recruitment
Cetuximab	RT0G-0617 NCT00533949	III	Stage III	Arm I: chemoRT 60Gy Arm II: chemoRT 74 Gy (closed) Arm III: chemoRT 60 Gy + cetuximab Arm IV: chemoRT 74 Gy + cetuximab (closed) Chemo = carboplatin/paclitaxel	Arm I + III: 60 Gy in 30 daily fractions Arm II + IV: 74 Gy in 37 daily fractions	Primary: OS Secondary: PFS, Locoregional failure, Grade 3-5 AE, QoL, Quality adjusted survival, biomarkers	500
	NCT00985855	II: randomised	Stage III	Arm I: chemo → chemoRT + cetuximab Chemo Arm 1 = cisplatin/vinorelbine Arm II: chemo → chemoRT + cetuximab Chemo Arm 2 = cisplatin/etoposide	66 Gy in 33 daily fractions	Primary: Grade 3 toxicity	62
	RADITUX NTR2230	I/II	Stage II/III	Cisplatin + RT + cetuximab	66 Gy in 24 daily fractions	Primary: Local control Secondary: Safety, OS, PFS, Response, AE	110
	NCT00492206	II	Stage III	RT + cetuximab → paclitaxel/carboplatin × 3 cycles + (cetuximab weekly for 26 weeks)	63 Gy	Primary: Response rate Secondary: PFS, Safety, Baseline tumor EGFR and biomarkers	36
	NCT01102231	II	Stage III, non-squamous	RT + Cisplatin + pemetrexed + cetuximab	66 Gy in 33 daily fractions	Primary: Disease control rate Secondary: OS	100
	NCT00673738	II	Stage IIA to IIIB	RT + cetuximab → docetaxel × 3 cycles + cetuximab	63 Gy	Primary: PFS Secondary: OS/Response rate, feasibility, tolerance, QoL, profile that predicts response/prognosis	27
Panitumumab	RT0G-0839 NCT00979212	II	Stage IIIA, N2+, potentially operable	Arm I: induction chemoRT → (surgery) → chemotherapy Arm II: Induction chemoRT + panitumumab → (surgery) → chemotherapy (consolidation cetuximab closed) Chemo = carboplatin + paclitaxel	60 Gy in 30 daily fractions	Primary: Mediastinal nodal clearance Secondary: OS, first failure, acute and late AE, surgical morbidities, Response rate, biomarkers	97
	NCT01391260	II	Stage III or Stage IV, non-squamous EGFR mutation positive	RT + gefitinib	upto 66 Gy in 33 daily fractions	Primary: Response Secondary: PFS, OS, QoL	30
Erlotinib	CALGB 30605 NCT00553462	II	Stage III, poor risk	Carboplatin/paclitaxel → RT + erlotinib	66 Gy in 33 daily fractions	Primary: OS at 12 months Secondary: Response, PFS	76
	NCT00563784	II	Stage III	RT + Carboplatin/paclitaxel + erlotinib	63 Gy in 35 daily fractions	Primary: Feasibility, Safety Secondary: association between EGFR expression and response/toxicity, OS, Time to Disease Progression, Response	48
	TARLAL NCT00888511	II	Stage IIB to IIIB	RT + erlotinib	66 Gy in 33 daily fractions	Primary: Local Failure Free Survival at 9 months after the start of RT Secondary: Toxicity, Local tumor control, Response, biomarkers, OS, DFS, Late Toxicity	57

Therapy	Study	Phase	Stage, clinical setting	Treatment schedule	RT	Clinical end point	Target recruitment
	NCT00983307	II	Stage I-IV, unresectable/inoperable	Erlotinib → Hypofractionated RT + Erlotinib → Erlotinib to disease progression	50.4 Gy in 12 daily fractions	PFS	25
	PEARL NCT00391248	II	Histologically confirmed NSCLC, symptomatic for whom palliative RT is planned	RT + Erlotinib days 1-22	30 Gy in 10 daily fractions	Primary: Mean improvement of 'lung cancer symptoms' at 4 weeks Secondary: Improvement in QoL at 4 weeks, Response, Toxicity	45
	NCT00547105	II	Locally advanced/metastatic, second line	Stereotactic Body RT + Erlotinib → Erlotinib to progression/toxicity	18-40 Gy, 1-5 fractions	Primary: PFS at 6 months Secondary: Rate of in-field control, out of field progression, Safety, OS, Duration of erlotinib use/time to starting 3rd line therapy	24
	RT0901 NCT01091376	II	Stage III	RT + Erlotinib → Erlotinib	up to 70 Gy in 35 daily fractions	Primary: Tumor Response, Safety Secondary: PFS, OS, QoL	75
	NCCCTS-07-255 NCT00620269	II	Stage III, randomised according to EGFR mutation status	Arm 1: Erlotinib → chemoRT + Erlotinib → Erlotinib Arm 2: Erlotinib → chemoRT + Erlotinib → recurrence → Erlotinib Arm 3: Chemo → chemoRT Control arm: chemoRT → chemo x3 Chemo = irinotecan/cisplatin	60 Gy in 30 daily fractions	Primary: Response Secondary: Time to progression, QoL, Toxicity, OS	212
	NCT00973310	II	Stage III	Curative RT + Erlotinib	70 Gy in 35 daily fractions	Primary: Time to progression Secondary: OS, Grade ≥ 3 toxicity	50
	NCT00278148	I/II	Stage III, potentially resectable	ChemoRT + Erlotinib → surgery → chemoRT → maintenance Erlotinib Chemo = carboplatin/paclitaxel	N/A, 1.5 Gy twice daily N/A	Primary: Safety and Feasibility, MTD, Toxicity Secondary: Response, OS, Disease Specific Survival, Local control, Distant control	32
Bevacizumab + Erlotinib	NCT00280150	I/II	Stage III, squamous histology with no haemoptysis, non-central tumors	Cohort 1: ChemoRT + bevacizumab Cohort 2 and 3: ChemoRT + bevacizumab + Erlotinib Consolidation bevacizumab + Erlotinib (closed 2008) Chemo = carboplatin/paclitaxel	74 Gy	Primary: MTD (Phase I, closed 2008), safety Secondary: Feasibility and tolerability of consolidation therapy, Toxicity, Response, Survival	50
Sunitinib	NCT00437372	Ib	Solid tumors, including of the thorax	RT + sunitinib	N/A, 2-8 weeks	Primary: Safety and Toxicity Secondary: biomarkers	60
Vandetanib (ZD6474)	NCT00745732	I/II	Unresectable or inoperable Stage I-IV	Vandetanib → RT + Vandetanib	Phase I: 45 Gy in 15 fractions Phase II: 45 Gy or 70 Gy in 35 daily fractions	Primary: MTD Secondary: Response, biomarkers	48
Endostatin (Endostar)	RT0902 NCT01158144	II	Stage III	ChemoRT + Endostar → chemo x2 + Endostar chemo = carboplatin/paclitaxel	66 Gy in 33 daily fractions	Primary: Tumor Response Rate Secondary: OS	134

Therapy	Study	Phase	Stage, clinical setting	Treatment schedule	RT	Clinical end point	Target recruitment
Cilengitide	NCT01118676	I	Stage III	Cilengitide → cisplatin/vinorelbine + RT + cilengitide	66 Gy in 33 daily fractions	Primary: MTD Secondary: Response, Survival free of metastases, OS, Toxicity, biomarkers	24
Bortezomib	NCT00093756	I/II	Stage III	Carboplatin/paclitaxel + RT + bortezomib (Phase I closed 2009)	60 Gy in 30 daily fractions	Primary: MTD (Phase 1), Survival at 1 yr (Phase 2) Secondary: Tolerability, Response Rate, PFS, OS, biomarkers	99
Everolimus	NCT01167530	I	Stage III and symptomatic Stage IV	1st Phase: once weekly Everolimus → RT + everolimus → everolimus(RAD001) → chemo 2nd Phase: daily Everolimus → RT + everolimus → everolimus(RAD001) → chemo Chemo = cisplatin/vinorelbine	66 Gy in 33 daily fractions	Primary: DLT Secondary: PFS, OS, Response	36
Vorinostat	NCT01059552	I	Stage III	RT + Cisplatin/pemetrexed + vorinostat	70 Gy in 35 daily fractions	Primary: Safety and MTD Secondary: PFS, Response Rate, biomarkers	22
	NCT00662311	I/II	Stage III	RT + Paclitaxel + vorinostat	N/A	Primary: MTD Secondary: Response, PFS, OS, Safety and Toxicity	35
Selumetinib (AZD6244)	NCT01146756	I	Stage III and symptomatic Stage IV	RT + Selumetinib	66 Gy in 33 daily fractions	Primary: Recommended Phase II Dose, DLT Secondary: Safety, Dose delivery, Response, biomarkers	33
Veliparib (ABT-888)	NCT01386385	I/II	Stage III	Phase I and Arm I: chemo + veliparib → chemoRT + veliparib Arm II: chemo + placebo → chemoRT + placebo Chemo = carboplatin/paclitaxel	7 weeks RT	Primary: DLT, MTD (Ph1), PFS (Ph2) Secondary: Response, Toxicity, Time to progression, PFS, OS, biomarkers	122

OS = overall survival; chemo = chemotherapy; PFS = progression free survival; QoL = quality of life; MTD = maximum tolerated dose; DLT = dose limiting toxicity.

4.3 Considerazioni per la pratica clinica

Molte questioni rimangono ancora aperte riguardo l'uso di erlotinib in combinazione con la radioterapia toracica.

L'uso in concomitanza di erlotinib e radioterapia toracica sembra fattibile. I due trattamenti, come detto, non presentano delle tossicità sovrapposte. Erlotinib e la RT agiscono in sinergia e forniscono un vantaggio aggiuntivo rispetto all'utilizzo di ciascuna modalità singola. Un tale vantaggio, tuttavia, deve ancora essere confermato in studi clinici randomizzati. La maggior parte degli studi ha valutato erlotinib simultaneamente alla RT, nonché in mantenimento dopo RT.

Tuttavia, è necessaria una valutazione caso per caso su ogni paziente, nell'ottica di un approccio *tailored*.

Un altro problema da tenere in considerazione è relativo alla schedula radioterapica da utilizzare in associazione ad erlotinib.

Gli approcci al trattamento RT variano tra le diverse istituzioni.

È comunque da più parti ritenuto standard un approccio mediante radioterapia 3D-Conformazionale, erogato secondo frazionamento convenzionale di 1,8-2 Gy al giorno, fino a dosi complessive di 60-66 Gy.

La maggior parte degli studi clinici sull'efficacia e la sicurezza di erlotinib e RT in pazienti con NSCLC non ha incluso lo stato mutazionale dell'EGFR come parte dei criteri di ammissibilità.

Un'altra considerazione da fare riguarda l'influenza che il trattamento con erlotinib può avere sulla tolleranza degli organi sani adiacenti esposti al trattamento radiante. Erlotinib e RT possono interagire negativamente in termini di reazione cutanee.

Ad esempio, recenti report suggeriscono che erlotinib in associazione a radioterapia comporti una precoce e maggiore tossicità cutanea (Mitra e Simcock, 2006; Gerber et al., 2007; Lacouture et al., 2007). La sinergia fra le due modalità può manifestarsi in un incremento tanto della reazione simil-acneiforme indotta da erlotinib, quanto della radiodermite indotta dalla radioterapia.

Quando la RT viene effettuata prima dell'erlotinib, la comparsa dell'eruzione cutanea può essere ritardata nella zona esposta all'irradiazione, manifestandosi anche alcuni mesi dopo l'inizio della somministrazione dell'inibitore di EGFR (Mitra e Simcock, 2006, Gerber et al., 2007). Tuttavia, in molti casi la reazione sull'area irradiata, seppur ritardata, può avere una intensità maggiore (Lacouture et al. 2007).

Ulteriori studi sono necessari per indagare i meccanismi che stanno alla base degli effetti transitori delle radiazioni ionizzanti sulle eruzioni cutanee indotte da erlotinib.

Anche se erlotinib può potenziare gli eventi cutanei avversi correlati alla radioterapia e viceversa, la combinazione di erlotinib con RT non ha apparentemente provocato ulteriori eventi secondari inattesi sulla base delle indagini finora condotte.

In diversi studi clinici, la valutazione della tossicità ematologica, della mucosite e della tossicità gastrointestinale non ha evidenziato un incremento nei pazienti sottoposti a terapia di combinazione rispetto a quelli trattati con singola modalità terapeutica.

5. Conclusioni

Il trattamento, oggetto del nostro studio, che prevede l'impiego di Erlotinib e Radioterapia toracica, nei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato (stadio IIIA-IIIB) inoperabili, è fattibile, anche per la modesta incidenza di effetti collaterali severi, ed è proponibile in alternativa al trattamento convenzionale radio-chemioterapico nei tumori esprimenti una mutazione attivante dell'EGFR.

I risultati ottenuti, con una sopravvivenza libera da progressione di circa 18 mesi, sono incoraggianti sia in termini di efficacia che di tollerabilità.

Questo approccio, in attesa di dati maturi provenienti dalla letteratura, è proponibile nei pazienti affetti da NSCLC non squamoso esprimenti mutazione dell'EGFR, soprattutto nella popolazione anziana (età > 65 anni), che rimane la quota preponderante dei pazienti con NSCLC, ai quali spesso non può essere proposta una terapia antitumorale.

6. Bibliografia

1. Arias de la Vega F., Herruzo I., de las Heras M., de la Torre A., del Rio L., Contreras J., Prieto I., Garcia Saenz J., Calvo F. A. (2008). Erlotinib and chemoradiation in patients with surgically resected locally advanced squamous head and neck cancer (HNSCC): a GICOR phase I study. *J. Clin. Oncol.* 26, abstr. 6068.
2. Baumann M., Krause M., Dikomey E., Dittmann K., Dörr W., Kasten-Pisula U., Rodemann H. P. (2007). EGFR-targeted anti-cancer drugs in radiotherapy: preclinical evaluation of mechanisms. *Radiother. Oncol.* 83, 238–248. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.006.
3. Chinnaiyan P., Huang S., Vallabhaneni G., Armstrong E., Varambally S., Tomlins S. A., Chinnaiyan A. M., Harari P. M. (2005). Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer Res.* 65, 3328–3335.
4. ClinicalTrials.gov. (2009a). *Erlotinib or Placebo Following Chemoradiotherapy (Chemo/RT) in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)* Available at: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00153803>.

5. ClinicalTrials.gov. (2011). *Carboplatin and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation Followed by Radiation Therapy and Erlotinib in Treating Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer that Cannot be Removed by Surgery* Available at: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00553462>.
6. Gerber P. A., Enderlein E., Homey B., Muller A., Boelke E., Budach W. (2007). Radiation-induced prevention of erlotinib-induced skin rash is transient: a new aspect toward the understanding of epidermal growth factor receptor inhibitor associated cutaneous adverse effects. *J. Clin. Oncol.* 25, 4697–4698. doi: 10.1200/JCO.2007.12.8330.
7. Harari P. M. (2004). Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr. Relat. Cancer* 11, 689–708. doi: 10.1677/erc.1.00600.
8. Kim J. C., Ali M. A., Nandi A., Mukhopadhyay P., Choy H., Cao C., Saha D. (2005a). Correlation of HER1/EGFR expression and degree of radiosensitizing effect of the HER1/EGFR-tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Indian J. Biochem. Biophys.* 42, 358–365.
9. Kim K. S., Jeong J. Y., Kim Y. C., Na K. J., Kim Y. H., Ahn S. J., Baek S. M., Park C. S., Park C. M., Kim Y. I., Lim S.

- C., Park K. O. (2005b). Predictors of the response to gefitinib in refractory non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 11, 2244–2251. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1157.
- 10.Lacouture M. E., Hwang C., Marymont M. H., Patel J. (2007). Temporal dependence of the effect of radiation on erlotinib-induced skin rash. *J. Clin. Oncol.* 25, 2140; discussion 2141. doi: 10.1200/JCO.2006.09.4045.
- 11.Lind J. S., Lagerwaard F. J., Smit E. F., Senan S. (2009). Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 74, 1391–1396. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.026.
- 12.Martinez E., Martinez M., Viñolas N., Casas F., de la Torre A., Valcarcel F., Minguez J., Paredes A., Perez Casas A., Dómine M. (2008). Feasibility and tolerability of the addition of erlotinib to 3D thoracic radiotherapy (RT) in patients (p) with unresectable NSCLC: a prospective randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.* 26, abstr. 7563.
- 13.Mendelsohn J. (2001). The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. *Endocr. Relat. Cancer* 8, 3–9. doi: 10.1677/erc.0.0080003.

14. Mitra S. S., Simcock R. (2006). Erlotinib induced skin rash spares skin in previous radiotherapy field. *J. Clin. Oncol.* 24, e28–e29. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2073.
15. National Comprehensive Cancer Network. (2011b). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf.
16. Nyati M. K., Morgan M. A., Feng F. Y., Lawrence T. S. (2006). Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 6, 876–885. doi: 10.1038/nrc1953.
17. Shepherd F. A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E. H., Hirsh V., Thongprasert S., Campos D., Maoleekoonpiroj S., Smylie M., Martins R., van Kooten M., Dediu M., Findlay B., Tu D., Johnston D., Bezjak A., Clark G., Santabárbara P., Seymour L., National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005). Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 123–132. doi: 10.1056/NEJMoa050753.
18. Tortora G., Gelardi T., Ciardiello F., Bianco R. (2007). The rationale for the combination of selective EGFR inhibitors

with cytotoxic drugs and radiotherapy. *Int. J. Biol. Markers*
22(Suppl. 4), S47–S52.