

## **Efficacia di una chemioterapia neoadiuvante contenente cisplatino nella neoplasia polmonare non microcitoma localmente avanzata**

### ***Efficacy of induction cisplatin based chemotherapy in locally advanced non small cell lung cancer***

Virginio Filipazzi\*, Maria Teresa Cattaneo\*, Benedetto Rho\*\*, Luciano Isa\*\*\*, Sabrina Ferrario\*, Anna Gambaro\*, Nicoletta Tosca\*, Luigi Isabella\*, Luisa Somma\*, Eugenia Damiani\*, Barbara Veronese\*, Carmela Careri\*, Alessandra Cocchi\*, Elena Piazza\*

\* Dipartimento Oncologico, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Milano, Italia

\*\* U.O. Pneumologia, Azienda Ospedaliera "G. Salvini", Garbagnate (MI), Italia

\*\*\* U.O. Oncologia, Azienda Ospedaliera "V. Predabissi", Melegnano (MI), Italia

#### **Riassunto**

**Razionale.** I dati di letteratura dimostrano l'efficacia, nei tumori del polmone, della chemioterapia neoadiuvante, che offre il vantaggio di eradicare le micrometastasi a distanza, di trattare pazienti in buone condizioni generali ed incrementarne le possibilità di resezione completa. **Pazienti e metodi.** Questo studio ha verificato l'efficacia, la tollerabilità e la tossicità di uno schema a tre farmaci di recente introduzione, rispetto agli schemi standard a due farmaci. Dal gennaio 2000, 65 pazienti (pts) (58M + 7 F), età media 60 anni, 29 IIIb +36 IIIa sono stati trattati con chemioterapia contenente cisplatino: in 29 pts associato a vinorelbina (PV), in 21 pts associato con gemcitabina (PG) e in 15 pts associato con epirubicina e vinorelbina (PEV). **Risultati.** Il tasso di risposte complessivo (RC+RP) è stato del 68%, 40 soggetti (61%) sono stati resecati, 34 dei quali in modo radicale, e in 20 casi si è osservato un *down-staging* patologico. La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo è di 22 mesi, mentre nei pts rese-

#### **Summary**

**Background.** Data from the literature demonstrate the efficacy of neoadjuvant or induction chemotherapy in eradicating distant micrometastases, of treating patients with good general conditions and increasing the possibility of a complete resection. It offers potential advantages in the management of non small cell lung cancer. **Patients and methods.** This study evaluated the efficacy and tolerability of neoadjuvant chemotherapy regimens, with two or three drugs, in locally advanced NSCLC patients (pts) From January 2000 65 pts (58 M + 7 F), mean age 60 years, 29 IIIb and 36 IIIa stage were treated with cisplatin-based chemotherapy: 29 pts in combination with vinorelbine (PV), 21 pts in combination with gemcitabine (PG) and 15 pts in combination with epirubicin and vinorelbine (PEV). **Results.** The overall response rate was 68%, 40 pts (61%) underwent surgical resection, complete tumour resection was achieved in 34 pts and down-staging was observed in 20 pts. The overall

Received/Pervenuto 20.5.2008 - Accepted/Accettato 7.8.2008

Address/Indirizzo: Dr. Virginio Filipazzi, U.O. Oncologia, Ospedale "L. Sacco", Via G.B. Grassi 74, 20147 Milano, Italia

E-mail: filipazzi.virginio@hsacco.it

cati è di 28 mesi; nel 64% dei soggetti operati si sono registrate recidive prevalentemente a distanza. Sono stati somministrati in totale 195 cicli di chemioterapia. La tossicità di grado III-IV è stata superiore nello schema a tre farmaci, ma globalmente si è registrato il 42% di neutropenia, il 30% di anemia, il 26% di emesi e il 37% di alopecia. **Conclusioni.** Sulla base della nostra esperienza la chemioterapia neoadiuvante con doppiette PV e PG è fattibile, produce il 68% di risposte obiettive con oltre il 60% di reseccabilità e la tossicità ematologica di grado III-IV si attesta al 42%. La scelta di uno schema più aggressivo a tre farmaci PEV dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati. *Eur. J. Oncol.*, 13 (4), 245-254, 2008

**Parole chiave:** chemioterapia neoadiuvante, NSCLC localmente avanzato

## Introduzione

Il carcinoma polmonare, considerato una malattia rara all'inizio del secolo, rappresenta attualmente, nei paesi industrializzati, la prima causa di morte per tumore con oltre 1 milione di morti/anno nel mondo, di cui almeno 32.000 in Italia, che corrispondono al 29% dei decessi per neoplasie ed al 42% circa di quelli per malattie respiratorie.

La iniziale diminuzione della mortalità maschile che si è osservata nell'ultimo decennio nei paesi anglosassoni, a fronte di un sensibile incremento nel sesso femminile, è la conseguenza diretta della loro riduzione nell'abitudine al fumo<sup>1</sup>.

Gli istotipi squamoso, adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule, raggruppati nei "non microcitomi" (NSCLC), rappresentano circa l'80% dei casi, ma solo circa il 30% di essi alla diagnosi è candidabile alla resezione chirurgica che rappresenta lo standard di trattamento per le forme limitate. La sopravvivenza a 5 anni arriva fino al 70% nello stadio I, mentre scende proporzionalmente al 50% ed al 15% nello stadio II e III; la letteratura concorda nel fatto che i due terzi delle riprese di malattia si manifestano a distanza dalla sede iniziale<sup>2</sup>.

median survival was 22 months, while in resected pts it was 28 months; recurrence of disease was observed in 64% of resected pts. A total of 195 cycles of induction chemotherapy were performed with grade III-IV haematological toxicity: 42% neutropenia and 30% anaemia, while emesis and alopecia were in 26% and 37%, respectively. **Conclusion.** On the basis of our experience induction doublet chemotherapy combinations PV and PG are feasible, tolerable and effective in pts with locally advanced NSCLC, novel triplet regimens such as PEV should be used in selected groups of pts. *Eur. J. Oncol.*, 13 (4), 245-254, 2008

**Key words:** neoadjuvant chemotherapy, locally advanced NSCLC

Lo stadio III però rappresenta un gruppo relativamente eterogeneo di pazienti con malattia diffusa alla parete toracica o con metastasi ai linfonodi ipsilaterali del mediastino (N2), siano esse singole, plurime o *bulky*, che registrano sopravvivenze diverse.

Per questa ragione lo stadio IIIA (Tabella 1) viene ulteriormente suddiviso in quattro sottogruppi, ognuno dei quali presenta peculiari indicazioni terapeutiche<sup>3</sup>.

La chemioterapia neoadiuvante, quale trattamento citoreducente somministrato prima di un interven-

**Tabella 1** - Sottogruppi dello stadio III A (N2)

Sottogruppi	Descrizione
IIIA <sub>1</sub>	Metastasi linfonodale trovata incidentalmente durante la valutazione istologica del pezzo operatorio
IIIA <sub>2</sub>	Metastasi ad una singola stazione linfonodale (intraoperatoriamente)
IIIA <sub>3</sub>	Metastasi linfonodali individuate durante la stadiazione preoperatoria (mediastinoscopia, TAC o PET)
IIIA <sub>4</sub>	Malattia N2 <i>bulky</i>

to chirurgico, offre il vantaggio di eradicare le micrometastasi a distanza, trattare pazienti in buone condizioni generali, incrementare le possibilità di resezione completa e valutare la sensibilità o la resistenza delle cellule neoplastiche ai farmaci utilizzati. Per contro una quota di pazienti, resistenti alla chemioterapia ma non identificabili a priori, potrebbe essere inutilmente sottoposta ad un trattamento inefficace e non esente da tossicità, con un ingiustificato ritardo della chirurgia<sup>4</sup>.

Il nostro studio ha valutato l'efficacia della chemioterapia utilizzata con finalità neoadiuvante su pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato (stadio clinico IIIA o IIIB) afferenti alla nostra unità operativa di oncologia medica. Si sono inoltre verificate l'efficacia, la tollerabilità e la tossicità di uno schema a tre farmaci PEV, di recente introduzione, rispetto agli schemi standard a due farmaci PV e PG.

## Pazienti e metodi

I criteri mediante i quali i pazienti sono stati selezionati per lo studio sono i seguenti:

- diagnosi istologica o citologica di tumore polmonare non a piccole cellule,
- stadio clinico di malattia IIIA-IIIB,
- età compresa tra 18 e 75 anni,
- *performance status* 0-2 secondo ECOG (Eastern Clinical Oncology Group),
- esami ematici: neutrofili  $>2000/\text{mm}^3$ , piastrine  $>100.000/\text{mm}^3$ , emoglobina  $>10 \text{ gr/dl}$ , creatinina  $<1,5$  volte il valore massimo normale, transaminasi e bilirubina  $<1,5$  volte il valore massimo normale in assenza di metastasi epatiche.

Sono considerati criteri di esclusione:

- qualsiasi concomitante grave patologia tale da controindicare l'esecuzione del trattamento chemioterapico,
- infarto miocardico negli ultimi 6 mesi precedenti alla chemioterapia,
- evidenza di scompenso cardiaco e/o aritmia non controllata,
- mancato consenso informato scritto.

Tutti i pazienti hanno eseguito prima del trattamento i seguenti esami strumentali:

- TAC torace, addome superiore ed encefalo,

- fibrobroncoscopia con conferma istologica/citologica di malattia neoplastica NSCLC,
- scintigrafia ossea ed eventuali radiografie mirate,
- esami ematochimici di *routine*.

La chemioterapia utilizzata è costituita dai seguenti schemi a due farmaci

- PV: Cisplatino  $80 \text{ mg/m}^2$  giorno 1 + Vinorelbina  $25 \text{ mg/m}^2$  i.v. giorno 1-8 ogni 21 giorni per 3 cicli;
- PG: Cisplatino  $80 \text{ mg/m}^2$  giorno 1 + Gemcitabina  $1000 \text{ mg/m}^2$  i.v. giorno 1-8 ogni 21 giorni per 3 cicli;
- dalla tripletta PEV: Cisplatino  $80 \text{ mg/m}^2$  + Vinorelbina  $25 \text{ mg/m}^2$  i.v. giorno 1, Epirubicina  $75 \text{ mg/m}^2$  + Vinorelbina  $25 \text{ mg/m}^2$  i.v. giorno 8 ogni 21 giorni per 3 cicli.

Lo schema di idratazione per il platino prevedeva l'infusione di 2000 ml di soluzione salina seguita da diuresi forzata con mannitolo 250 cc e furosemide 20 mg.

Come profilassi antiemetica tutti gli schemi hanno utilizzato:

- Ondansetron 8 mg + desametasone 16 mg i.v. il giorno 1,
- Ondansetron 8 mg + metoclopramide 20 mg per os nei tre giorni successivi alla somministrazione del platino.

La tossicità dei trattamenti chemioterapici è stata registrata e classificata mediante la scala del National Cancer Institute<sup>5</sup>.

Il trattamento, sia al giorno 1 che al giorno 8, viene rinviato di una settimana in caso di valori ematologici alterati: Hb  $<8 \text{ g/dl}$ ; neutrofili  $<1000/\text{mm}^3$ ; piastrine  $<100.000/\text{mm}^3$ ; transaminasi, bilirubina o creatinina  $>1,5$  volte il valore massimo normale.

Durante il trattamento, ad ogni ciclo di terapia, i pazienti sono stati sottoposti a regolari controlli con anamnesi, visita medica e prelievo ematico.

Dopo i 3 cicli di terapia i pazienti sono stati sottoposti a TAC *total body* di rivalutazione. La valutazione della risposta alla chemioterapia è stata fatta sulla base dei criteri internazionali dell'OMS<sup>6</sup>.

In caso di risposta completa o risposta parziale il paziente è stato sottoposto a valutazione chirurgica.

Se il paziente veniva considerato operabile, si procedeva con l'intervento chirurgico e successivo regolare *follow-up* con esame obiettivo e RX torace ogni 3 mesi e TAC *total body* ogni 6 mesi. Per i sog-

getti operati veniva registrato anche il *down-staging* patologico ottenuto con la chemioterapia.

Se invece il paziente veniva considerato non operabile o in caso di progressione di malattia veniva proposto per radioterapia, chemioterapia di seconda linea e/o *follow-up*.

La sopravvivenza, intesa come intervallo di tempo tra la data della diagnosi e la data di decesso o, per i pazienti vivi, la data dell'ultimo *follow-up*, è stata calcolata con il metodo del prodotto limite di Kaplan-Meier sia per l'intera popolazione che per il sottogruppo dei soggetti operati.

I pazienti che hanno ricevuto almeno un ciclo di chemioterapia sono stati considerati eleggibili per l'analisi della tossicità. Il confronto dei dati tra gli schemi a 2 o 3 farmaci è stato eseguito tramite tabelle di contingenza analizzate con il test del chi-quadrato<sup>7</sup>.

## Risultati

Tra i pazienti affetti da carcinoma polmonare, seguiti presso l'U.O. di Oncologia Medica dell'Ospedale Sacco, Milano, in base ai criteri menzionati sono stati selezionati 65 pazienti. Le loro caratteristiche sono raccolte nella Tabella 2; la maggior parte di essi è di sesso maschile, l'età media è di 60 anni, la distribuzione per stadio è sufficientemente bilanciata, come istotipo prevale lo squamocellulare ed oltre la metà dei soggetti presenta una comorbidity.

Gli schemi di chemioterapia utilizzati sono le doppiette PV e PG nel 75% dei casi e la tripletta PEV nel restante 25%.

Complessivamente dopo 3 cicli di induzione abbiamo osservato 44 risposte obiettive (2 RC e 42 RP) pari al 68% dei pazienti; 19 soggetti (29%) hanno manifestato stabilizzazione della malattia mentre solo in due casi (3%) la malattia è progredita (Tabella 3). Sono stati somministrati in totale 195 cicli di chemioterapia, pari a 3 cicli a soggetto. La tossicità di grado III-IV di tutti gli schemi chemioterapici è stata maggiormente a carico del midollo osseo con il 42% di neutropenia ed il 30% di anemia, associati al 37% di alopecia, 26% di emesi e sporadici casi di neurotossicità, stipsi e flebiti in sede di infusione.

La tossicità a carico del midollo osseo è stata ben controllata mediante la somministrazione di fattori

**Tabella 2** - Caratteristiche dei pazienti

N. pazienti	65
Sesso	
M	58
F	7
Età (range)	60 (42-72)
Stadio	
IIIA	36
IIIB	29
Istologia	
Adenocarcinoma	24
Ca. Squamocellulare	39
Ca. Grandi cellule	2
Performance status secondo ECOG	
0	49 (75%)
1	12 (20%)
2	4 (5%)
Comorbidity	
BPCO	21
Cirrosi epatica	1
Artrite reumatoide	1
Diabete	6
Cardiopatía ischemica	8
Sindrome depressiva	1
Schemi di CT	
Cis-Vin (PV)	29 (48%)
Cis-Gem (PG)	21 (27%)
Cis-Epi-Vin (PEV)	15 (25%)

di crescita eritrocitari e granulocitari. Tutti i pazienti hanno ricevuto la dose programmata anche se in circa il 20% dei pazienti la terapia è stata rinviata di 1 settimana sulla base dei valori dell'emocromo.

Dei 44 pazienti che hanno registrato una risposta alla chemioterapia, 40 sono stati giudicati operabili con un tasso di resecabilità del 60% e di essi 12 (30%) hanno subito una pneumonectomia, 19 una lobectomia (48%), 3 una segmentectomia (7%) mentre 6 pazienti, pari al 15%, giudicati operabili clinicamente, hanno subito una toracotomia che si è rivelata solo esplorativa, in quanto nonostante la risposta clinica, le condizioni reali locali non consentivano la radicalità dell'intervento (Tabella 4). Quattro pazienti, pur in risposta clinica, non sono stati sottoposti a

**Tabella 3** - Risposte ottenute dopo la chemioterapia

Risposte	N.	%
RC + RP	44	68
NC	19	29
PD	2	3
Totale	65	100

**Tabella 4** - Interventi chirurgici

Pazienti	N.	%
Pazienti operabili dopo CT	40	60
Esplorativo	6	15
Lobectomia	19	47
Pneumectomia	12	30
Segmentectomia	3	8
Pazienti non operabili	25	40

chirurgia poiché non hanno raggiunto i criteri di resecabilità.

I *down-staging* ottenuti dalla chemioterapia sono stati 20 su 34 interventi radicali, pari al 59%. Valutando i pTNM post-chirurgici abbiamo osservato che le 2 risposte cliniche complete hanno evidenziato all'atto chirurgico un pT1 per alcune isole di cellule tumorali ed un pT1N1 per positività dei linfonodi ilari.

Su 40 interventi effettuati si sono registrati nove eventi di complicanze pari al 23% di cui: un caso di *shock* da cedimento delle suture dei vasi con conseguente reintervento per raffia, un caso di insufficienza respiratoria acuta risoltosi in 5<sup>a</sup> giornata dopo ricovero in terapia intensiva, un caso di empiema pleurico ed un caso di pneumotorace trattati con drenaggio pleurico e antibioticoterapia, tre casi di fibrillazione atriale trattati con terapia medica, un caso di emorragia cerebrale poi risoltasi in uno dei pazienti, scoagulato, un caso di deiscenza della ferita cutanea guarita di seconda intenzione e nessun caso di decesso entro 30 giorni dall'intervento.

Le recidive post-chirurgiche, con variabilità temporale tra 6 mesi e 3 anni, si sono verificate nel 64% dei casi, con una spiccata prevalenza nel sistema nervoso centrale (45%) per quelle a distanza (Tabella 5).

La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo è di 22 mesi, con il 44% dei pazienti vivi a 2 anni e l'11%

**Tabella 5** - Recidive dopo intervento radicale su 34 pazienti operati

Sede	N.	%
Sistema nervoso centrale	10	45
Locale (polmone/mediastino)	10	45
Fegato	1	5
Ossa	1	5
Totale	22	64

**Tabella 6** - Sopravvivenze

Sopravvivenza	Intero gruppo (65 pz.)		Operati (40 pz.)	
	N.	%	N	%
1 anno	54	85	39	97
2 anni	28	44	22	55
3 anni	15	23	14	35
4 anni	10	11	8	20
MST <sup>a</sup>	22 mesi		28 mesi	
Attuali DFS <sup>b</sup>	10		10	
Follow-up (< 24 m.)	5		5	

<sup>a</sup>Median survival time

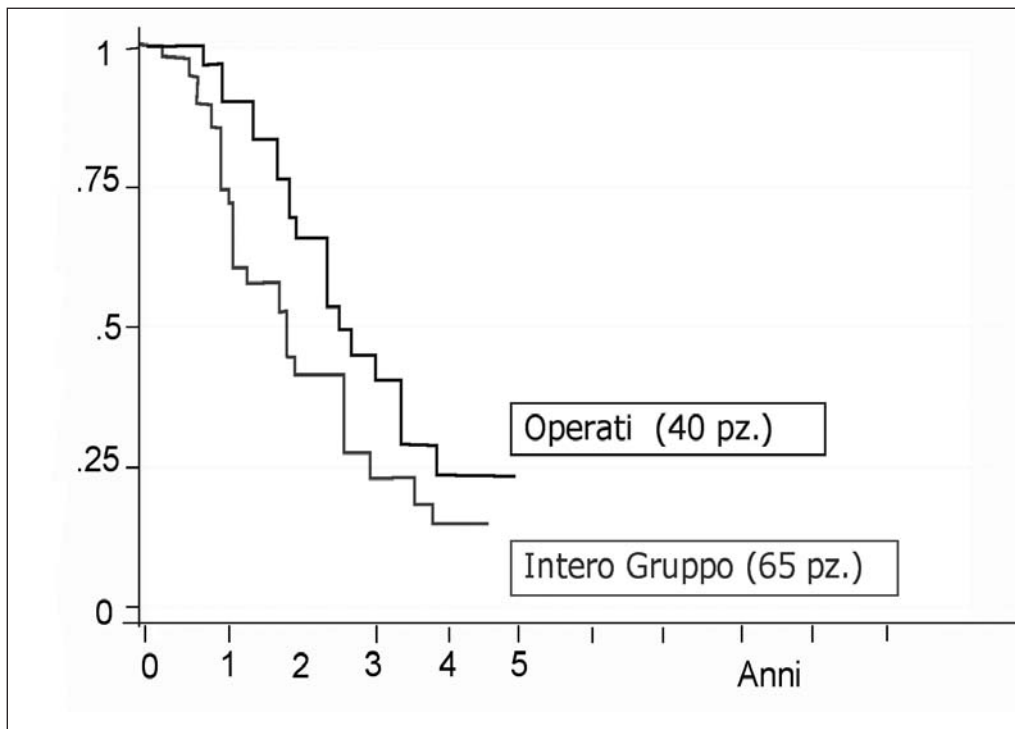
<sup>b</sup>Disease free survival

a 4 anni; per quanto riguarda il gruppo dei 40 soggetti operati la loro sopravvivenza mediana è di 28 mesi, con il 55% dei pazienti vivi a due anni ed il 20% a 4 anni; 10 pazienti (15%) sono attualmente liberi da malattia, ma 5 di essi non hanno ancora raggiunto i 24 mesi di *follow-up* e potrebbero incrementare le sopravvivenze (Tabella 6).

Le curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier sono raffigurate nella fig. 1.

Confrontando gli schemi chemioterapici a due o a tre farmaci, abbiamo evidenziato che, nei 15 pazienti sottoposti a chemioterapia con lo schema PEV, si è osservato un ORR del 74%, mentre nei 50 pazienti trattati con gli schemi terapeutici PV e PG, si è osservato un ORR del 66%.

Dei 50 pazienti trattati con gli schemi PV e PG, 33, pari al 66%, sono stati giudicati operabili e di essi 16 hanno subito una lobectomia, 9 una pneumonectomia, 3 una segmentectomia e 5 un intervento che si è rivelato solo esplorativo, mentre dei 15 pazienti trattati con lo schema PEV solo 7 (47%) sono stati giudicati operabili e di essi 3 hanno subito una lobectomia, 3 una pneumonectomia mentre un intervento si è rivelato solo esplorativo.



**Fig. 1.** Curve di sopravvivenza<sup>a</sup>

<sup>a</sup>metodo Kaplan-Meyer

I *down-staging* sono stati 17 su 33 nel gruppo di pazienti trattati con le doppiette e 3 su 7 nei trattati con la tripletta.

Confrontando le tossicità si evidenziano maggiori reazioni avverse di grado III e IV con la tripletta, soprattutto di tipo ematologico e di alopecia.

L'analisi statistica, però, ha evidenziato differenze significative ( $p < 0,05$ ) solo per quanto riguarda la neutropenia della tossicità ematologica che è risultata più pesante nello schema a tre farmaci.

## Discussione

La porzione complessiva di pazienti con tumore polmonare eleggibili alla diagnosi per l'intervento chirurgico non si è modificata significativamente negli ultimi 20 anni, aggirandosi intorno al 30%. In questo scenario si è inserita la chemioterapia neoadiuvante, migliorando le possibilità di cura delle neoplasie del polmone in stadio III A-B.

I dati che emergono dai pochi studi clinici di fase III mostrano che il trattamento di chemioterapia neoadiuvante è fattibile, produce alte percentuali di risposta (oltre il 60%) con una tossicità accettabile e senza particolari difficoltà per l'intervento chirurgico successivo<sup>8-10</sup>.

Il nostro studio ha riguardato 65 pazienti affetti da neoplasia polmonare non microcitoma localmente avanzata, trattati con l'obiettivo di valutare le potenzialità della chemioterapia primaria nel condurre i pazienti all'intervento chirurgico e nell'incrementare la sopravvivenza mediana. Si tratta però di uno studio retrospettivo, che presenta dunque dei limiti nella selezione dei pazienti.

Valutando l'intero gruppo di pazienti trattati, abbiamo registrato un tasso di risposte del 68%, un tasso di reseccabilità del 60% con una percentuale di *down-staging* del 59%. Tali risultati sono in linea con quelli della letteratura, che segnalano un 40-80% di risposte cliniche, reseccabilità oltre il 50% e percentuali di *down-staging* fino al 75%<sup>11-13</sup>.

La tossicità globale di III e IV grado è apparsa accettabile con i vari schemi chemioterapici utilizzati, si è verificata soprattutto sul piano ematologico ed è stata ben controllata dalla somministrazione di fattori di crescita eritrocitari e granulocitari.

Le complicanze post-chirurgiche, che si sono verificate nel 23% dei pazienti operati, non sembrano essere correlabili alla chemioterapia neoadiuvante, ma appaiono quantitativamente superiori rispetto ai dati riportati dalla letteratura in cui si aggirano intorno al 10% dei pazienti<sup>14</sup>. A tal riguardo bisogna sottolineare che, dopo aver effettuato la chemioterapia presso

il nostro ospedale, i pazienti afferivano ad altri nosocomi per la chirurgia toracica.

L'assenza di mortalità post-chirurgica appare un dato significativo che conferma la fattibilità della chemioterapia immediatamente prima della resezione chirurgica.

La sopravvivenza mediana dei pazienti è stata di 22 mesi, in accordo con gli studi di fase II-III che riportano sopravvivenze di 21-26 mesi, le sopravvivenze a due e quattro anni sono state del 42% e 11% rispettivamente, molto vicine alla media dei risultati della letteratura<sup>15, 16</sup>.

Nel sottogruppo dei pazienti operati abbiamo registrato i risultati migliori con una sopravvivenza mediana di 28 mesi, il 55% dei pazienti vivi a 2 anni ed il 20% vivi a 4 anni in assenza di malattia.

Una menzione particolare merita la percentuale di recidive verificatesi a livello del sistema nervoso centrale, che rappresenta il 45% di tutte le ricadute nei pazienti operati. Questo dato è già presente in letteratura e conferma come il cervello sia ancora un "santuario" in cui i farmaci chemioterapici non riescono ad arrivare in dosi ottimali<sup>17</sup>.

Qualche autore, analogamente a quanto avviene per il microcitoma, avanza l'ipotesi di una possibile irradiazione profilattica dell'encefalo nei pazienti resecati con risposta patologica completa<sup>18</sup>.

Sulla base di questi dati possiamo dedurre che la chemioterapia neoadiuvante, utilizzata nel NSCLC localmente avanzato, consente la resezione chirurgica in una buona percentuale di pazienti, e che, in considerazione della sua tollerabilità, può essere offerta come possibilità terapeutica alla maggior parte dei soggetti candidabili all'intervento che si presentino in buone condizioni generali. Un altro importante obiettivo degli studi in corso riguarda la definizione dello schema chemioterapico più efficace e meglio tollerato.

In particolar modo negli ultimi anni si è valutata l'efficacia e la tossicità delle triplette a base di cisplatino rispetto alle più tradizionali doppiette, anche se il numero di studi sull'argomento rimane piuttosto esiguo.

Gli studi di fase II che hanno utilizzato schemi chemioterapici a tre farmaci sembrano indicare un vantaggio in termini di sopravvivenza e reseccabilità, anche se questi risultati non raggiungono la significatività statistica.

La nostra esperienza ha cercato di valutare quanto l'aggiunta di un terzo farmaco alla doppietta tradizionale PV, potenziasse gli effetti della chemioterapia in termini di efficacia e fosse fattibile in termini di tollerabilità.

Come terzo farmaco abbiamo deciso di aggiungere l'epirubicina, un'antraciclina attiva sul NSCLC, che già nei pazienti con malattia avanzata aveva mostrato una discreta efficacia in associazione con cisplatino ed etoposide<sup>19</sup>.

La tripletta PEV è stata testata anche da Martoni *et al*<sup>20</sup> in un recente studio pilota condotto su 22 pazienti affetti da tumore polmonare in stadio IIIA-N2 e IIIB, che a differenza del nostro regime prevedeva: Epirubicina 120 mg/m<sup>2</sup> e Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 + Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> giorni 1 e 15 da ripetersi ogni 21 giorni. Dopo tre cicli di induzione gli autori hanno ottenuto il 5% di RC, il 73% di RP e il 22% di malattia stabile; il 64% dei pazienti è stato operato e gli effetti collaterali più frequenti di grado III e IV sono stati neutropenia nel 65% dei casi, anemia nel 18%, trombocitopenia nel 9%. La sopravvivenza mediana è stata di 22 mesi e la sopravvivenza ad un anno è stata del 73%. Tali risultati appaiono del tutto sovrapponibili a quelli del nostro sottogruppo trattato con PEV ove solo i tassi di reseccabilità appaiono modestamente inferiori.

Tenendo presenti i limiti derivanti dall'impostazione retrospettiva dello studio abbiamo cercato di confrontare gli schemi chemioterapici classici (PV e PG) con lo schema innovativo a tre farmaci PEV, ed i dati sono riportati nella Tabella 7.

Il tasso di risposta è apparso maggiore nei pazienti trattati con lo schema a tre farmaci (74% contro 66%), ma gli schemi a due farmaci hanno ottenuto una maggiore percentuale di reseccabilità (63% contro 46%) e hanno consentito di effettuare una lobectomia in una percentuale di casi maggiore (54% contro 33%). La percentuale di interventi esplorativi evidenzia la problematica della accuratezza della stadiazione preoperatoria con le tecniche di *imaging* (PET e TAC) o con la mediastinoscopia, da noi utilizzata solo in due casi. Per ridurre ulteriormente le possibilità di errore nella valutazione pre-intervento, bisognerebbe estendere l'indagine PET a tutti i pazienti con N2 clinico, nonostante la disponibilità dei macchinari per questo tipo di esame sia ancora limitata<sup>21</sup>. I *down-staging* sono risultati più numerosi nei

**Tabella 7** - Confronto degli schemi di chemioterapia

Pazienti		Schemi a 2 farmaci (PG-PV)		Schema a 3 farmaci (PEV)		p
		N.	%	N.	%	
		50	76	15	24	
Stadio	cIIIA	31	62	6	40	NS <sup>a</sup>
	cIIIB	19	38	9	60	NS
Istologia	SQM <sup>b</sup>	29	58	10	66	NS
	ADK <sup>c</sup>	20	40	4	28	NS
	Altro	1	2	1	6	NS
Risposte	ORR <sup>d</sup>	33	66	11	74	NS
Interventi		33	66	7	46	NS
Recidive dopo intervento		18	54	4	57	NS
Complicanze post-chirurgiche		6	16	2	28	NS
Downstaging		17	52	3	42	NS
Tossicità ematologica/Totale cicli		150		45		
Anemia (G.3-4)		43	29	17	38	NS
Neutropenia (G.3-4)		41	28	28	62	<0.05

<sup>a</sup> Non statisticamente significativo

<sup>b</sup> Carcinoma squamocellulare

<sup>c</sup> Adenocarcinoma

<sup>d</sup> Tasso di risposte complessive (*overall response rate*)

pazienti trattati con PV e PG (52% contro 42%) e anche per quanto riguarda le complicanze postoperatorie abbiamo osservato come esse si siano verificate maggiormente nei pazienti trattati con lo schema più aggressivo.

Nel commentare questi risultati è doveroso precisare che la distribuzione degli stadi di malattia, non essendo perfettamente bilanciata, era più favorevole nel sottogruppo trattato con le doppiette dove il 38% dei pazienti presentava uno stadio IIIB rispetto al 60% di quello trattato con la tripletta, ed anche il numero di carcinomi squamosi era superiore nel gruppo trattato con i tre farmaci (66% contro 58%). Queste valutazioni spiegano in parte anche il fatto che, su 11 pazienti che hanno avuto una risposta con la tripletta PEV, solo 7 siano stati operati. Nei restanti 4 casi, infatti, la risposta clinica è stata solo sulla massa neoplastica, mentre sul mediastino non si è avuta una riduzione tale da consentirne la resecabilità.

L'aggiunta di un terzo farmaco chemioterapico come la epirubicina ha determinato un sensibile incremento della tossicità di grado III e IV rispetto a quanto normalmente osservato con i regimi a due farmaci. In particolare si è avuta alopecia nella quasi totalità dei pazienti una frequenza doppia di neutropenia.

La percentuale di resecabilità potrebbe forse essere incrementata in futuro dalla sostituzione, all'inter-

no della tripletta, dell'epirubicina con un farmaco già noto come la Mitomicina C che in una recente esperienza pilota di un gruppo giapponese ha dimostrato il 95% di resecabilità, dopo solo 2 cicli di chemioterapia, con una stima di sopravvivenza a 5 anni di circa il 50%<sup>22</sup>.

Risultati altrettanto interessanti sono riportati da De Marinis *et al*<sup>23</sup> che, introducendo il paclitaxel in associazione con cisplatino e gemcitabina, hanno prodotto una percentuale di risposte del 73,4% con una percentuale di resecabilità pari al 55%.

Analizzando la Tabella 8, in cui sono riportati gli studi di fase II che hanno utilizzato uno schema con tre farmaci chemioterapici e con i quali possiamo confrontarci, si evidenzia come i nostri risultati di efficacia siano molto simili a quelli degli studi disponibili in letteratura, alcuni dei quali hanno però il pregio di presentare casistiche superiori<sup>24-32</sup>.

Inoltre i dati di sopravvivenza, anch'essi sovrapponibili a quelli degli altri studi di fase II, sono attesi ad un ulteriore incremento nel tempo quando tutti i pazienti inclusi nello studio avranno concluso il *follow-up*.

La valutazione complessiva di diversi studi prospettici randomizzati di fase III<sup>33-35</sup>, conferma il vantaggio della chemioterapia pre-operatoria che si esprime nel miglioramento tra il 14 ed il 20% delle sopravvivenze a 5 anni senza però dirimere le im-



**Tabella 8** - Principali studi di fase II con triplette

Autore	Pazienti N	CT <sup>a</sup>	RC+RP <sup>b</sup> %	Res/pRC <sup>c</sup> %	SM <sup>d</sup> mesi	3y <sup>e</sup> %
Martini <sup>24</sup> (USA, 1993)	136	MVP	77	78/14	19	
Burkes <sup>25</sup> (Canada, 1992)	55	MVP	71	51/6	19	26
Garrido <sup>15</sup> (Spagna, 2007)	136	PGT	56	69/13	16	36
De Marinis <sup>23</sup> (Roma, 2003)	49	PGT	73	55/16	/	/
Leon <sup>26</sup> (Spagna 2003)	46	PGV	52	10	14	/
Abbratt <sup>27</sup> (Sud Africa, 2006)	44	CbTG	76	73/10	30	/
Schallier <sup>28</sup> (Belgio, 2007)	48	CbTG	62	-	18	/
Esteban <sup>29</sup> (Spagna, 2007)	78	PGV	61	25	26	/
Martoni <sup>30</sup> (Bologna, 1993)	22	PEV	78	64/12	24	38
Akamine <sup>22</sup> (Japan, 2008)	24	MVP	50	95/20	48	62
Filipazzi* (Milano, 2008)	15	PEV	74	46/14	22	23

<sup>a</sup> Schemi di chemioterapia:

MVP: mitomicina, vindesina, cisplatino; PGV: cisplatino, gemcitabina, vinorelbina; VIP: vindesina, ifosfamida, cisplatino; PEV: cisplatino, epirubicina, vinorelbina; PGT: platino, gemcitabina, taxolo; CbGT: carboplatino, gemcitabina, taxolo

<sup>b</sup> Risposta completa + risposta parziale

<sup>c</sup> Resecabilità/risposte complete patologiche

<sup>d</sup> Sopravvivenza mediana

<sup>e</sup> Sopravvivenza a 3 anni

\* I dati si riferiscono al presente studio

portanti questioni riguardanti la selezione dei candidati, il tipo di trattamento e la sua durata.

La scelta di una tripletta chemioterapica rispetto ad uno schema classico a due farmaci dovrebbe essere attentamente valutata e riservata solo a pazienti selezionati, relativamente giovani, in buone condizioni generali ed in assenza di importanti comorbidità, in modo da ottimizzare il rapporto tra efficacia e tollerabilità di un trattamento così aggressivo.

## Bibliografia

- Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer Statistics 2006. *Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
- Silvestri GA, Litterberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 225-30.
- Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, *et al.* Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2981-9.
- Eberhart WE, Albain KS, Pass H, *et al.* Induction treatment before surgery for non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42: s9-s14.
- Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events. NCI, NIH, DHHS. Published August 2006: 1-71.
- Therasse P, Asbruck S, Eisenhauer A, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment of solid tumor. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
- Vineis P, Duca P, Pasquini P. Manuale di metodologia e epidemiologia. Roma: La Nuova Italia, 1988, 23-35.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, *et al.* Preresectioanal chemotherapy in stage IIIA non small cell lung cancer: a 7 years assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7-14.
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, *et al.* Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-53.
- Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, *et al.* A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA non small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 254-60.
- Spira A, Ettinger D. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-83.
- Watanabe Y. Surgical outcomes of N2 and T3-T4 non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42: 23-8.
- De Marinis F, Gebbia V, De Petris L. Neoadjuvant chemotherapy for stage IIIA-N2 non small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 116-22.
- Van Raemdock DE, Schneider A, Friedel G, *et al.* Surgical treatment for higher stage non- small cell lung cancer. *Ann Thor Surg* 1992; 54: 999-1013.
- Garrido P, Gonzales JL, Insa A, *et al.* Long term survival with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA NSCLC patients: the Spanish trial 9901. *J Clin Oncol* 2007; 20: 4736-42.

16. Gottfried M, Ramiau R, Krzakowsky M, *et al.* Cisplatin based three drugs combination (NIP) as induction and adjuvant treatment in locally advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 152-7.
17. Feld R, Rubistein LV, Weisemberger TH. Site of recurrence in resected non small cell lung cancer: a guide for future studies. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1352-8.
18. Zukin M, Ferriera G, Santos C. Brain metastasis as the initial site of failure in neoadjuvant chemotherapy pts with operable NSCLC: implications for profilactic cranial irradiation. *J Clin Oncol* 2005 (s); 7275.
19. Filipazzi V, Cattaneo MT, Piazza E, *et al.* Cisplatin plus epirubicin and etoposide followed by irradiation plus lonidamine in stage III non small cell lung cancer. *Oncology* 1993; 50: 10-3.
20. Martoni A, Melotti B, Conti C, *et al.* Activity of high dose of epirubicin in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27:1931-34.
21. Ferretti G, Jankolwsky A, Calizzano A. Imaging and PET/CT of lung cancer. *J Radiol* 2008; 89: 387-402.
22. Akamine S, Nakamura Y, Oka T, *et al.* Induction chemotherapy with cisplatin, vinorelbine and mitomycin C followed by surgery for patients with pathological N2 NSCLC. *Clin Lung Cancer* 2008; 9: 44-50.
23. De Marinis F, Nelli F, Migliorino MR, *et al.* Gemcitabine, paclitaxel and cisplatin as induction chemotherapy for patients with biopsy proven stage IIIA (N2) non small cell lung carcinoma: a phase II multicenter study. *Cancer* 2003; 98: 1707-15.
24. Martini N. Operable lung cancer. *CA Cancer J Oncol* 1993; 4: 201-14.
25. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepard FA, *et al.* Induction chemotherapy with mitomycin C, vindesine and cisplatin in stage III unresectable NSCLC. Toronto phase II trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 580-6.
26. Leon L, Cueva-Banuelos JF, Huidobro G, *et al.* Gemcitabine cisplatin and vinorelbine as induction chemotherapy followed by radical therapy in stage III nsccl: a multicentre study of galician lung cancer group. *Lung Cancer* 2003; 40: 215-20.
27. Abbratt RP, Lee JH, Han YT, *et al.* Phase II trial with gemcitabin, carboplatin and paclitaxel as neo-adjuvant chemotherapy for operable NSCLC. *J Thorac Oncol* 2006; 11: 135-40.
28. Schallier D, Neyns B, Fontaine C, *et al.* A novel triplet regimen with paclitaxel, carbopatin and gemcitabine as induction chemotherapy for locally advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2007; 56: 247-54.
29. Esteban E, De Sandler JC, Villeneuve N, *et al.* Cisplatin plus gemcitabin with or without vinorelbine as induction chemotherapy prior to radical locoregional treatment for patients with stage III NSCLC: results of a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2007; 55: 173-80.
30. Martoni A, Conti C, Melotti B, *et al.* Activity of epirubicin in association with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993; 37: 193-8.
31. Cappuzzo F, De Marinis F, Nelli F, *et al.* Phase II study of gemcitabine-cisplatin-paclitaxel triplet as induction chemotherapy in inoperable locally advanced nsccl. *Lung Cancer* 2003; 42: 355-61.
32. Felip E, Stahel RA, Pavlidis N. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of NSCLC. *Ann Oncol* 2005; 16: 28-9.
33. Allen J, Jahanzeb M. Neoadjuvany chemotherapy in stage III NSCLC. *J Natl Comp Canc Netw* 2008; 6: 285-93.
34. Gilligan D, Nicolsom M, Smith I, *et al.* Preoperative chemotherapy in patients with NSCLC: results of three multicenter randomised trials. *Lancet* 2007; 369: 1929-37.
35. Burdet SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery vs surgery alone in NSCLC. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: 6157-60.