

Tossicità da irinotecano liposomiale, alectinib, lenvatinib, palbociclib

Chiara Scafati,
Maria Francesca Currà

Struttura Complessa
di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Irinotecano liposomiale, anche noto come PEP02, è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nell'ottobre 2015, in combinazione con 5-fluorouracile ed acido folinico, per il trattamento di pazienti con neoplasia pancreatica in stadio avanzato o metastatico, precedentemente trattati con schemi di chemioterapia contenente gemcitabina. Nel dicembre 2015 alectinib ha ricevuto approvazione accelerata dalla FDA per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata, portatori di traslocazione di ALK, in progressione dopo trattamento con crizotinib o intolleranti a quest'ultimo farmaco. Lenvatinib è stato approvato a febbraio 2015 dalla FDA e a maggio 2015 dall'EMA per il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide localmente avanzato o metastatico in progressione e refrattario a terapia con radioiodio. A febbraio 2015 palbociclib associato a letrozolo è stato approvato dalla FDA per il trattamento di I linea del carcinoma mammario metastatico in pazienti in postmenopausa con recettori estrogenici positivi (HR) e negatività di espressione di HER2, e a febbraio 2016 è stato approvato in associazione a fulvestrant per il trattamento in pazienti con le stesse caratteristiche di malattia in progressione dopo una I linea di trattamento con endocrinoterapia.

Parole chiave. Irinotecano liposomiale, adenocarcinoma pancreatico, alectinib, adenocarcinoma polmonare, lenvatinib, carcinoma differenziato della tiroide.

SUMMARY

Toxicity by alectinib, irinotecano liposomiale, lenvatinib, palbociclib

Liposomal irinotecan also known as PEP02, has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) on October 2015, in combination with 5-fluorouracil and folinic acid, for the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer patients, previously treated with chemotherapeutic regimens containing gemcitabine. On December 2015 alectinib received accelerated approval from the FDA for the treatment of patients with non-small cell lung cancer at an advanced stage, carrying the ALK translocation, progressing after treatment with crizotinib or intolerant to this drug. On February

2015 lenvatinib has been approved by FDA and on May 2015 this drug has been approved by EMA for the treatment of patients with locally recurrent or metastatic differentiated thyroid cancer progressing of radioactive iodine. On February 2015, FDA approved palbociclib in combination with letrozole for the first line treatment of HR positive and HER2 negative advanced breast cancer in postmenopausal women. On February 2016, FDA approved palbociclib in combination with fulvestrant for the treatment of women with HR positive and HER2 negative, advanced or metastatic breast cancer progressing endocrine therapy.

Key words. Liposomal irinotecan, pancreatic adenocarcinoma, alectinib, lung adenocarcinoma, lenvatinib, differentiated thyroid cancer, palbociclib, breast cancer.

Irinotecano liposomiale (PEP02)

Introduzione

L'incapsulazione di un farmaco in un carrier macromolecolare come un liposoma è una strategia finalizzata a migliorare l'indice terapeutico di alcuni agenti antitumorali. In molti casi infatti, l'ampio volume di distribuzione associato ad una rapida clearance plasmatica sono alla base dell'inadeguata biodisponibilità intratumorale di metaboliti attivi e dello sfavorevole profilo di tossicità del farmaco sui tessuti sani. PEP02 è un nuovo sistema liposomiale in cui nanoparticelle di irinotecano sucrosolfato vengono veicolate in uno spazio acquoso delimitato da una membrana lipidica stabile di polietilene glicole (PEG). In virtù dell'elevato peso molecolare, il PEG garantisce un prolungato tempo di permanenza in circolo e una ridotta esposizione sistemica ad irinotecano, promuovendo una maggiore conversione intratumorale del profarmaco nel metabolita attivo SN-38. Studi preclinici hanno documentato una migliore farmacocinetica e un più vantaggioso profilo di sicurezza di questa formulazione rispetto a quella di irinotecano libero^{1,2} e in uno studio di fase II, PEP02 somministrato in monoterapia come seconda linea di pazienti affetti da adenocarcinoma duttale pancreatico, ha mostrato un'efficacia comparabile a quella ottenuta con il regime FOLFIRI nel medesimo setting^{3,4}.

Efficacia clinica

Nello studio di fase III NAPOLI-1⁵, 417 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico, precedentemente trattati con schemi contenenti gemcitabina, sono stati inizialmente randomizzati a ricevere monoterapia con irinote-

cano liposomiale (120 mg/m² ogni tre settimane, equivalenti a 100 mg/m² di irinotecano libero) o trattamento settimanale con acido folinico (200 mg/mq) e 5-fluorouracile (2000 mg/m² di infusione endovenosa di 24 ore) per le prime 4 settimane di ogni ciclo di 6 settimane. Con successivo emendamento al protocollo, è stato introdotto un terzo braccio di trattamento, in cui irinotecano liposomiale (80 mg/mq, equivalenti a 70 mg/mq di irinotecano libero) è stato combinato con acido folinico (400 mg/mq) e 5-fluorouracile (2400 mg/mq) in infusione endovenosa di 46 ore, con schedula bisettimanale. La *overall survival* (OS), endpoint primario dello studio, è risultata significativamente incrementata nei pazienti sottoposti a terapia di combinazione con irinotecano liposomiale, 5-fluorouracile ed acido folinico, rispetto a quelli trattati con 5-fluorouracile ed acido folinico (6,1 mesi vs 4,2 mesi; HR = 0,67); analogo beneficio è stato osservato in termini di *progression free survival* (PFS) tra i due gruppi (rispettivamente 3,1 vs 1,5 mesi). Tuttavia, tenendo conto del *rationale* preclinico e dei presupposti clinici evidenziati nello studio di fase II, rimane ancora da indagare la potenziale superiorità in termini di maggiore efficacia e di minore tossicità, della formulazione liposomiale rispetto a quella convenzionale. Omettendo l'inclusione di un braccio di valutazione con irinotecano libero, il trial NAPOLI-1 non fornisce alcuna risposta a riguardo, lasciando a studi futuri, eventuali chiarificazioni in tal senso.

Tossicità

Diarrea, nausea e vomito costituiscono gli eventi avversi di più frequente riscontro nei pazienti sottoposti a terapia con irinotecano liposomiale^{2,5}. Nello studio NAPOLI-1 una maggiore incidenza di eventi gastrointestinali è stata osservata nel braccio in cui il farmaco è stato somministrato in monoterapia, ovvero a cadenza trisettimanale e a dose più elevata rispetto alla combinazione in cui irinotecano liposomiale è stato somministrato a posologia ridotta e con schedula bisettimanale (tabella I). Il 70% dei pazienti trattati in monoterapia ha presentato diarrea, contro il 59% di quelli sottoposti a trattamento con regime combinato e il 26% del

braccio di controllo. Analogo andamento è stato osservato per vomito (rispettivamente 54%, 52% e 26%), nausea (61%, 51% e 34%), inappetenza (49%, 44%, 32%). La percentuale di eventi di grado 3-4 è risultata anch'essa maggiore nei pazienti trattati con il solo irinotecano liposomiale (diarrea 21%, vomito 14%, nausea 5%, inappetenza 19%) rispetto a irinotecano-fluorouracile-acido folinico (diarrea 13%, vomito 11%, nausea 8%, inappetenza 4%) e fluorouracile-acido folinico (diarrea 4%, vomito 3%, nausea 3%, inappetenza 2%) con un tasso di discontinuazione terapeutica rispettivamente del 12%, 11% e 7% nei tre gruppi. Fatigue è stata osservata nel 40% dei pazienti sottoposti a regime di combinazione (14% di grado 3-4), nel 37% di quelli arruolati nel braccio di monoterapia (6% di grado 3-4) e nel 28% di quelli appartenenti al gruppo di controllo (4% di grado 3-4). Per quanto concerne la mielotossicità, lo schema di associazione è stato vessato da un maggior numero di eventi rispetto alla monoterapia con irinotecano nanoliposomiale e a quella con fluorouracile e acido folinico. Nel primo gruppo, difatti, il 39% dei pazienti ha presentato neutropenia (27% di grado 3-4) e il 38% anemia (9% di grado 3-4); nel secondo gruppo l'incidenza di tali eventi è stata rispettivamente del 25% (15% di grado 3-4) e del 33% (11% di grado 3-4) e in quello di controllo rispettivamente del 5% (1% di grado 3-4) e del 23% (7% di grado 3-4). Sepsi in corso di neutropenia di grado 3-4 (inclusa la neutropenia febbrile) è stata osservata nel 3% dei pazienti trattati con terapia di combinazione rispetto al 4% di quelli appartenenti al gruppo sottoposto a monoterapia; nessun evento di tale tipo si è verificato nel braccio di controllo. Il ricorso a fattori di crescita si è reso necessario nel 17% dei pazienti che hanno ricevuto irinotecano nanoliposomiale, fluorouracile e acido folinico, nel 12% di quelli trattati con monoterapia e nell'1% di quelli sottoposti a fluorouracile ed acido folinico. Ipokaliemia si è verificata più frequentemente con la monoterapia (22% di ogni grado; 12% di grado 3-4) ed è stata osservata nel 12% dei pazienti che hanno ricevuto il regime combinato (3% di grado 3-4). L'insorgenza di alopecia è stata segnalata nel 22%, 14% e 5% di pazienti trattati rispettivamente con

Tabella I. Eventi avversi in corso di trattamento con irinotecano nanoliposomiale.

	Irinotecano nanoliposomiale / fluorouracile / acido folinico		Irinotecano nanoliposomiale		Fluorouracile e acido folinico	
	Tutti i gradi	Grado 3-4	Tutti i gradi	Grado 3-4	Tutti i gradi	Grado 3-4
Diarrea	69 (59%)	15 (13%)	103 (70%)	31 (21%)	35 (26%)	6 (4%)
Vomito	61 (52%)	13 (11%)	80 (54%)	20 (14%)	35 (26%)	4 (3%)
Nausea	60 (51%)	9 (8%)	89 (61%)	8 (5%)	46 (34%)	4 (3%)
Inappetenza	52 (44%)	5 (4%)	72 (49%)	13 (19%)	43 (32%)	3 (2%)
Fatigue	47 (40%)	16 (14%)	54 (37%)	9 (6%)	37 (28%)	5 (4%)
Neutropenia	46 (39%)	32 (27%)	37 (25%)	22 (15%)	7 (5%)	2 (1%)
Anemia	44 (38%)	11 (9%)	48 (33%)	16 (11%)	31 (23%)	9 (7%)
Ipokaliemia	14 (12%)	4 (3%)	32 (22%)	17 (12%)	12 (9%)	3 (2%)

irinotecano nanoliposomiale da solo, irinotecano nanoliposomiale nell'ambito del trattamento di associazione e fluorouracile ed acido folinico del controllo. Eventi di grado 4 sono stati più frequenti nel braccio di monoterapia (16% vs 10% del gruppo sottoposto a terapia con irinotecano e 5-fluorouracile e 7% del gruppo di controllo) e la mortalità è stata bassa in tutti i gruppi (2% con monoterapia e 3% nei restanti gruppi). Gli eventi avversi trattamento-relati che hanno causato morte sono stati enterocolite infettiva, eventi di tipo gastrointestinale, shock settico, CID ed embolia polmonare. Il 61% dei pazienti sottoposti a monoterapia con irinotecano nanoliposomiale ha sperimentato un evento avverso serio comparato al 48% di quelli sottoposti a trattamento di combinazione e al 45% di quelli allocati nel braccio di controllo.

Alectinib

Introduzione

L'identificazione della traslocazione EML4 ALK rappresenta la più recente innovazione nell'ambito dello sviluppo di terapie personalizzate del *non small cell lung cancer* (NSCLC). Tale alterazione genica, presente nel 4-6% degli adenocarcinomi polmonari, definisce una entità clinico-biologica a sé stante caratterizzata da peculiare suscettibilità ad inibitori tirosino-chinasici di ALK. Il notevole beneficio clinico e il successo terapeutico ottenuto da crizotinib, inibitore duale MET/ALK e primo farmaco sviluppato ed approvato in tale contesto, hanno indirizzato la ricerca nei confronti di nuovi agenti terapeutici attivi in tale setting di pazienti e in tutti i casi in cui si sia verificata una resistenza acquisita o intrinseca che renda inefficace l'inibitore di prima generazione. In tal senso, ceritinib ed alectinib appartengono ad una promettente categoria di ALK inibitori che, in virtù di una maggiore potenza di azione e di specifiche caratteristiche strutturali e farmacocinetiche, risultano attivi a livello del SNC e in presenza di mutazioni del dominio tirosino-chinasico conferenti resistenza a crizotinib.

Efficacia clinica

Alectinib è una piccola molecola orale con azione inibitoria ATP competitiva, altamente selettiva nei confronti di ALK e del proto-oncogene RET, dotata di potenza d'azione cinque volte superiore rispetto a crizotinib ed attiva nei confronti delle mutazioni di resistenza L1196M, F1174L, R1275Q e C1156⁶. Contrariamente a crizotinib, la cui efficacia a livello del SNC rimane ancora controversa, alectinib esercita una spiccata attività antitumorale sulle metastasi cerebrali in presenza o meno di un precedente trattamento con crizotinib e ceritinib⁷⁻¹⁴. Il farmaco raggiunge un'elevata concentrazione intracranica e non sembra essere substrato della glicoproteina-P, mediatore chiave di efflusso della barriera emato-encefalica^{14,15}. L'attività clinica e la tossicità di alectinib, dopo una precedente terapia con crizotinib, sono state valutate in due studi di fase II in cui il tasso di risposte obiettive (ORR) è stato indagato come endpoint primario.

Nel primo di essi⁷ sono stati inclusi 138 pazienti di cui 122 valutabili per la risposta e 84 con lesioni ripetitive cerebrali. La ORR è risultata pari al 50% con una durata mediana della risposta di 11,2 mesi; nei 96 pazienti precedentemente trattati con chemioterapia, è stata raggiunta una ORR del 45%. La PFS è risultata pari a 8,9 mesi e il tasso di controllo di malattia a livello intracranico dell'83% con una durata della risposta a tale livello di 10,3 mesi. Il tasso di risposta nei 35 pazienti con malattia intracranica misurabile è stato del 57%; di 23 pazienti con interessamento secondario del sistema nervoso centrale al basale (misurabile o non misurabile) e non precedentemente sottoposti a trattamento radiante, il 43% ha ottenuto una risposta intracranica completa. A 12 mesi, il tasso cumulativo di risposte a tale livello è stato del 24,8% ovvero più basso di quello extracranico (33,2%) per tutti i pazienti. Nel secondo studio⁸ sono stati arruolati 87 pazienti di cui il 74% pretrattato con chemioterapia e 60% con metastasi a carico del sistema nervoso centrale. L'ORR è risultata pari al 48% con durata mediana della risposta di 13,5 mesi. La PFS mediana è stata di 8,1 mesi. Dei pazienti con metastasi cerebrali valutabili il 75% ha ottenuto una risposta.

Tossicità

Alla dose di 600 mg due volte/die, alectinib è stato ben tollerato (tabella II), presentando un profilo di tossicità sovrapponibile a quello evidenziato negli studi di fase I^{9,10}. Gli eventi descritti sono stati per lo più di grado 1-2 e con maggiore frequenza si sono presentati: stipsi (45 [33%] di 138 e 31 [36%] di 87 pazienti), fatigue (36 [26%] di 138 e 29 [33%] di 87), edema periferico (34 [25%] di 138 e 20 [23%] di 87), mialgia (31 [23%] di 138 e 21 [24%] di 87). In en-

Tabella II. Eventi avversi segnalati in entrambi gli studi di fase II con alectinib.

	Studio A N 138		Studio B N 87	
	Tutti i gradi	Grado 3-4	Tutti i gradi	Grado 3-4
Stipsi	45 (33%)	0	31 (36%)	0
Fatigue	36 (26%)	2 (1%)	29 (33%)	0
Edema periferico	34 (25%)	1 (1%)	20 (23%)	0
Mialgia	31 (23%)	1 (1%)	21 (24%)	0
Cefalea	22 (16%)	2 (1%)	18 (21%)	0
Tosse	19 (14%)	0	15 (17%)	0
Dispnea	18 (13%)	4 (3%)	16 (18%)	3 (3%)
Nausea	16 (12%)	0	19 (22%)	0
Incremento AST	16 (12%)	2 (2%)	18 (21%)	4 (5%)
Vomito	15 (11%)	1 (1%)	10 (11%)	0
Diarrea	14 (10%)	1 (1%)	18 (21%)	0
Incremento ALT	14 (10%)	2 (2%)	16 (19%)	5 (6%)

trambi gli studi sono stati poi segnalati eventi gastrointestinali e in particolare: nausea in 16 (12%) di 138 e in 19 [22%] di 87, vomito in 15 (11%) di 138 e in 10 (11%) di 87, diarrea in 14 (10%) di 138 e in 18 (21%) di 87 pazienti. Tra gli eventi sopra riportati, hanno raggiunto un grado 3-4: fatigue (2 [1%] di 138), edema periferico (1 [1%] di 138), mialgia (1 [1%] di 138), vomito (1 [1%] di 138), diarrea (1 [1%] di 138). Un incremento dei valori di transaminasi è stato osservato in 30 di 138 e in 34 di 87 pazienti (rispettivamente nel 22% e 40% dei casi) e tale alterazione laboratoristica è risultata di grado 3-4 in 4 (4%) di 138 e in 9 (11%) di 87 pazienti. L'elevazione dei parametri di funzionalità epatica, compresa l'iperbilirubinemia, è stata correlata in due casi, ad un evidente danno epatocellulare ad un esame bioptico. Essa si è presentata più frequentemente nei primi due mesi di trattamento, giustificando l'attuale indicazione ad effettuare, proprio in questa finestra temporale, un più stretto monitoraggio laboratoristico. Per quanto concerne la tossicità muscolare, verificatasi piuttosto precocemente e in genere entro le prime due settimane dall'inizio della terapia, una mialgia di grado 3-4 si è presentata in 1 (1%) di 138 pazienti, con una risoluzione spontanea sintomatologica verificatasi nell'arco di 4 settimane; l'incremento dei valori di creatininchinasi (CPK) è stato descritto in 19 (22%) di 87 pazienti e ha raggiunto un grado 3-4 in 7 (8%) di 87 pazienti. Una riduzione di dose e/o una temporanea interruzione del trattamento si è imposta in 29 (21%) di 138 e in 45 (52%) di 87 casi; il farmaco è stato discontinuato permanentemente per un evento avverso in 2 (2%) di 87 e in 11 (8%) di 138 pazienti, e in due casi l'interruzione terapeutica è stata relata ad una tossicità epatica di grado 3. Nel corso del trattamento si sono verificate in totale 6 morti, 2 delle quali sono state giudicate relate al farmaco sperimentale, ovvero un evento emorragico occorso in un paziente in trattamento con anticoagulanti e una perforazione intestinale.

Lenvatinib

Introduzione

Il carcinoma differenziato della tiroide comprende il carcinoma papillare e follicolare e rappresenta circa il 90% di tutti i casi¹⁶. La chirurgia e la terapia con il radioiodio rappresentano i trattamenti di scelta per questo tipo di neoplasie. La sopravvivenza a 5 anni è molto alta (98%), tuttavia, circa il 30% dei pazienti presenta una recidiva di malattia. I pazienti con malattia avanzata non resecabile, refrattari alla terapia con radioiodio, hanno una sopravvivenza a 10 anni di circa il 10%¹⁷⁻¹⁹. Numerose alterazioni genetiche sono state identificate nella patogenesi del carcinoma della tiroide (mutazioni di BRAF, RAS, RET, FGF, PDGF e VEGF) e questo giustifica il ruolo di sorafenib, inibitore multitarget già approvato a novembre 2014 dalla FDA²⁰, nel trattamento del carcinoma differenziato della tiroide refrattario a radioiodio. Lenvatinib è un inibitore tirosin chinasi orale che agisce in modo selettivo su VEGFR, FGFR, RET, KIT e PDGF. La dose di lenvatinib approvata è di 24 mg/die.

Impiego clinico

Lenvatinib è stato approvato sulla base di uno studio di fase III randomizzato SELECT²¹, condotto su 392 pazienti con carcinoma differenziato della tiroide recidivato dopo terapia con radioiodio, randomizzati 2:1 terapia con lenvatinib (24 mg/die) o placebo; il 46% dei pazienti dello studio era già stato sottoposto a precedente terapia con un inibitore tirosin chinasi. Alla progressione i pazienti sottoposti a placebo potevano passare al trattamento con lenvatinib.

La PFS mediana (end point primario dello studio) è risultata significativamente superiore con lenvatinib rispetto al placebo (18,3 vs 3,6 mesi, rispettivamente. HR 0,21). Il 24% dei pazienti che riceveva lenvatinib era stato precedentemente trattato con un altro inibitore tirosin-chinasi e anche in questi pazienti il lenvatinib era efficace, e in particolare la PFS mediana in questi pazienti era di 15,1 mesi. Anche la percentuale di risposta di malattia è stata superiore con lenvatinib (64,8% di cui 1,5% di risposte complete vs 1,5%). Invece la OS mediana non è stata significativamente diversa tra i due bracci.

Tossicità

La maggiore efficacia di lenvatinib è comunque associata anche ad una maggiore tossicità.

Infatti, nello studio registrativo, l'incidenza di eventi avversi relati al trattamento è stata del 97,3% nei pazienti che ricevevano lenvatinib rispetto al 59,5% in quelli che ricevevano placebo, con un tasso di incidenza di eventi avversi di grado 3 del 75,9% vs 9,9%. Il profilo di tossicità del farmaco è risultato sovrapponibile a quello emerso dallo studio di fase 2²² e in generale a quella degli altri inibitori tirosin chinasi. In particolare, gli eventi avversi più frequenti sono stati ipertensione (67,8% di cui il 41,8% di grado ≥ 3 vs 9,2%), diarrea (59,4% di cui 8% di grado ≥ 3 vs 8,4%), proteinuria (31,0% di cui il 10% di grado ≥ 3 vs 1,5%) con un tempo mediano di insorgenza di 6-7 settimane, fatigue (59% di cui il 9,2% di grado ≥ 3 vs 27,5%), sindrome mano-piede (31,8% di cui il 3,4% di grado ≥ 3 vs 0,8%). Per quello che riguarda l'ipertensione, che rappresenta l'effetto avverso più frequente, il tempo medio di insorgenza nello studio registrativo nei pazienti che ricevevano lenvatinib è stato di 2,3 settimane e comunque nella maggior parte dei pazienti l'ipertensione si è avuta entro 6 mesi dall'inizio della terapia; solo 1 paziente ha presentato la comparsa di ipertensione di grado 4. Tenendo conto di tale dato, le linee guida della "Angiogenesis Task Force of The National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee" prevedono l'inizio di un trattamento con TKI nei soli pazienti con valori di pressione arteriosa minore o uguale a 140/90 mmHg²³. Attualmente non esistono indicazioni universalmente validate per il trattamento della ipertensione indotta da TKI, pertanto la scelta dell'antipertensivo deve essere individualizzata. Nello studio registrativo, inoltre, alla terapia con lenvatinib si associavano eventi tromboembolici arteriosi (5,4% di cui il 2,7% di grado ≥ 3), eventi tromboembolici venosi (5,4%, di cui il 3,8% di grado ≥ 3), insufficienza renale acuta (4,2% di cui 1,9% di ≥ 3) insufficienza epatica (0,4% di grado ≥ 3), fistole ga-

strointestinali (1,5% di cui 0,8% di grado ≥ 3), allungamento del QT (8% di cui 1,5% di grado ≥ 3). Un 7% di pazienti sottoposti a terapia con levatinib ha sviluppato ipocalcemia e si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli di TSH alla luce del possibile aumento del fabbisogno di terapia ormonale sostitutiva. Nello studio registrativo, gli effetti avversi hanno portato ad una riduzione di dose nel 67,8% vs il 5% dei pazienti che ricevevano il placebo mentre l'interruzione del trattamento si è resa necessaria nel 14,2% dei pazienti che ricevevano lenvatinib e nel 2,3% di quelli che ricevevano placebo. Gli effetti avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati astenia ed ipertensione. Gli effetti avversi che hanno portato a sospensione temporanea del trattamento o riduzione del dosaggio sono stati: diarrea (22,6%), ipertensione (19,9%), proteinuria (18,8%), inappetenza (18%). Da sottolineare inoltre che nello studio registrativo si è avuto un 7,7% di morti (20 pazienti) dovute ad eventi avversi, di cui 6 casi relati alla terapia (3 per embolia polmonare o eventi vascolari e 3 non specificati). Non sono disponibili dati sulla qualità di vita. Tale aspetto andrà sicuramente valutato in studi successivi. Attualmente sono in corso vari studi con levatinib in vari tipi di neoplasia fra cui il tumore del polmone, il carcinoma epatocellulare, il melanoma metastatico, il carcinoma endometriale e il carcinoma renale.

Palbociclib

Introduzione

Palbociclib è un inibitore reversibile orale della chinasi ciclina-dipendente (CDK) 4 e 6 ed interferisce con il DNA bloccando la replicazione delle cellule tumorali, agendo nella inibizione della progressione dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare. La sua azione si esplica prevalentemente a livello della fosforilazione di RB (proteina del retinoblastoma che agisce con funzione di oncosoppressore) che, una volta fosforilata, libera il fattore di trascrizione E2F che a sua volta attiva la trascrizione di geni che favoriscono la replicazione del DNA²⁴.

Impiego clinico

L'approvazione in prima linea è avvenuta sulla base dello studio PALOMA-1²⁵, studio di fase II condotto in I linea in donne con carcinoma mammario recidivato o metastatico in postmenopausa HR positivo ed HER2 negativo. In totale 165 pazienti con un buon Performance Status (0-1) sono state randomizzate 1:1 a ricevere palbociclib (125 mg/os/die per 21 giorni seguito da una settimana di stop) e letrozolo (2,5 mg/die) vs letrozolo e placebo (2,5 mg/die). La PFS (end point primario dello studio) è risultata di 20,2 mesi con l'associazione palbociclib e letrozolo rispetto a 10,2 mesi con il solo letrozolo (HR 0,49). La mediana di durata della risposta è stata di 20,3 mesi nelle pazienti sottoposte alla terapia di combinazione e di 11,1 mesi nelle pazienti che hanno ricevuto il solo letrozolo. Anche le percentuali di risposte obiettive sono risultate aumentate con la terapia di

combinazione (43% vs 33%) così come il beneficio clinico (inteso come risposta parziale o stabilità di malattia). La terapia di combinazione ha aumentato la OS mediana ma in maniera non statisticamente significativa (37,5 vs 33,3 mesi; HR 0,813). Più recentemente nello studio PALOMA-3²⁶, studio randomizzato di fase III, è stata valutata l'associazione di palbociclib e fulvestrant in 521 pazienti con carcinoma mammario HR positivo ed HER2 negativo in progressione dopo una prima linea di terapia ormonale. Le pazienti sono state randomizzate 2:1 a ricevere una terapia di combinazione con palbociclib e fulvestrant rispetto al solo fulvestrant. Lo studio ha evidenziato un importante aumento della PFS mediana (end point primario dello studio) (9,2 mesi vs 3,8 mesi, HR = 0,42); i dati sulla sopravvivenza non erano disponibili al momento della sua pubblicazione. Il tasso di risposta oggettiva era di 10,4% nei pazienti che ricevevano terapia di combinazione versus 6,3% in quelli che ricevevano solo fulvestrant. I dati sull'efficacia di palbociclib andranno rivalutati alla luce dei dati di OS quando disponibili.

Tossicità

La terapia con palbociclib è risultata sostanzialmente ben tollerata in entrambi gli studi e i principali eventi avversi sono stati ematologici. Negli studi di fase I condotti in vari tipi di neoplasie solide^{27,28} la tossicità dose limitante era la neutropenia, mentre gli eventi avversi non ematologici più frequenti erano la fatigue, la nausea, i dolori addominali e la diarrea. In particolare, da uno di questi due studi²⁸ condotto su 41 pazienti con vari tumori solidi (fra cui 5 pazienti con carcinoma mammario), è stato definito come 125 mg/die per 21 giorni ogni 28 giorni il dosaggio da utilizzare negli studi successivi. Gli studi di fase II e III (PALOMA-1 e PALOMA-3) hanno confermato questo profilo di tossicità. La tossicità principale è infatti quella ematologica e in particolare nello studio PALOMA-1 gli eventi avversi più frequenti con l'associazione palbociclib-letrozolo sono stati neutropenia (74% vs 5% di cui il 54% di grado 3 e 4 vs l'1% in chi riceveva solo letrozolo), leucopenia (43% vs 3%, di cui il 19% di grado 3 e 4), anemia (35% di cui il 6% di grado 3 e 4 vs il 6% di cui l'1% di grado 3) così come nello studio PALOMA-3 con l'associazione palbociclib-fulvestrant si è avuta neutropenia (78,8% con la combinazione di cui il 62% di grado 3 e 4 vs 3,5% di cui lo 0,6% di grado 3 e 4), leucopenia (45,5% di cui il 25,2% di grado 3 e 4 vs il 4,1% di cui lo 0,6% di grado 3 e 4), anemia (26,1% di cui il 2,6% di grado 3 e 4 vs il 9,9% di cui l'1,7% di grado 3 e 4) e piastrinopenia (19,4% di cui il 2,3% di grado 3 e 4 vs 0%). Da sottolineare comunque che non si è avuta neutropenia febbrile nello studio PALOMA-1 e nel PALOMA-3 l'incidenza di neutropenia febbrile è stata dello 0,6% in entrambi i bracci di trattamento. Nello studio PALOMA-3 si è avuto un maggiore tasso di infezioni con la terapia di combinazione (34,2% versus 24,4%) per lo più di grado 1 e 2 (32,4% versus 22,7%) e per lo più delle vie aeree superiori. Anche gli eventi avversi non ematologici hanno mostrato lo stesso profilo in tutti gli studi²⁵⁻²⁸ e quelli più rilevanti stati la nausea (25% nello studio PALOMA-1 e 29% nel PALOMA-3) e la diarrea (21% nel PALOMA-1 e 19% nel PALOMA-3) e la

fatigue. Per quello che riguarda quest'ultima, nello studio PALOMA-1 la fatigue è risultata del 40% di cui il 4% di grado 3 e 4 con l'associazione, mentre l'incidenza era del 23% di cui l'1% di grado 3 in chi riceveva solo letrozolo. Nello studio PALOMA-3 l'incidenza di fatigue è stata del 40% di cui il 2% di grado 3 e 4 con l'associazione mentre era del 28% con 1,2% di grado 3 con il solo fulvestrant. Altri eventi avversi non ematologici che emergono dai due studi sono l'alopecia, la stomatite, l'inappetenza. Gli eventi avversi di grado 3 e 4 non ematologici con l'associazione palbociclib-fulvestrant sono risultati del 2%. Il 4% delle pazienti che ricevevano palbociclib e letrozolo e l'1% di quelle che ricevevano palbociclib e fulvestrant hanno sviluppato embolia polmonare con la terapia di associazione mentre nei due studi nessuna delle pazienti ha presentato tale evento avverso con il solo fulvestrant o con il solo letrozolo. Non si è avuto alcun decesso correlato alla terapia con la terapia di associazione palbociclib fulvestrant o palbociclib letrozolo negli studi registrativi. Una valutazione della qualità di vita con i questionari EQ-5D, EORTC-QLQ-C30, QLQ-BR23 dello studio PALOMA-3 ha mostrato un peggioramento in chi riceveva solo fulvestrant. Nello studio PALOMA-1 non è stata effettuata una valutazione della qualità di vita ma tramite il questionario "modified Brief Pain Inventory" è stato valutato come non ci sia stato un peggioramento del dolore (mialgia e dolore articolare) dovuto alla terapia ormonale nelle pazienti che ricevevano terapia di combinazione. In considerazione dell'efficacia e della buona tollerabilità sono attualmente in corso vari studi con palbociclib in vari setting nel carcinoma mammario ed in particolare sono in corso vari studi di fase III, lo studio PALOMA-2, lo studio PEARL, lo studio PENELOPE e lo studio PALLAS. •

Bibliografia

- Daryl C, Meyer O, Hong K, Kirpotin DB, Papahadjopoulos D. Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 691-743.
- Kalra AV, Kim J, Klinz SG, et al. Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion. *Cancer Res* 2014; 74: 7003-13.
- Ko AH, Tempero MA, Shan YS, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosfate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine refractory metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 920-5.
- Zaniboni A. FOLFIRI as secondline chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1641-5.
- Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 387: 545-57.
- Song Z, Wang M, Zhang AO. Alectinib: a novel second generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor for overcoming clinically-acquired resistance. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 34-7.
- Ou S-H, Ahn JS, De Peris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 661-8.
- Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2015; 17: 234-42.
- Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 590-8.
- Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding proportion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1119-28.
- Ajizumi H, Kim YH, Mishima M. Rapid response of brain metastases to alectinib in a patient with non-small-cell lung cancer resistant to crizotinib. *Medical Oncology* 2015; 32: 477.
- Ou SH, Sommers KR, Azada MC, et al. Alectinib induces a durable (>15 months) complete response in an ALK-positive non-small cell lung cancer patient who progressed on crizotinib with diffuse leptomeningeal carcinomatosis. *Oncologist* 2015; 20: 224-6.
- Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thor Oncol* 2015; 10: 232-6.
- Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, Sakurai Y, Kondoh O, Sakamoto H. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1023-8.
- Bartels AL, Kortekaas R, Bart J, et al. Blood-brain barrier Pglycoprotein function decreases in specific brain regions with aging: a possible role in progressive neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1818-24.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214.
- Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 618985.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892-9.
- Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 356-8.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 319-28.

21. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621-30.
22. Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol* 2011; 29 Suppl: 5503.
23. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Nat Cancer Institute* 2010; 102: 596-604.
24. Cadoo KA, Gucalp A, Traina TA, et al. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2014; 6: 123-33.
25. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25-35.
26. Turner NC, Ro J, André F. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209-19.
27. Schwartz GK, LoRusso PM, Dickson MA, et al. Phase I study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase inhibitor, administered in 3-week cycles (schedule 2/1). *Br J Cancer* 2011; 104: 1862-8.
28. Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A, et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991 administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 568-76.