



Terapia mirata del cancro del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato*

Revisione sugli antagonisti recettoriali del fattore di crescita epidermoidale

Gerard A. Silvestri, MD, FCCP; M. Patricia Rivera, MD, FCCP

Il tumore del polmone rappresenta la più comune tra le cause di morte per cancro. La maggior parte dei pazienti si presenta con cancro non a piccole cellule (NSCLC) in stato avanzato non operabile. Attualmente il trattamento di prima linea nei pazienti con NSCLC include la chemioterapia e la radioterapia palliativa, ma la maggior parte dei pazienti va incontro a recidiva e molti alla fine vanno incontro al decesso. I progressi fatti nella conoscenza della biologia della cellula tumorale hanno condotto allo sviluppo di agenti specifici mirati. Nelle cellule del NSCLC sono state identificate delle mutazioni nel recettore del fattore di crescita epidermoidale (EGFR) e l'overespressione dell'EGFR e dei suoi ligandi è una caratteristica comune a molti tipi di cancro; pertanto, l'EGFR è diventato un target (bersaglio) importante per diverse strategie terapeutiche antitumorali. È noto che le anomalie nel sistema di trasduzione intracellulare dell'EGFR possono essere importanti nello sviluppo e nella progressione del NSCLC. I due inibitori dell'EGFR orali, gefitinib ed erlotinib, sono agenti formati da piccole molecole che inibiscono selettivamente l'attività della tirosina chinasi per l'EGFR. Entrambi hanno dimostrato attività antitumorale nei pazienti con NSCLC che non rispondevano ad altre terapie. Inoltre, l'attività dell'anticorpo monoclonale anti-EGFR cetuximab è promettente nei trattamenti di prima e seconda linea nei pazienti con NSCLC in stato avanzato. I pazienti con gravi comorbidità che non possono essere sottoposti alla chemioterapia sono candidati per queste terapie specifiche. Inoltre, è stato dimostrato che questi agenti sono efficaci nel ridurre i sintomi, mantenere stabile la malattia e migliorare la qualità di vita senza gli effetti collaterali che possono essere associati alle terapie citotossiche. Questo articolo revisiona il meccanismo d'azione, le indicazioni, le controindicazioni, la selezione dei pazienti, l'efficacia e gli effetti collaterali di questa nuova categoria di farmaci. È importante per gli pneumologi essere consapevoli dell'esistenza di questi farmaci, perché questi potrebbero essere utili per i pazienti con NSCLC non eleggibili per la chemioterapia.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 1:51-60)

Parole chiave: recettore del fattore di crescita epidermoidale; cancro del polmone; terapia mirata; inibitore della tirosina chinasi

Abbreviazioni: EGF = fattore di crescita epidermoidale; EGFR = recettore del fattore di crescita epidermoidale; FDA = Food and Drug Administration; IDEAL = IRESSA Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (valutazione della dose IRESSA nel tumore del polmone in fase avanzata); ILD = interstiziopatia polmonare; NSCLC = cancro polmonare non a piccole cellule; PS = performance status; TGF = fattore di crescita trasformante (transforming growth factor); TK = tirosina chinasi; TKI = inibitore della tirosina chinasi

Il cancro del polmone è il più comune dopo quello della prostata nell'uomo e quello del seno nella donna.¹ Tuttavia il cancro del polmone ha il tasso di mortalità più alto tra tutti i tumori, di uomini e donne, e ad esso è dovuto quasi un terzo di tutte le morti per cancro.¹ Sebbene la mortalità per cancro del

polmone tra gli uomini sia diminuita mediamente dell'1,6% per anno dal 1990 al 2000,² la mortalità per cancro del polmone negli uomini supera la mortalità dovuta a cancro della prostata e del colon-retto.³ Tra il 1950 e il 2000 si è verificato un preoccupante aumento della mortalità per cancro del pol-

mone tra le donne e attualmente il cancro del polmone uccide ogni anno più donne che il cancro della mammella, dell'utero e dell'ovaio.³ Il cancro del polmone rimane una patologia con elevata mortalità (la sopravvivenza a 5 anni è del 15% dal 1989 al 1994).⁴

Il carcinoma non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta circa l'85% di tutte le forme di cancro del polmone.⁴ La maggior parte dei pazienti con NSCLC si presenta in fase avanzata inoperabile o in fase metastatica.¹ La prognosi è particolarmente scadente per i pazienti con NSCLC in fase avanzata che non hanno risposto a trattamenti chemioterapici multipli. Gli obiettivi della terapia per il cancro in fase avanzata sono il miglioramento dei sintomi, la stabilizzazione della malattia e il miglioramento della qualità di vita.

ATTUALI STRATEGIE PER IL CONTROLLO DEL NSCLC

Il trattamento del NSCLC dipende ampiamente dallo stadio in cui la malattia viene diagnosticata. Attualmente il trattamento di scelta per i pazienti con NSCLC in stato avanzato è la chemioterapia con platino (cisplatino o carboplatino) in combinazione con un agente di terza generazione (paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina, irinotecan) o agenti non-platino come il docetaxel.⁵ Il docetaxel è considerato il trattamento standard di seconda scelta per coloro che non rispondono o hanno effetti collaterali con la terapia a base di platino.^{6,7} L'uso di chemioterapici citotossici ha prodotto un miglioramento nella mediana della sopravvivenza complessiva e nei tassi di sopravvivenza a 1 anno rispetto alla terapia di supporto.^{8,9} Fino a poco tempo fa non esisteva un trattamento preciso di seconda scelta per i pazienti con NSCLC che non rispondevano o non avevano alcun miglioramento dopo cicli di chemioterapia. I pazienti con NSCLC in stato avanzato che non rispondono alla chemioterapia di solito vengono trattati con la terapia radiante palliativa, per alleviare i sintomi riducendo la dimensione del tumore, con la migliore terapia di supporto possibile per alleviare il dolore,

*Da Divisions of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dott. Silverstri), Medical University of South Carolina, Charleston, SC; e University of North Carolina at Chapel Hill (Dott. Rivera), Chapel Hill, NC.

Manoscritto ricevuto il 16 dicembre 2004; revisione accettata il 23 giugno 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Gerard A. Silverstri, MD, FCCP, Medical University of South Carolina, Room 812 CSB, 171 Ashley Ave, Charleston, SC 29425; e-mail: silverstri@musc.edu.

(CHEST 2006; 128:3975-3984)

con il supporto psicologico e le cure terminali.

Un ampio studio recente, randomizzato, di fase III¹⁰ confrontava l'efficacia del pemetrexed, un agente chemioterapico antifolico vs il docetaxel in pazienti con NSCLC in fase avanzata precedentemente trattati con chemioterapia. Il pemetrexed produceva risultati clinici simili al docetaxel ma gli effetti collaterali erano minori.¹⁰ Di conseguenza, il pemetrexed è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) americana per essere usato nel NSCLC recidivante.

RECETTORE DEL FATTORE DI CRESCITA EPIDERMIOIDALE COME TARGET (BERSAGLIO) PER IL NSCLC

I progressi nella conoscenza della biologia tumorale hanno portato all'identificazione di molti dei meccanismi molecolari che inducono la crescita tumorale. Uno di questi meccanismi è innescato dall'attivazione del recettore del fattore di crescita epidermoidale (EGFR) [Figura 1].¹¹⁻¹³ L'EGFR è una glicoproteina di membrana che appartiene alla famiglia dell'EGFR umano. Esso è costituito da un sito di legame extracellulare, una regione trans-membrana e un sito citoplasmatico che contiene una regione tirosina-chinasi (TK).¹¹ Le TK sono proteine espresse ubiquitariamente coinvolte in numerosi processi intracellulari, tra i quali la crescita cellulare normale o anomala.¹⁴ Sia il fattore di crescita epidermoidale (EGF) che il fattore di crescita trasformante (TGF)- α si legano all'EGFR per indurre effetti biologici e fitogeni. I ligandi che si legano all'EGFR inducono la dimerizzazione del recettore e ne attivano l'attività TK (Figura 1). Ciò causa di conseguenza la defosforilazione del recettore, attivando il meccanismo di trasduzione dei segnali che induce la proliferazione cellulare, l'inibizione dell'apoptosi e l'angiogenesi.¹²⁻¹³ L'alterata regolazione di questi meccanismi può determinare oncogenesi e progressione del cancro.

Esistono importanti evidenze di un legame diretto tra l'EGFR e il cancro umano.¹² Infatti, una attività TK anomala è un tratto tipico delle cellule maligne. Molti tumori, ed in particolare il NSCLC, presentano un'aumentata o alterata espressione dell'EGFR-TK o dei suoi ligandi. L'overespressione dell'EGFR si verifica nel 40-80% dei casi di NSCLC¹³ ed è riportata principalmente nelle cellule squamose (84%), seguite dalle grandi cellule (68%) e dall'adenocarcinoma (65%).^{14,15} Molteplici studi^{11,12,14,16,17} hanno indicato che il livello di espressione dell'EGFR si correla con una scarsa prognosi e una ridotta sopravvivenza.

L'approccio di trattare il NSCLC inibendo l'attivazione dell'EGFR si basa su meccanismi diversi dalla

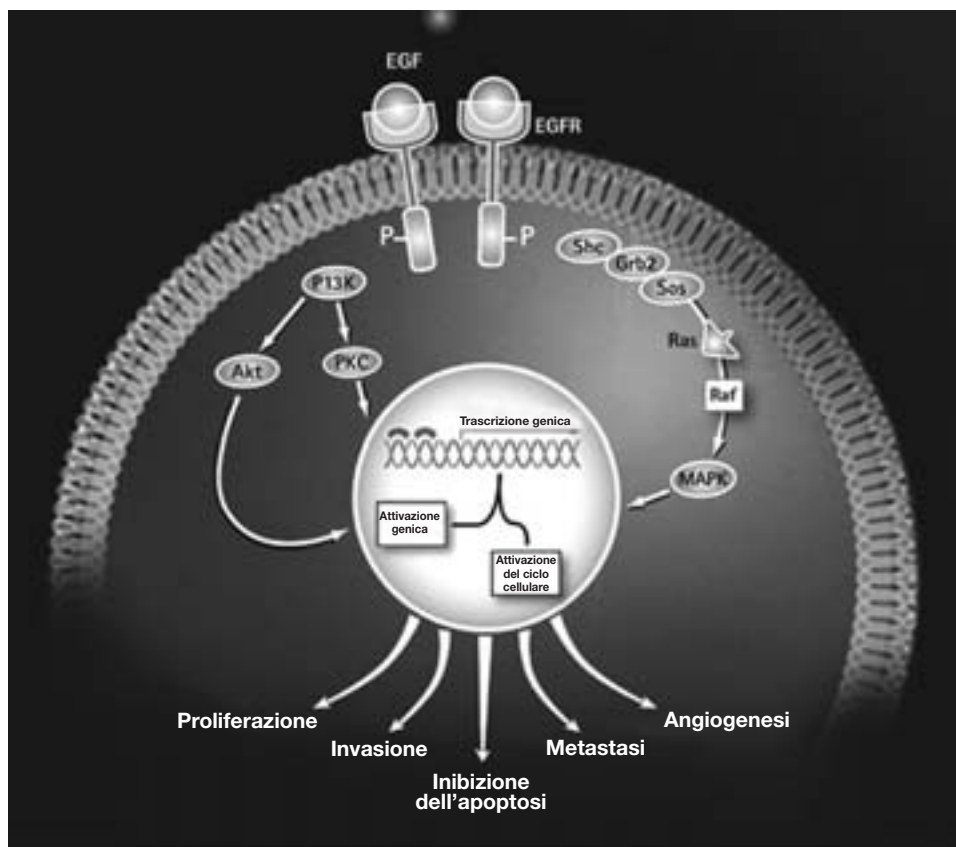


FIGURA 1. Meccanismi di trasduzione intracellulare dell'EGFR.^{11,12,14} Akt = chinasi cellulare anti-apoptosi; PI3K = fosfatidilinositolo 3 chinasi; PKC = proteina chinasi C; Grb2 = recettore del fattore di crescita legante la proteina 2; Sos = son of sevenless; MAPK = proteina chinasi mitogeno-attivata.

chemioterapia citotossica. Mentre i farmaci chemoterapici colpiscono la divisione cellulare in maniera indifferenziata, gli agenti specifici per l'EGFR agiscono selettivamente sulle cellule maligne grazie al ruolo limitato rivestito dall'EGFR nei tessuti normali non embrionali. Questi agenti pertanto hanno potenzialmente una tossicità ridotta rispetto agli agenti citotossici non specifici.

NUOVI AGENTI SPECIFICI PER L'EGFR

Esistono due approcci generali per inibire l'EGFR: uno consiste nell'impedire ai ligandi di legarsi al sito extracellulare con un anticorpo monoclonale e l'altro nell'inibire l'attività intracellulare del TK.

ANTICORPI SPECIFICI PER L'EGFR: MECCANISMO D'AZIONE

L'elevata espressione di EGFR nei tumori NSCLC rappresenta il razionale per studiare gli anticorpi EGFR. Gli anticorpi monoclonali sono stati sviluppati per legarsi in modo specifico alla componente

extracellulare del recettore EGFR. Questi anticorpi competono con il TGF- α , l'EGF e altri ligandi naturali per i siti di legame extracellulare dell'EGFR prevenendo l'autofosforilazione della regione.¹⁸ Di conseguenza, il sito TK rimane inattivo e non si attiva il sistema di trasduzione dei segnali e ciò conduce all'inibizione della progressione del ciclo cellulare, alla promozione dell'apoptosi e all'antiangiogenesi.¹⁹ L'anticorpo IgG umano-murino cetuximab attualmente è approvato per il trattamento del carcinoma colon-rettale. Panitumumab (IgG₂ umano) e EDM-72000 (IgG₁ umanizzato) sono anticorpi in fase di sviluppo. Questi anticorpi hanno un'emivita prolungata che permette di usare dosi settimanali o a intervalli più lunghi.²⁰

EFFICACIA DEGLI ANTICORPI PER L'EGFR NEI PAZIENTI CON NSCLC IN FASE AVANZATA

Gli studi di fase I sul cetuximab dimostrano che questo anticorpo monoclonale ha attività antitumorale verso diversi tumori solidi, incluso il NSCLC, e può essere associato in modo efficace con il cispla-

tino²⁰ e la radioterapia.²¹ In uno studio internazionale recente di fase III,²¹ 424 pazienti con cancro a cellule squamose localizzato in fase avanzata della testa e del collo venivano randomizzati al trattamento con la sola terapia radiante (ad una dose di 70 Gy) o alla terapia radiante più il cetuximab (400 mg/m²). L'aggiunta del cetuximab ad un'alta dose di radiazioni aumentava la sopravvivenza in modo statisticamente significativo (la mediana della sopravvivenza e la sopravvivenza a tre anni nel gruppo trattato con cetuximab rispetto al gruppo trattato solo con terapia radiante era di 54 mesi vs 28 mesi e del 57% vs 44% rispettivamente, $p = 0,02$). Sebbene al cetuximab fossero attribuiti effetti tossici addizionali (i pazienti nel braccio del cetuximab avevano più frequentemente febbre, brividi, nausea e vomito), il beneficio clinico ottenuto con cetuximab-radioterapia veniva ottenuto con un aumento minimo della tossicità globale.²¹ Uno studio di fase II²² in pazienti che non avevano mai fatto chemioterapia con NSCLC in stadio avanzato esaminava l'attività del cetuximab aggiunto ad un regime standard con cisplatino e vinorelbina. I pazienti erano randomizzati al trattamento con cetuximab/cisplatino/vinorelbina ($n = 43$) o cisplatino/vinorelbina ($n = 43$). I pazienti nel braccio della sola chemioterapia avevano una risposta globale più bassa (20% vs 31,7%) rispetto a quelli trattati con chemioterapia più cetuximab e ciò suggerisce che aggiungere il cetuximab può migliorare l'efficacia del cisplatino/vinorelbina nel trattamento di prima scelta del NSCLC.²² Il profilo di sicurezza di entrambi i trattamenti era tollerabile, con la leucopenia che rappresentava l'effetto tossico più comune. Uno studio di fase II di Kim e colleghi²³ valutava l'efficacia del cetuximab associato a docetaxel in pazienti con NSCLC che esprimevano EGFR e nei quali la malattia era progredita o era recidivata a distanza di tre mesi dal trattamento chemioterapico di prima scelta. Dei 47 pazienti valutabili, in 13 pazienti si aveva una risposta parziale e in 8 pazienti la risposta era stabile. Il regime terapeutico era ben tollerato e gli effetti collaterali più comuni erano il rash acneiforme e la neutropenia. Gli autori²³ concludevano che l'associazione cetuximab-docetaxel era un regime di seconda scelta sicuro ed attivo nei pazienti con NSCLC. Al momento non esistono studi di fase III sul cetuximab nel NSCLC ed il farmaco non è approvato dalla FDA per il trattamento del cancro del polmone.

INIBITORI DELLA TK: MECCANISMO D'AZIONE

Gli inibitori della fosforilazione della TK (inibitori della TK [TKI]) sono agenti costituiti da piccole molecole che bloccano l'attività dell'EGFR interfe-

rendo con il sito di legame dell'adenosina trifosfato nella regione intracellulare del recettore.²⁴ Sono stati sviluppati diversi TKI per il NSCLC in fase avanzata. Il gefitinib è stato il primo della classe di EGFR-TKI ad essere approvato dalla FDA per il trattamento dei pazienti con NSCLC in fase avanzata. Il gefitinib induce una riduzione radiologica della massa tumorale, migliora i sintomi e la qualità di vita in quei pazienti che non rispondono ad altre precedenti terapie.^{25,26} Inoltre, nel programma sull'uso compassionevole del gefitinib, che negli Stati Uniti includeva più di 21000 pazienti con NSCLC, la sopravvivenza a 1 anno era del 30% ed era paragonabile a quella ottenuta con un singolo agente chemioterapico.²⁷ Molti altri TKI, incluso l'erlotinib, sono in fase di studio in studi clinici per i pazienti con NSCLC in fase terminale. L'erlotinib si è dimostrato efficace come trattamento di seconda o terza scelta per i pazienti con NSCLC in fase avanzata. In uno studio recente di fase III²⁸ il trattamento con l'erlotinib aumentava la sopravvivenza e la qualità di vita globale nei pazienti con NSCLC in fase avanzata rispetto al placebo. L'erlotinib è stato recentemente approvato dalla FDA come trattamento di seconda scelta per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato.

EFFICACIA DEGLI EGFR-TKI NEI PAZIENTI CON NSCLC IN FASE AVANZATA

Gefitinib

La somministrazione orale di gefitinib una volta al giorno è stata studiata come monoterapia per i pazienti precedentemente trattati con NSCLC in due studi non controllati vs placebo: il primo ed il secondo IRESSA Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (IDEAL).^{25,26} Negli studi IDEAL, i pazienti venivano randomizzati al trattamento con 250 mg/die o 500 mg/die di gefitinib. Nell'IDEAL-1, i pazienti ($n = 210$) avevano ricevuto precedentemente uno o due regimi chemioterapici, mentre, nell'IDEAL-2, i pazienti ($n = 216$) avevano ricevuto due o più regimi chemioterapici.^{25,26} Nell'IDEAL-2, gli end point primari erano la risposta oggettiva del tumore e il miglioramento dei sintomi, e tutti i pazienti dovevano essere sintomatici in condizioni basali. L'IDEAL-1 comprendeva un sottogruppo di pazienti con sintomi in condizioni basali e gli end point primari erano la sicurezza e l'efficacia. In entrambi gli studi il miglioramento dei sintomi veniva valutato attraverso una scala specifica "Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung study quality-of-life questionnaire". I sintomi valutati includevano la dispnea, il dimagrimento, la lucidità mentale, la tosse, l'appetito, la costrizione toracica e la difficoltà respiratoria.²⁹

Tabella 1—Efficacia della monoterapia con EGFR-TKI negli studi clinici di fase II*

Variabili	Gefitinib, IDEAL-1 (n = 210)		Gefitinib, IDEAL-2 (n = 216)		Erlotinib (n = 57), 150 mg/d
	250 mg/die	500 mg/die	250 mg/die	500 mg/die	
Pazienti, n.	104	106	102	114	57
Risposta obiettiva, %	18,4	19,0	11,8	8,8	13
Percentuali di controllo della malattia (risposta obiettiva e stabilizzazione della malattia)	54,4	51,4	42	36	51
Mediana della sopravvivenza, mesi	7,6	8	7	6	ND
Sopravvivenza a 1 anno, %	3	3	27	24	ND
Miglioramento dei sintomi, %	40	37	43	35	ND

*Dati dagli studi IDEAL,^{25,26,36} ND = non determinato.

I risultati degli studi IDEAL-1 e IDEAL-2 sono riassunti in Tabella 1.^{25,26} Una modificazione oggettiva del tumore con 250 mg/die di gefitinib si osservava nel 18% dei pazienti nell'IDEAL-1 e nel 12% nell'IDEAL-2. In ciascuno studio, la risposta nei gruppi trattati con 500 mg/die era simile a quella dei gruppi trattati con 250 mg/die.^{25,26} Le risposte radiologiche erano rapide e durature in entrambi gli studi. Nell'IDEAL-1,²⁵ il 68% delle risposte si osservava entro un mese dopo la randomizzazione. Nell'IDEAL-2, la mediana della durata della risposta per i pazienti trattati con 250 mg/die o 500 mg/die era di 7 e 6 mesi rispettivamente. Le risposte venivano ottenute indipendentemente dai regimi terapeutici precedenti, dall'età, dal sesso o dal performance status (PS). Il controllo della malattia (risposta oggettiva più raggiungimento della fase stabile) si otteneva in circa il 50% dei pazienti in entrambi gli studi.

È interessante notare che nell'IDEAL-2²⁶ la risposta oggettiva al gefitinib si verificava più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini, era più alta nell'adenocarcinoma rispetto ad altri tipi istologici ed era più alta nei pazienti che non avevano mai

fumato. I motivi di queste differenze al momento sono sconosciuti, ma probabilmente vi è una base biologica per queste risposte diverse nei sottogruppi di popolazione con NSCLC in fase avanzata. Una plausibile spiegazione per la più alta risposta nelle donne che non avevano mai fumato è che questa popolazione potrebbe avere maggiori mutazioni di EGFR. Tuttavia, risposte al gefitinib sono state osservate nei pazienti con NSCLC indipendentemente dal tipo istologico di tumore o dalle caratteristiche demografiche.²⁶

Nello studio IDEAL-2,²⁶ il miglioramento dei sintomi per i pazienti trattati con 250 mg/die o 500 mg/die di gefitinib si osservava nel 43% e nel 35% dei pazienti rispettivamente (Figura 2). Simili percentuali di miglioramento dei sintomi sono state riscontrate nello studio IDEAL-1 tra quei pazienti sintomatici al basale. Nell'IDEAL-2,²⁶ tra i pazienti con trattamento palliativo dei sintomi il 56% presentava miglioramento nella prima settimana del trattamento e il 75% entro 3 settimane (Figura 3). È importante notare che in entrambi gli studi i sintomi miglioravano nel 96% dei pazienti con risposta radiologica.^{26,30,31} Il miglioramento dei sintomi si correlava

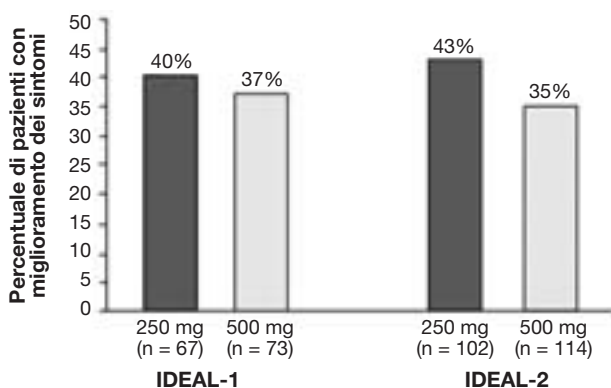


FIGURA 2. Percentuali di miglioramento dei sintomi negli studi IDEAL.^{25,26}

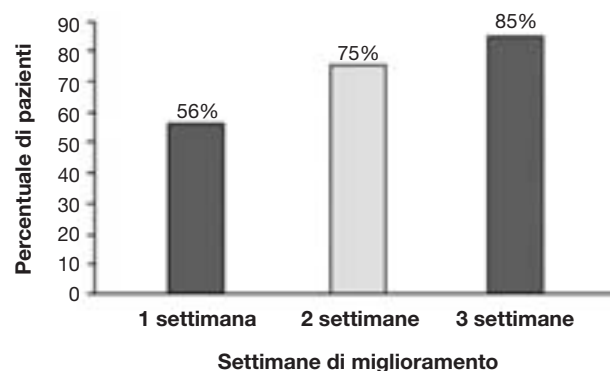


FIGURA 3. Percentuali di miglioramento dei sintomi dall'inizio della terapia nei pazienti in cui c'era un miglioramento nello studio IDEAL-2.²⁶

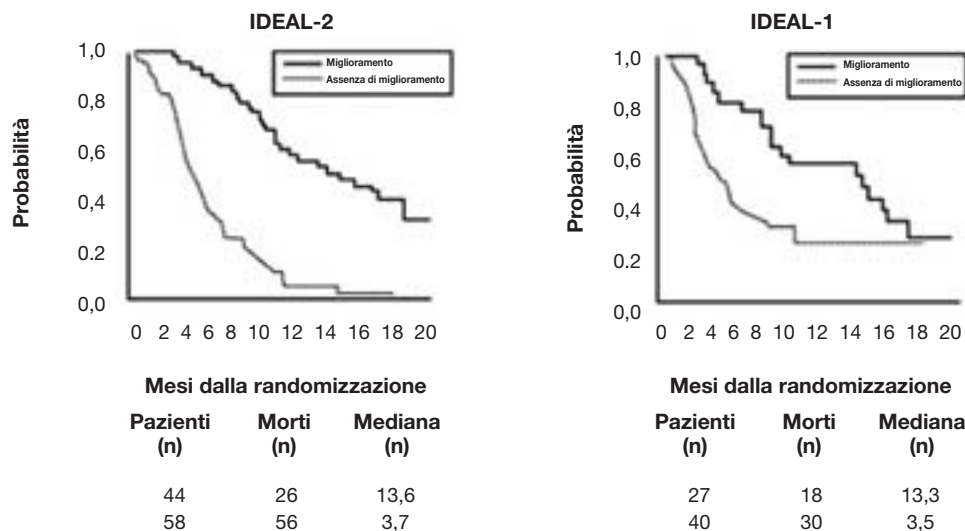


FIGURA 4. Rapporto tra miglioramento dei sintomi e sopravvivenza negli studi IDEAL.^{26,30,31}

strettamente anche con la sopravvivenza e, pertanto, poteva essere considerato un indice di risposta (Figura 4).^{26,30,31} Nell'IDEAL-2,²⁶ nei pazienti con miglioramento dei sintomi la mediana della sopravvivenza era di 13 mesi, mentre nei pazienti senza miglioramento dei sintomi la mediana della sopravvivenza era di 5 mesi.

La risposta tumorale al gefitinib non si associa all'espressione dell'EGFR.^{32,33} Piuttosto questa risposta potrebbe essere legata a differenze genetiche dell'EGFR tra le sottopopolazioni o a livello dell'attività di EGFR-TK. Due studi recenti hanno identificato delle versioni mutanti specifiche di EGFR nelle cellule del NSCLC che sembrano determinare la risposta al gefitinib^{34,35} e all'erlotinib.³⁶ Queste mutazioni somatiche (piccole delezioni o sostituzioni aminoacidiche) con acquisizione di funzione sono vicine in sequenza al sito catalitico del TK e determinano un aumento dell'attivazione EGF-indotta e dell'inibizione della TK gefitinib-indotta.³⁴ L'aggiunta del ligando EGF raddoppiava o triplicava l'attivazione dei recettori EGF mutanti rispetto all'EGFR wild-type. Inoltre, mentre l'attivazione dell'EGFR wild-type era sottoposta a down-regulation (sottoregolazione) dopo 15 minuti, i recettori mutanti erano attivati continuamente fino a tre ore.³⁴ Le mutazioni probabilmente stabilizzano l'interazione tra gefitinib e TK aumentando l'effetto inibitorio del farmaco.³⁴ I recettori mutanti che contengono queste diversità sono circa 10 volte più sensibili all'iniziazione con gefitinib rispetto all'EGFR originale.³⁴ Nello studio di Lynch e coll.,³⁴ mutazioni dell'EGFR sono state dimostrate in otto su nove pazienti con cancro del polmone sensibile al gefitinib, rispetto a zero su sette pazienti che non rispondevano al farmaco ($p = 0,001$). Nell'insieme, i nove pazienti che risponde-

vano al gefitinib traevano benefici dalla terapia con una mediana della sopravvivenza > 18 mesi dall'inizio del trattamento. Come osservato in precedenti studi,^{25,26} la maggior parte dei pazienti nello studio di Lynch e coll.³⁴ che rispondeva al gefitinib era costituita da donne, pazienti che non avevano mai fumato e pazienti con tumori broncoalveolari. Al momento queste mutazioni sono state documentate solamente nelle cellule del NSCLC. Non è chiaro se anche le risposte all'erlotinib si correlino con queste mutazioni. Sebbene le mutazioni possano servire ad identificare quei pazienti con maggiore probabilità di avere una risposta completa, non si esclude che anche altri pazienti possano avere un beneficio clinico dal gefitinib.

Erlotinib

L'erlotinib è stato studiato in uno studio di fase II non controllato verso placebo³⁷ in 57 pazienti con NSCLC in stadio avanzato che avevano ricevuto almeno un ciclo di chemioterapia a base di platino (Tabella 1). I pazienti dovevano avere un tumore EGFR-positivo documentato con immunostochimica. L'esito primario era la risposta oggettiva del tumore mentre gli esiti secondari includevano il

Tabella 2—Risultati della sopravvivenza dallo studio BR.21 su erlotinib vs placebo*

End point	Erlotinib (n = 488)	Placebo (n = 243)	Valore di p
Sopravvivenza senza progressione, mesi	2,2	1,8	< 0,001
Sopravvivenza globale, mesi	6,7	4,7	< 0,001
Sopravvivenza a 1 anno, %	31	22	NA

*Dati dallo studio di Shepherd e coll.²⁵ NA = non applicabile.

tempo di progressione, la sicurezza, la sopravvivenza e la qualità della vita. I pazienti ricevevano erlotinib alla dose di 150 mg/die. La risposta oggettiva era del 13% e il controllo della malattia era pari al 51%. Tra i pazienti che avevano ricevuto due o più regimi terapeutici (n = 47) la risposta era del 13%; tra i pazienti che avevano ricevuto i trattamenti con platino e taxane la risposta era pari al 10%.³⁷

L'erlotinib è stato studiato anche in un recente studio di fase III controllato verso placebo (BR.21 trial).²⁸ I pazienti dovevano aver ricevuto uno o due precedenti regimi chemioterapici e venivano randomizzati 2:1 al trattamento con 150 mg/die di erlotinib o placebo. L'end point primario era la sopravvivenza. La risposta si otteneva nel 9% dei casi nel braccio trattato con erlotinib (n = 427) e < 1% nel gruppo trattato con placebo (n = 211). La stabilizzazione della malattia si otteneva nel 35% dei pazienti trattati con erlotinib e nel 27% dei pazienti nel gruppo placebo. La sopravvivenza globale (6,7 mesi, p = 0,001) e senza progressione (2,2 mesi, p < 0,001) erano significativamente migliorate nel gruppo trattato con erlotinib rispetto a quello trattato con placebo (Tabella 2).²⁸ L'erlotinib induceva anche un significativo miglioramento dei sintomi (dolore, dispnea, tosse, fatica) e nella qualità di vita rispetto al placebo.²⁸ I risultati di questi studi^{25,26,28,30,31} hanno dimostrato che inibire l'attività dell'EGFR-TK con gefitinib o erlotinib nei pazienti con NSCLC in fase avanzata può indurre un miglioramento radiologico del tumore, un miglioramento dei sintomi e un miglioramento globale della qualità di vita con effetti collaterali minimi.

TOSSICITÀ DELLA TERAPIA ANTI EGFR

I rash cutanei sono gli effetti collaterali più comuni associati con gli anticorpi monoclonali anti-EGFR. Sono state identificate due tipi di alterazioni istologiche: un infiltrato infiammatorio superficiale del derma e la follicolite suppurativa superficiale.³⁸ È stato riportato un trend verso l'incidenza dose-dipendente del rash secondario ad anticorpi anti-EGFR; tuttavia, la gravità del rash non sembra essere dose-dipendente.³⁹ I dati clinici suggeriscono una potenziale relazione tra lo sviluppo di rash e gli esiti clinici nei pazienti trattati con cetuximab. Una revisione⁴⁰ di quattro studi di fase II che includevano diversi tipi di tumori ha evidenziato che i pazienti che manifestavano rash dopo trattamento con cetuximab avevano una sopravvivenza più lunga rispetto ai pazienti nei quali il rash non compariva.

Gli EGFR-TKI come classe sono ben tollerati. Gli effetti collaterali più comuni sono dermatologici (rash acneiforme e pelle secca) e gastrointestinali

(diarrea).^{25,26} Questi effetti collaterali sono in generale di grado da lieve a moderato, facili da trattare e reversibili.⁴¹ Con il gefitinib la frequenza degli effetti collaterali legati al farmaco è dose-dipendente, con un numero maggiore di effetti collaterali che si verificavano alla dose di 500 mg/die rispetto alla dose di 250 mg/die. Non c'è evidenza che la tossicità da gefitinib sia cumulativa con cicli successivi di trattamento.

Il rash acneiforme non rappresenta una reazione allergica ma piuttosto un effetto dell'inibizione dell'EGFR a livello della cute.³¹ La correlazione tra la comparsa del rash cutaneo e i benefici clinici dei TKI è al momento in fase di studio. Negli studi clinici su gefitinib ed erlotinib nei pazienti con NSCLC in fase avanzata le evidenze disponibili al momento sono molto contraddittorie. Nello studio IDEAL-2²⁶ la presenza di effetti collaterali cutanei non si correlava con la risposta tumorale al gefitinib e non rappresentava un indice di attività antitumorale.

Dopo l'introduzione sul mercato in Giappone, è emerso che l'interstiziopatia polmonare (ILD) rappresenta una complicazione rara ma molto grave legata all'uso di gefitinib.⁴² Nel mondo, la percentuale di ILD legata all'uso compassionevole del gefitinib è < 0,1% e la mortalità è < 0,3%.²⁷ Negli studi fase III^{43,44} che confrontano la chemioterapia standard associata o meno a gefitinib, la percentuale di ILD non era significativamente diversa rispetto al placebo. Nello studio BR.21²⁸ sull'erlotinib, l'ILD è stata osservata con un'incidenza < 1%, che non era significativamente diversa dal placebo. Dovrebbe anche essere notato che il trattamento standard delle neoplasie polmonari con chemioterapia o radioterapia è associato ad una incidenza di ILD di circa l'1%. L'ILD dovrebbe sempre essere presa in considerazione in ogni paziente trattato per cancro del polmone con insorgenza improvvisa o peggioramento della dispnea non spiegabile altrimenti o nuovi infiltrati alla radiografia e i trattamenti con chemioterapici, inclusi gli EGFR-TKI, dovrebbero essere sospesi mentre si prendono i provvedimenti necessari per la gestione della complicanza. La polmonite acuta si può risolvere con la sospensione del trattamento o con un breve ciclo a base di cortisonici. Tuttavia una volta che la fibrosi si è manifestata si può avere una perdita irreversibile della funzione polmonare e in questo sottogruppo di pazienti ci si può aspettare un tasso di mortalità fino al 50%.

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Esistono diverse popolazioni di pazienti che dovrebbero essere prese in considerazione per la terapia con gli agenti orali specifici.⁵ Attualmente gli

EGFR-TKI dovrebbero essere presi in considerazione per i pazienti con NSCLC in fase avanzata o metastatica refrattari alla chemioterapia di prima scelta (associazioni a base di platino) o di seconda scelta (docetaxel o pemetrexed). Inoltre, questi nuovi agenti rappresentano una nuova opzione terapeutica per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato che hanno un PS scarso o in quelli che non tollerano la chemioterapia. I pazienti con un PS scarso potrebbero non tollerare i regimi standard di chemioterapia. Inoltre, esistono evidenze⁴⁵ che i pazienti con un PS scarso ricevono scarso beneficio dalla chemioterapia a base di cisplatino. Pertanto, le opzioni terapeutiche per questi pazienti sono molto limitate e includono la chemioterapia con un solo agente o la terapia di supporto. Lo scopo principale della terapia in questo sottogruppo di pazienti è il trattamento palliativo dei sintomi, il controllo della malattia e la qualità della vita. Gli agenti specifici per l'EGFR possono rappresentare una nuova opzione terapeutica per i pazienti con un PS scarso. Questi agenti determinano di solito effetti collaterali lievi e sono ben tollerati senza gli effetti sistemici gravi delle terapie citotossiche. Inoltre, gli EGFR-TKI determinano miglioramento dei sintomi e stabilizzazione della malattia. Il gefitinib ha mostrato una buona tollerabilità e una certa attività nei pazienti più anziani nell'ambito dell'uso compassionevole.⁴⁶ In uno studio di fase II,⁴⁷ il gefitinib è sembrato promettente per essere usato in combinazione con il docetaxel nei pazienti più anziani (≥ 70 anni) che non sono stati precedentemente trattati, con una buona tollerabilità e una risposta del 50% tra 10 pazienti valutabili. Nei risultati preliminari di un altro studio di fase II,⁴⁸ il gefitinib da solo ha indotto la stabilizzazione della malattia e il miglioramento dei sintomi in 2 su 3 pazienti con scarso PS. Basandosi su queste evidenze,^{46,49} i pazienti in questa popolazione possono ragionevolmente essere candidati per le terapie specifiche per l'EGFR ma sono necessari studi più ampi prima che si utilizzi il farmaco con questa indicazione precisa.

DOSAGGIO APPROPRIATO E DURATA DELLA TERAPIA

Per il NSCLC il gefitinib viene somministrato alla dose di 250 mg/die, che è al di sotto della dose massima tollerata pari a 700 mg/die. Negli studi IDEAL,^{25,26} l'utilizzo del gefitinib alla dose di 500 mg/die induceva una tossicità più elevata senza ulteriori benefici clinici rispetto alla dose di 250 mg/die. L'erlotinib si somministra alla dose di 150 mg/die. Al momento, ci sono studi in corso per stabilire se è necessario un dosaggio più alto o più basso di erlotinib nel NSCLC in stadio avanzato.

Per tutti i sottogruppi di pazienti il trattamento con EGFR-TKI dovrebbe essere mantenuto fino a quando il paziente ottiene benefici clinici, inclusi una risposta parziale o completa, la stabilizzazione della malattia o il miglioramento dei sintomi. Il progredire della malattia o il peggioramento dei sintomi indicano che il trattamento deve essere sospeso e altre opzioni terapeutiche devono essere prese in considerazione.

PROSPETTIVE FUTURE

Oltre a gefitinib ed erlotinib, altri EGFR-TKI sono al momento inclusi negli studi di fase I/II. Molti di questi EGFR-TKI hanno una diversa selettività per i vari membri della famiglia dell'EGFR umano. Il CI-1033, un pan-erbB TKI, è un agente clinicamente promettente, attivo contro i quattro membri della famiglia dei recettori erbB TK.⁵⁰ L'inibizione del CI-1033 è altamente selettiva per erbB1 (EGFR), erbB2, erbB3 ed erbB4, ed è al momento studiata in studi di fase I. Come detto prima, l'anticorpo monoclonale cetuximab è stato approvato per il trattamento del cancro colon-rettale ma gli studi di fase III sono ancora in corso. Inoltre, sono in via di sviluppo due anticorpi umanizzati anti-EGFR, panitumumab e EMD 72000. L'anticorpo monoclonale antiangiogenico contro il fattore vascolare di crescita endoteliale bevacizumab è stato recentemente approvato per il trattamento del carcinoma colon-rettale in fase metastatica. Le molecole chimeriche create unendo porzioni dei geni per i ligandi (EGF₁, TGF- α) con il gene di una tossina rappresentano un nuovo approccio per indirizzare le tossine alle cellule tumorali che esprimono l'EGFR.⁵¹ Il DAB389-EGF rappresenta una di queste tossine attualmente valutata in uno studio di fase II per il NSCLC. Molti di questi agenti specifici vengono studiati in associazione tra loro e con le chemioterapie standard. C'è ancora molto da imparare sull'utilizzo di questi agenti. Il loro buon profilo di tollerabilità ha permesso il loro uso in associazione in quei pazienti per i quali non ci sono altre opzioni. In questa fase, i risultati promettenti suggeriscono che il futuro potrà portare ulteriori benefici per i pazienti una volta che si stabilisce l'uso più appropriato di questi farmaci.

CONCLUSIONI

Le migliori conoscenze sui meccanismi di crescita delle cellule tumorali hanno facilitato lo sviluppo di terapie basate sui meccanismi molecolari che possono agire su bersagli specifici. Gli anticorpi anti-EGFR e gli EGFR-TKI si sono dimostrati efficaci

nel trattamento di pazienti con NSCLC in fase avanzata che non hanno risposto a precedenti terapie di prima o di seconda scelta. Benefici importanti per i pazienti con NSCLC in fase avanzata includono la riduzione della massa tumorale, la stabilizzazione della malattia, il miglioramento dei sintomi e della qualità di vita in circa la metà dei pazienti trattati. L'inibizione del sistema di trasduzione dei segnali dell'EGFR permette di ottenere questi effetti quando le altre terapie hanno fallito. La chemioterapia citotossica ha spesso delle limitazioni a causa di gravi effetti tossici sistemici. Con le terapie molecolari specifiche il massimo effetto antitumorale può essere ottenuto a dosi che sono notevolmente inferiori alla dose massima tollerata. Gli eventi avversi sono lievi, trattabili e reversibili con la cessazione del farmaco. Nell'insieme, questi dati supportano l'uso di agenti specifici per migliorare gli esiti clinici e la qualità di vita nei pazienti con NSCLC in fase avanzata. Questi agenti dovrebbero essere considerati un'opzione terapeutica per i pazienti che non hanno avuto beneficio o non sono eleggibili ad essere trattati con la chemioterapia tradizionale. L'American Society of Clinical Oncology e il National Comprehensive Cancer Network hanno recentemente rivisto e revisionato le loro linee guida pratiche basate sul consenso per il trattamento del NSCLC; in queste linee guida,^{5,52} le terapie specifiche sono raccomandate come seconda scelta se si usa l'associazione platino/docetaxel come terapia di prima scelta, e come opzione di terza scelta se si usa il docetaxel come farmaco di seconda scelta.

Il trattamento dei pazienti con NSCLC è fatto meglio attraverso un approccio interdisciplinare. Gli pneumologi hanno un ruolo chiave nella diagnosi, nella stadiazione, nelle valutazioni pre-trattamento e nel follow-up del paziente dopo il trattamento. Ma ciò che è più importante, è che, poiché gli pneumologi sono spesso i primi a valutare i pazienti con cancro del polmone, rivestono un ruolo importante nell'indirizzare i pazienti, indipendentemente dallo stadio della malattia, allo specialista più adeguato per il trattamento. In precedenza, è stato dimostrato che non tutti i pazienti vengono inviati all'oncologo medico perché gli pneumologi e i chirurghi sono convinti che i benefici della sopravvivenza siano ridotti dalla tossicità della chemioterapia.⁵³ Questi nuovi farmaci rappresentano una promettente opzione terapeutica per i pazienti con cancro del polmone in fase avanzata e pertanto i pazienti dovrebbero essere inviati all'oncologo per considerare questo trattamento. Anche se i pazienti non dovrebbero essere illusi che la "bacchetta magica" guarirà il cancro, questa strategia rappresenta un passaggio fondamentale per il trattamento del cancro polmonare nel futuro.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Cancer Facts & Figures 2004. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2004
- 2 Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33
- 3 Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26
- 4 Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:8-31
- 5 Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-353
- 6 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103
- 7 Fossella FV, Lynch T, Shepherd FA. Second line chemotherapy for NSCLC: establishing a gold standard. *Lung Cancer* 2002; 38(suppl):S5-S12
- 8 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al, for the Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98
- 9 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909
- 10 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-1597
- 11 Arteaga C. Targeting HER1/EGFR: a molecular approach to cancer therapy. *Semin Oncol* 2003; 30:3-14
- 12 Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs* 2000; 60(suppl 1):15-23
- 13 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19:183-232
- 14 Veale D, Kerr N, Gibson GJ, et al. The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in non-small cell lung cancer to long term survival. *Br J Cancer* 1993; 68:162-165
- 15 Cerny T, Barnes DM, Hasleton P, et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human lung tumors. *Br J Cancer* 1986; 54:265-269
- 16 Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T, et al. Immunohistochemical evidence of autocrine growth factors in adenocarcinoma of the human lung. *Cancer Res* 1990; 50:7077-7080
- 17 Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, et al. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor α is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. *Clin Cancer Res* 1997; 3:515-522
- 18 Baselga J. New technologies in epidermal growth factor receptor-targeted cancer therapy: an overview of novel therapeutic agents in development. *Signal* 2000; 1:12-21
- 19 Herbst RS, Kim ES, Harari PM. IMC-C225: an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of head and neck cancers. *Expert Opin Biol Ther* 2001; 1:719-732
- 20 Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000; 18:904-914

- 21 Bonner JA, Giralt PM, Harari R, et al. Phase III study of high dose radiation with or without cetuximab in the treatment of locoregionally advanced squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) [abstract]. *Am Soc Clin Oncol* 2004. Available at: <http://www.asco.org/ac/1,1003,12-002636-0018-0026-0019-00213,00.asp>. Accessed July 2004
- 22 Rosell R, Daniel C, Ramlau R, et al. Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:618
- 23 Kim ES, Mauer AM, Tran HT, et al. A phase II study of cetuximab, an epidermal growth factor receptor (EGFR) blocking antibody, in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-small cell lung cancer: final report [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:642
- 24 Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8:3–9
- 25 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237–2246
- 26 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2149–2158
- 27 Ochs J, Grous J, Warner KL. Final survival and safety results for 21,064 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who received compassionate use gefitinib (Iressa®) in a United States expanded access program (EAP) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:628
- 28 Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. Erlotinib in previously tested non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123–132
- 29 Cella D, Eton DT, Fairclough DL, et al. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) questionnaire? Results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study 5592. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:285–295
- 30 Douillard J-Y, Giaccone G, Horai T, et al. Improvement in disease-related symptoms and quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with ZD1839 ('Iressa') (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21(pt 1):299a
- 31 Natale RB, Skarin AT, Maddox A-M, et al. Improvement in symptoms and quality of life for advanced non-small-cell lung cancer patients receiving ZD1839 ('Iressa') in IDEAL 2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21(pt 1):292a
- 32 Bailey R, Kris M, Wolf M, et al. Tumor EGFR membrane staining is not clinically relevant for predicting response in patients receiving gefitinib ('Iressa', ZD1839) monotherapy for pretreated advanced non-small-cell lung cancer: IDEAL 1 and 2. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2003; 44 (2nd ed):1362
- 33 Bailey LR, Janas M, Schmidt K, et al. Evaluation of epidermal growth factor receptor (EGFR) as a predictive marker in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) receiving first-line gefitinib combined with platinum-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:618
- 34 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350:2129–2139
- 35 Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497–1500
- 36 Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:13306–13311
- 37 Perez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, et al. Final results from a phase II study of erlotinib (Tarceva™) monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer following failure of platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2003; 41(suppl 2):S246
- 38 Busam KJ, Capodiece P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001; 144:1169–1176
- 39 Rowinski EK, Schwartz GH, Gollob JA, et al. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3003–30015
- 40 Saltz LB, Kies M, Abbruzzese L, et al. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:204
- 41 Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, et al. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003; 4:366–369
- 42 Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361:137–139
- 43 Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22:777–784
- 44 Johnson DH, Herbst R, Giaccone G, et al. ZD1839 ('Iressa') in combination with paclitaxel & carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a phase III clinical trial (INTACT 2). *Ann Oncol* 2002; 13(suppl 5):127–128
- 45 Govindan R. Management of patients with non-small cell lung cancer and poor performance status. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4:55–59
- 46 Gridelli C, Maione P, Castaldo V, et al. Gefitinib in elderly and unfit patients affected by advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:1827–1829
- 47 Williams CC, Haura EB, Antonia SJ, et al. Phase II trial of docetaxel and gefitinib as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (ANSCCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:698
- 48 Dickson NR, Hainsworth JD, Spigel DR, et al. Single agent gefitinib in poor performance status patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:634
- 49 Zinner R, Govindan R, Wozniak AJ, et al. Compassionate use experience with gefitinib in poor performance (PS) patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated in an expanded access program (EAP). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:633
- 50 Slichenmyer WJ, Elliott WL, Fry DW. CI-1033, a pan-erbB tyrosine kinase inhibitor. *Semin Oncol* 2001; 5(suppl16): 80–85
- 51 Shaw JP, Akiyoshi DE, Arrigo DA, et al. Cytotoxic properties of DAB486EGF and DAB389EGF, epidermal growth factor (EGF) receptor-targeted fusion toxins. *J Biol Chem*; 1991; 266:211–224
- 52 National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer; version 1.2004. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/license_agreement.asp. Accessed June 18, 2004
- 53 Schroen AT, Detterbeck FC, Crawford R, et al. Beliefs among pulmonologists and thoracic surgeons in the therapeutic approach to non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 118:129–137