

Inibitori del VEGF: ruolo Aflibercept nel trattamento dei carcinomi del colon metastatici. Review della letteratura e valutazione retrospettiva.

Introduzione: Il carcinoma del colon-retto (CRC) è il tumore maligno più frequente originato nel colon, nel retto e nell'appendice. La crescita e la progressione dei tumori solidi presuppongono la necessità che i tumori stessi sviluppino una fitta rete vascolare, in grado di fornire nutrimento ed ossigenazione alle cellule neoplastiche in rapido accrescimento. Tale processo viene indicato col nome di "neoangiogenesi tumorale", ed è presente, in misura variabile, in tutte le neoplasie solide. La base del processo neoangiogenico risiede nella produzione, da parte delle cellule neoplastiche, di appositi fattori di crescita, primo tra tutti il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Circa il 20% dei pazienti con carcinoma coloretale presenta una malattia avanzata alla diagnosi. Circa il 35% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà una malattia avanzata. I farmaci che hanno dimostrato utilità nel trattamento della malattia avanzata sono le fluoropirimidine sia orali che endovenose, l'irinotecan, l'oxaliplatino, gli anticorpi monoclonali anti-EGFR e antiangiogenetici, il regorafenib, la trifluridina/tipiracil (TAS-102) e, in studi molto datati, la mitomicina C. Aflibercept è una proteina che agisce impedendo lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni all'interno del tumore. Per poter crescere il tumore ha bisogno di sostanze nutritive e ossigeno presenti nel sangue. Impedendo lo sviluppo dei vasi sanguigni, Aflibercept contribuisce a fermare o a rallentare la crescita tumorale. Viene somministrato con altri chemioterapici comprendenti: 5-fluorouracile, acido folinico e irinotecano.

Materiali e metodi: L'efficacia e la sicurezza di Aflibercept sono state valutate in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico precedentemente sottoposti a trattamento a base di oxaliplatino in combinazione o meno con bevacizumab. Complessivamente sono stati randomizzati nello studio 1226 pazienti (randomizzazione 1:1) ai quali è stato somministrato Aflibercept (N=612; 4 mg/kg in infusione endovenosa di 1 ora al giorno) o placebo (N=614) in combinazione con 5-fluorouracile ed irinotecano (FOLFIRI:irinotecano 180 mg/m² in infusione endovenosa di 90 minuti e acido folinico (racemo DL) 400 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore somministrati contemporaneamente al giorno 1 del ciclo utilizzando un deflussore a Y, seguiti da 5-FU 400 mg/m² in bolo endovenoso, seguiti da 5-FU 2400 mg/m² in infusione endovenosa continua di 46 ore. I dati della pratica clinica di routine spesso differiscono dai test clinici. Questo studio descrive modelli di trattamento ed efficacia, nel mondo reale, tra i pazienti con MCRC che ricevono aflibercept in ambito non accademico, questa è una prassi nella comunità oncologica degli Stati Uniti. Un secondo studio ha prelevato 218 cartelle cliniche anonime di pazienti americani con diagnosi di MCRC, dai database di Vector Oncology e Altos Solutions, che avevano ricevuto precedentemente terapia con oxaliplatino e successivamente iniziavano ziv-aflibercept come trattamento (non esclusivamente come seconda linea, ma anche linee successive); tramite le curve di Kaplan-Meier sono state stimate la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Risultati: Le sperimentazioni cliniche randomizzate sono essenziali per stabilire l'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci, per l'informazione e l'approvazione di regolamenti e algoritmi di pratiche cliniche. Ciò nonostante, gli studi clinici registrano una popolazione di pazienti strettamente definita che è trattata con parametri altamente controllati. Come tale, studi che esaminano l'uso, l'efficacia e la sicurezza degli interventi in pazienti trattati al di fuori dei trials clinici, nei contesti di pratiche cliniche di routine, possono dare informazioni sull'utilità nella pratica di nuovi farmaci. Questi studi retrospettivi hanno analizzato pazienti con MCRC che hanno ricevuto il trattamento di ziv-aflibercept di seconda, terza, quarta e linee successive che avevano seguito precedentemente un regime a base di oxaliplatino, in questi esempi i pazienti erano fuori da trials clinici e nei limiti di pratiche oncologiche in comunità non accademiche. Nello studio VELOUR, invece, aflibercept è stato somministrato come parte del trattamento di seconda linea in tutti i pazienti. Nell'analisi del mondo reale, solo il 24,8% dei pazienti ha avviato aflibercept come terapia di seconda linea, mentre più dei due terzi dei pazienti iniziavano aflibercept come terza linea o linee successive. Inoltre, quasi il 60% dei pazienti in questa analisi ha ricevuto una precedente terapia a base di irinotecano rispetto allo studio VELOUR, che richiedeva ai pazienti di essere irinotecano-naive. Inoltre, oltre il 90% dei pazienti in questa analisi ha ricevuto bevacizumab prima dell'inizio di ziv-aflibercept, rispetto al solo 30% dei pazienti arruolati nello studio VELOUR [41]. Nel secondo studio riportato quasi il 20% dei

pazienti trattati al risposto al trattamento; quasi il 26% dei pazienti ha risposto al trattamento di seconda linea, che è paragonabile con quello riscontrato nello studio VELOUR (19,8%) [42].

Conclusioni: I risultati ottenuti da questi studi dovrebbero essere valutati con cautela, poiché ottenuti da un'analisi di pazienti trattati nella pratica clinica di routine e in trials clinici. I risultati ottenuti non possono essere confrontati direttamente tra di loro per le grandi differenze dei soggetti nelle popolazioni in studio. L'emergere di terapie mirate per il trattamento del cancro del colon-retto metastatico ha notevolmente migliorato la sopravvivenza dei pazienti, ma ha provocato un dilemma sull'identificare la sequenza e la combinazione ottimale tra i vari agenti nel trattamento. La valutazione di questi studi ha messo in risalto l'efficacia di aflibercept nei pazienti che aveva precedentemente seguito una terapia a base di oxaliplatino e che quindi intraprendevano questo farmaco come seconda linea o linee successive di trattamento. I dati, ottenuti dallo studio VELOUR, sottolineano come il farmaco prolunghi la sopravvivenza complessiva individuata in 11,7 mesi rispetto ai soggetti trattati con placebo/FOLFIRI che presentavano una OS di 16 mesi. I dati, ottenuti dal secondo studio analizzato, presentavano una OS mediana di 11,9 mesi nei pazienti che iniziavano il trattamento di seconda linea, ma sono stati valutati dati confortanti anche per i pazienti che iniziavano il trattamento in linee successive. È importante anche attenzionare quelli che sono gli effetti collaterali del farmaco e adattare la dose in base alla loro comparsa e alla loro gravità. Il farmaco, come altri farmaci antiangiogenetici, offre un'ampia possibilità di scelte e permette una strategia di intervento molto variabile, per questo motivo sarebbe molto importante indirizzare le nuove terapie oncologiche sempre più verso una terapia individuale e sempre meno verso protocolli generali, basandosi sulle le caratteristiche del soggetto, la sua storia clinica e le mutazioni dei geni tumorali.

TESI DI:

SIMONE MESSINA

RELATORE:

DR. PROF. VITTORIO GEBBIA