



Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo
e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici

Sommario

⇒ Oncologia

- Polimorfismi di CYP1B1 associati all'*outcome* clinico di pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con docetaxel
- L'uso della farmacogenetica nella selezione della terapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule
- Quantificazione e monitoraggio della mutazione T790M EGFR nel DNA tumorale circolante attraverso la Digital PCR per la prognosi del trattamento del tumore del polmone (NSCLC) con inibitori di tirosin-chinasi (TKIs)
- Predizione dell'*outcome* clinico nel glioblastoma utilizzando una *signature* di 9 microRNA biologicamente rilevante
- La polichemioterapia supera la resistenza ai glucocorticoidi associata a una delezione del gene Bim nella leucemia linfoblastica acuta dell'età pediatrica

⇒ Immunomodulazione

- La discrepanza genetica nella glutatione-S-transferasi T1 aumenta il rischio di malattia da trapianto contro l'ospite e di mortalità dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

⇒ La metanalisi del mese

- Utilizzo degli inibitori tirosin-chinasici per il trattamento dei pazienti EGFR *wild-type* con cancro del polmone non a piccole cellule. Risultati da una meta-analisi di *trials* randomizzati

ONCOLOGIA

POLIMORFISMI DI CYP1B1 ASSOCIATI ALL'OUTCOME CLINICO DI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE TRATTATI CON DOCETAXEL

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

Il tumore al polmone non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) è la principale causa di morte per cancro in tutto il mondo. Il trattamento di prima linea è basato su chemioterapia con platino, mentre docetaxel rappresenta una delle opzioni standard per il trattamento di seconda linea in pazienti con NSCLC in stadio avanzato. L'efficacia nella pratica clinica del docetaxel è comunque limitata: il tasso di risposta

parziale è circa il 10%, con *progression free survival* (PFS) e *overall survival* (OS) medie rispettivamente di 3 e 8 mesi circa. La variabilità nella risposta clinica al docetaxel è attribuita a differenze interindividuali nella sua farmacocinetica e farmacodinamica. La resistenza a docetaxel è stata associata, anche in altri tumori, alla sovraespressione di CYP1B1, sebbene il farmaco non sia direttamente metabolizzato da questo enzima. La presenza di vari polimorfismi in CYP1B1 è stata correlata ad alterazioni nell'espressione e/o attività della proteina codificata: il polimorfismo 4326C>G (rs1056836) è risultato associato ad una maggiore attività catalitica dell'enzima, mentre 4390A>G (rs1800440) ad un decremento dell'espressione della proteina, dovuto ad un incremento della sua degradazione. Considerando il ruolo del docetaxel in pazienti con NSCLC ed il possibile effetto dei polimorfismi del CYP1B1 sull'efficacia del farmaco, il presente studio si è posto come obiettivo l'analisi retrospettiva della correlazione tra i polimorfismi rs1056836 e rs1800440 con l'*outcome* clinico di pazienti NSCLC trattati con docetaxel come terapia di seconda o terza linea.

I pazienti arruolati nello studio presentavano diagnosi citologica o istologica di tumore NSCLC avanzato allo stadio IIIB o IV, trattati con docetaxel in seconda o terza linea tra il 2005 ed il 2009 nel Dipartimento di Oncologia dell'azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana. Tutti i pazienti hanno ricevuto docetaxel come monoterapia secondo diversi schemi di trattamento (75 mg/sqm ogni 21 giorni oppure 35 mg/sqm nei giorni 1, 8, 15 e poi ogni 28 giorni o 37.5 mg/sqm nei giorni 1, 8, e poi ogni 21 giorni). La valutazione del tumore è stata fatta in accordo alla pratica clinica comune ogni due mesi.

I 65 pazienti arruolati presentavano un'età media di 66 anni (46-81), il 75% era di sesso maschile e solo 5 pazienti non avevano mai fumato. L'analisi istologica ha rilevato 28 pazienti con adenocarcinoma, 22 con carcinoma squamoso ed i restanti 15 altri NSCLC. 51 pazienti avevano ricevuto una terapia di prima linea basata sul platino, mentre i restanti 14 pazienti gemcitabina come monoterapia. A 51 pazienti era stato somministrato docetaxel come trattamento di seconda linea e 14 pazienti, trattati in seconda linea con erlotinib, lo hanno ricevuto in terza linea. Il numero medio di cicli di terapia con docetaxel era 3 (range 1-6). Il trattamento con docetaxel nella popolazione in studio ha mostrato un tasso di risposta del 14%, PFS media pari a 2.47 mesi (95% CI 1.83-3.11) ed OS media di 8.87 mesi (95% CI 5.42-12.32), dati in accordo a risultati precedenti. I polimorfismi studiati per CYP1B1 sono risultati in equilibrio di Hardy-Weinberg.

Sesso, età, stadio della malattia, performance status (PF), stato di fumatore, istologia, linea di trattamento con docetaxel ed il suo schema di trattamento, i polimorfismi di CYP1B1 4326C>G e 4390A>G sono stati correlati all'*outcome* clinico dei pazienti. In seguito all'analisi univariata, gli stadi della malattia (IIIB vs IV) ed il CYP1B1 4326C>G sono associati a PFS e sempre il polimorfismo CYP1B1 4326C>G è stato associato a OS. In particolare, pazienti portatori del genotipo 4326GG hanno mostrato minore PFS e OS rispetto a pazienti portatori di altri genotipi (PFS 1.80 vs 2.70 mesi, $P = 0.12$; OS 3.63 vs 9.38 mesi, $P = 0.039$). Il polimorfismo 4326C>G è anche associato con il tasso di risposta al trattamento che è risultato 21.7% per pazienti portatori del genotipo CC, 17.4% per portatori di CG e 0% per portatori di GG ($P = 0.04$).

L'analisi multivariata conferma il ruolo prognostico/predittivo di CYP1B1 4326 C>G per OS ($P = 0.042$), mentre solo un *trend* per PFS ($P = 0.083$). 18 pazienti hanno sviluppato tossicità di grado 3 o 4, ma nessuna relazione per questo evento è stata osservata con il polimorfismo CYP1B1 4326C>G.

Un ulteriore dato interessante del presente studio è stato ottenuto da studi *in vitro* su cellule NSCLC riguardante la capacità di docetaxel di stabilizzare i microtubuli in seguito a somministrazione contemporanea di estradiolo-3,4-chinone, inibitore della polimerizzazione della tubulina. L'attività di inibizione dell'estradiolo-3,4-chinone sulla stabilizzazione da docetaxel risulta significativamente maggiore nelle cellule NSCLC che presentano il genotipo 4326GG.

Il polimorfismo 4326C>G del gene CYP1B1 emerge come possibile marker prognostico/predittivo di risposta alla terapia con docetaxel in pazienti affetti da NSCLC.

I limiti dello studio sono il suo disegno retrospettivo, sicuramente il ristretto numero di campioni ed il fatto di aver analizzato insieme pazienti che assumevano docetaxel come seconda o terza linea di trattamento; i risultati ottenuti richiederanno, pertanto, ulteriori conferme.

Parole chiave: NSCLC, CYP1B1, polimorfismi, fattore predittivo di risposta.

Riferimento bibliografico: [Vasile E](#) et al. *J Cancer Res ClinOncol* 2014 Dec 14 [Epub ahead of print].

L'USO DELLA FARMACOGENETICA NELLA SELEZIONE DELLA TERAPIA NEL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La mortalità a 5 anni per carcinoma polmonare, nonostante l'approccio terapeutico sia notevolmente migliorato negli ultimi anni, risulta ancora molto elevata. La farmacogenomica presenta il potenziale di identificare farmaci attivi in una sotto-popolazione di pazienti con caratteristiche genetiche uniche. Diversi studi hanno associato la resistenza al cisplatino con un'espressione elevata di geni di riparazione del DNA (*ERCC1*) che comporta la rimozione degli addotti platino-DNA indotti dalla terapia. I pazienti con livelli di espressione più bassi dell'mRNA di *ERCC1* tendono ad avere una risposta migliore alla terapia con cisplatino (Zheng Z et al. *N Engl J Med* 2007,356(8):800–8). Oltre all'*ERCC1*, altri *marker* farmacogenomici sono stati associati con la prognosi. L'angiogenesi gioca un ruolo importante nella crescita tumorale e potrebbe rappresentare un target terapeutico (Seto T et al. *LungCancer* 2006,53(1):91–6). Inoltre, alcuni studi hanno mostrato che i livelli della proteina regolativa 14-3-3 σ sono elevati nei tessuti tumorali umani rispetto ai tessuti normali.

In questo studio è stata valutata l'associazione tra fattori clinici e *marker* farmacogenetici, tra cui *ERCC1* e 14-3-3 σ , e la sopravvivenza globale di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small-cellungcancer*, NSCLC).

Si tratta di uno studio retrospettivo su pazienti con NSCLC avanzato (NSCLC ricorrente o stadio III o stadio IV) per i quali erano disponibili campioni tissutali adeguati per ulteriori analisi. Tutti i pazienti avevano effettuato una radiografia del torace ed una TC torace-addome superiore prima di entrare nello studio e ripetute almeno ogni 6 settimane. Sui campione è stata eseguita l'analisi immunohistochimica per *ERCC1*, VEGF, VEGFR, NF-kB, 14-3-3 σ , pAKT e PTEN.

Tra gennaio 2007 e dicembre 2008 sono stati arruolati 50 pazienti con NSCLC avanzato, di cui 40 avevano ricevuto un regime a base di platino e 10 altri regimi chemioterapici. L'età media era 65 anni e non correlava con l'*overall survival* (OS) ($p = 0,24$). Il punteggio *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS), che valuta la qualità della vita dei pazienti, era 0 in 8 pazienti (16%), 1 in 29 pazienti (58%), 2 in 7 pazienti (14%), e 3 in 6 pazienti (14%). Un ECOG PS pari a 0 o 1 è stato associato significativamente con una OS più lunga ($p = 0,004$). Le pazienti di sesso femminile avevano una OS più lunga (31,7 mesi versus 12,4 mesi, $p = 0,04$) come anche i soggetti di origine caucasica rispetto agli afro-americani (164,8 mesi versus 10,4 mesi, $p=0,1$). I pazienti trattati con gemcitabina presentavano una sopravvivenza media di 19 mesi in confronto ai 13 mesi dei pazienti non trattati con gemcitabina ($p = 0,003$), mentre i pazienti trattati con regimi a base di platino avevano una sopravvivenza media di 15 mesi rispetto agli 8 mesi del gruppo non trattato, anche se la differenza non risultava statisticamente significativa. Ad ogni modo, nel gruppo trattato con composti del platino, la negatività di *ERCC1* era fortemente associata con una sopravvivenza più lunga ($p = 0,007$). L'espressione elevata del recettore per il VEGF è stata associata con una migliore OS rispetto alla espressione minore (14 mesi versus 9,7 mesi, non statisticamente significativa). L'espressione tissutale di 14-3-3 σ , pAKT e PTEN non era invece correlata con la sopravvivenza. NF-kB è risultato espresso in 4 su 46 campioni tissutali ed associato con una sopravvivenza più breve (9,9 mesi versus 13 mesi dei pazienti negativi, $p = 0,1$).

Il cisplatino ed il carboplatino rappresentano i farmaci più comunemente utilizzati per la terapia del NSCLC. Lo standard di cura per migliorare la OS in pazienti in stadio II-IIIa è rappresentato dalla chemioterapia adiuvante a base di cisplatino dopo un appropriato intervento chirurgico. I dati dello studio in questione confermano la selettività dell'*ERCC1* nel migliorare l'*outcome* dei pazienti con NSCLC: tra i pazienti trattati con terapia a base di platino, quelli con *ERCC1* negativo presentavano una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto ai pazienti *ERCC1* positivi. Non è stato possibile valutare l'espressione dell'mRNA della ribonucleotide reduttasi (RRM1), *marker* di resistenza alla terapia con gemcitabina. Nonostante ciò, i pazienti trattati con gemcitabina, in prima o seconda linea, hanno mostrato una sopravvivenza migliore rispetto agli altri regimi. I dati sull'espressione di VEGF e VEGFR non erano statisticamente significativi in relazione alla sopravvivenza globale, e questo poteva essere legato non solo al limitato numero di pazienti ma anche al limitato volume dei campioni tissutali ottenuti da biopsia piuttosto che da resezione chirurgica.

In uno studio su 115 pazienti (Ramirez JL et al. *J Clin Oncol* 2005,23(36):9105–12) i livelli sierici di 14-3-3 σ sono stati associati significativamente ad una sopravvivenza più lunga nel gruppo con metilazione (15,1 versus 9,8 mesi; $p = 0,004$). La mancata correlazione in questo studio, in cui è stata valutata l'espressione nel tessuto tumorale, potrebbe essere legata proprio alla mancata misurazione dei livelli nel siero. L'espressione di pAKT e la perdita di PTEN nel NSCLC sono state in precedenza associate con una scarsa differenziazione, un coinvolgimento linfonodale, la presenza di metastasi a distanza ed una peggiore OS (Tang X et al. *Cancer* 2006,107(11):2637–46). Lo studio in questione, tuttavia, non supporta questi dati. NF-kB gioca un ruolo importante nella carcinogenesi e lo studio di Tang et al. ha mostrato un'espressione significativamente più elevata negli stadi più avanzati della patologia, ma non un'influenza su OS e sopravvivenza libera da progressione. Nello studio in questione l'espressione di NF-kB è stata associata con una sopravvivenza minore rispetto ai pazienti negativi, ma il numero di pazienti positivi era troppo basso per trarre delle conclusioni e sono necessari studi su più ampia scala.

In conclusione, la negatività di ERCC1 in pazienti trattati con cisplatino, la terapia con gemcitabina, l'ECOG PS di 0 o 1 ed il sesso femminile sono stati associati con una migliore OS in pazienti con NSCLC avanzato.

Lo studio presenta il limite di essere retrospettivo e monocentrico; inoltre, i campioni erano per lo più provenienti da ago-aspirati e piccole biopsie, limitando la possibilità di ulteriori valutazioni.

Parole chiave: NSCLC, chemioterapia, ERCC1, 14-3-3 σ

Riferimento bibliografico

[Karim NA](#) et al. *ClinMed Insights Oncol* 2014, 8:139-44.

QUANTIFICAZIONE E MONITORAGGIO DELLA MUTAZIONE T790M EGFR NEL DNA TUMORALE CIRCOLANTE ATTRAVERSO LA DIGITAL PCR PER LA PROGNOSI DEL TRATTAMENTO DEL TUMORE DEL POLMONE (NSCLC) CON INIBITORI DI TIROSIN-CHINASI (TKIS)

A cura di Dott.ssa Valentina Citi e Dott.ssa Marzia Del Re

L'inibizione del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) con inibitori tirosin-chinasici (TKIs) come gefitinib ederlotinib, portano ad un aumento della sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) in pazienti affetti da NSCLC che presentano mutazioni attivanti a carico dell'EGFR (es. delezione dell'esone 19, mutazione L858R dell'esone 21). Purtroppo quasi tutti i pazienti sviluppano resistenza al trattamento con TKIs a causa, in più del 50% dei casi, della comparsa della mutazione dell'EGFR T790M. Questa mutazione era definita come mutazione secondaria a seguito del trammento con TKIs, ma recentemente è stato dimostrato che questa mutazione può essere presente anche prima del trattamento. I campioni utilizzati per la determinazione della T790M nella maggior parte degli studi condotti fino ad oggi sono principalmente campioni tissutali paraffinati che però portano a falsi positivi, come confermato da alcuni studi. L'utilizzo di campioni tissutali "freschi" sarebbe ideale, ma inconciliabile con la pratica clinica che richiede un monitoraggio molto più frequente durante la terapia. Il DNA tumorale circolante contenuto nel plasma può essere considerato un campione "fresco", una biopsia liquida che rappresenta un metodo valido e non invasivo nella determinazione sia delle mutazioni sensibilizzanti di EGFR, sia nel monitoraggio dinamico della T790M durante la terapia con TKIs. Tuttavia, la sfida rimane quella di trovare un metodo che possa essere tanto sensibile da poter determinare mutazioni sul DNA tumorale circolante; inoltre può risultare utile valutare in maniera non solo qualitativa, ma anche quantitativa la presenza della mutazione T790M per ottimizzare la terapia personalizzata. La Digital PCR è usata per stimare accuratamente la frequenza e la quantità delle mutazioni sensibilizzanti di EGFR e questa tecnica fornisce le basi per una promettente analisi dinamica per la T790M.

In questo studio sono stati usati metodi qualitativi e quantitativi, compresa la Digital PCR, per determinare la presenza della T790M in campioni di DNA tumorale circolante in pazienti affetti da NSCLC prima e dopo la terapia con EGFR-TKI. Inoltre i risultati ottenuti sono stati correlati con i dati clinici di PFS.

Sono stati analizzati retrospettivamente 135 pazienti (50 maschi e 85 femmine) affetti da NSCLC (stadio IIIb o IV) trattati con gefitinib o erlotinib. I criteri di inclusione erano una PFS maggiore di sei mesi dopo trattamento con EGFR-TKI e sufficiente plasma per l'analisi delle mutazioni di EGFR prima e dopo trattamento. Il plasma è stato prelevato alla progressione della malattia e prima del trattamento successivo. In particolare 41 pazienti (30,4%) hanno ricevuto EGFR-TKI in prima linea mentre gli altri 94 (69,6%) come seconda linea o successive. La maggior parte dei pazienti non ha mai fumato (103, 76,3%) e quasi la totalità è affetta da adenocarcinoma polmonare (130, 96,3%). Per 130 pazienti è stata effettuata la genotipizzazione delle mutazioni EGFR-sensibilizzanti (delezione esone 19 e L858R) su biopsia: 91 pazienti (70%) avevano EGFR mutato, mentre gli altri 39 (30%) erano EGFR *wild type*. Di 103 pazienti erano disponibili campioni di plasma sia pretrattamento con TKI (pre-TKI) sia post-trattamento (post-TKI). La T790M è stata determinata sia attraverso tecnologia tetra-primeramplificationrefractorymutationsystem (ARMS) sia Digital PCR analizzando DNA circolante pre-TKI e post-TKI: nei pre-TKI, 6/103 pazienti (5,5%) con tecnologia ARMS hanno la mutazione mentre con la Digital PCR la percentuale sale a 31,5% (32/103 pazienti). Nei post-TKI la Digital PCR ha identificato una frequenza della T790M più alta rispetto alla tecnologia ARMS (43,0% vs 25,2%). La PFS dopo trattamento con EGFR-TKI dei 6 pazienti che hanno la T790M determinata con ARMS non è significativamente diversa dalla PFS dei pazienti senza mutazione con analisi ARMS ($p=0,308$). Il dato diventa significativo se invece vengono confrontati i risultati ottenuti con la Digital PCR: i pazienti con la T790M hanno una PFS minore rispetto ai *wild type* (8,9 vs 12,1 mesi, $p=0,007$). Al contrario, non c'è correlazione tra la presenza della mutazione e la PFS per quanto riguarda i campioni post-TKI né con Digital PCR né con tecnologia ARMS. Dal momento che le mutazioni EGFR-sensibilizzanti sono predittive per la risposta a trattamenti con EGFR-TKI, è stata condotta l'analisi quantitativa della T790M in pazienti che presentano mutazioni EGFR-attivanti (83 casi). In questa coorte, i pazienti pre-TKI sono stati suddivisi in tre gruppi in base alla quantità della T790M determinata tramite Digital PCR (alta: maggiore del 5%, $n=7$; bassa tra 0-5%, $n=20$; nulla 0%, $n=56$). La PFS è rispettivamente 7,1 vs 9,5 vs 12,8 mesi ($p=0,001$) evidenziando una chiara correlazione tra concentrazione della mutazione PFS. Per quanto riguarda invece i pazienti post-TKI, l'analisi effettuata non ha evidenziato alcuna correlazione tra i due parametri. Inoltre il monitoraggio dinamico della T790M è stato effettuato su 103 pazienti di cui erano disponibili campioni di plasma prima e dopo trattamento con EGFR-TKI. 59 pazienti hanno mostrato la stessa quantità della mutazione prima e dopo trattamento; gli altri 44 hanno mostrato un andamento differente (31 incremento, 13 diminuzione): i primi hanno mostrato una PFS maggiore se confrontati con i secondi (11,6 vs 7,1 mesi, $p=0,044$). In questo studio è stata valutata l'attendibilità delle analisi effettuate su DNA circolante per la T790M e sono stati riportati dati molto interessanti riguardanti sia la quantificazione della mutazione sia il monitoraggio durante la terapia con EGFR-TKI.

I risultati indicano che la Digital PCR è un metodo molto utile e sensibile per determinare la T790M. La quantificazione della stessa mutazione sul DNA circolante può predire la sopravvivenza durante la terapia con EGFR-TKI. Inoltre il monitoraggio dinamico dei cambiamenti della T790M può aiutare a determinare la prognosi per quei pazienti trattati con EGFR-TKI.

In conclusione l'utilizzo della Digital PCR per analizzare il DNA circolante fornisce un metodo non invasivo per la determinazione sia qualitativa sia quantitativa della T790M.

Parole chiave: NSCLC, T790M, DNA circolante.

Riferimento bibliografico

[Wang Z et al. PLoSOne 2014,9\(11\):e110780.](#)

PREDIZIONE DELL'OUTCOME CLINICO NEL GLIOBLASTOMA UTILIZZANDO UNA SIGNATURE DI 9 MICRORNA BIOLOGICAMENTE RILEVANTE

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il glioblastoma è un tumore del sistema nervoso centrale, caratterizzato da un *outcome* particolarmente sfavorevole. Il trattamento standard prevede operazione chirurgica seguita da radioterapia e chemioterapia

con temozolomide. Ad oggi, i marker molecolari prognostici utilizzati in clinica includono la mutazione nel gene isocitrato deidrogenasi 1/2 (IDH1/2) e lo stato di metilazione del promotore del gene O6-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT) che conferiscono, rispettivamente, una miglior prognosi e una maggior sensibilità al trattamento con temozolomide, il principale agente chemioterapico per questo tipo di tumore. Studi di analisi di espressione hanno mostrato che i microRNA (miRNA), piccoli RNA non codificante di 22-24 nucleotidi, hanno un'espressione differenziale tra tessuto di cervello normale e cancerogenico e tra differenti sottotipi di glioblastoma. In questo studio è stata utilizzata una nuova metodologia, conosciuta come LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*) con dati di glioblastoma provenienti dal progetto "The Cancer Genome Atlas" (TCGA, <https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>) per identificare una *signature* prognostica mediante microRNA.

La regressione LASSO è stata messa a punto con i dati di espressione di miRNA da 475 glioblastoma. Da questa è stata ottenuta una *signature* di 9 miRNAs, che ha permesso di stratificare i pazienti dal punto di vista clinico-prognostico sulla base di un punteggio di rischio, utilizzando il valore mediano come cut-off. La sopravvivenza globale (OS) è stata valutata mediante analisi di Kaplan-Meier e regressione di Cox nell'intero dataset di pazienti, nei sottotipi di glioblastoma e nei pazienti trattati con temozolomide.

Il tempo di sopravvivenza medio nel gruppo a basso rischio era di 13.1 mesi, mentre in quello ad alto rischio di 9.5 mesi ($p=2.26e-09$); la correlazione di Pearson dell'età con lo score ha mostrato una diretta correlazione ($R=0.248$, $p=4.13e-08$). Nella regressione multivariata di Cox, il gruppo di rischio e l'età risultavano predittori indipendenti di sopravvivenza (gruppo HR=1.61, 95% CI=1.30-1.99, $p=1.40e-5$; età HR=1.03, CI=1.02-1.04, $p=0.0025$). Successivamente, sono stati determinati i gruppi di rischio per ogni sottotipo di glioblastoma TCGA-definito: *proneural* G-CIMP positivo ($n=36$), *proneural* G-CIMP negativo ($n=88$) [G-CIMP, *glioma-CpGislandmethylatorphenotype*], neurale ($n=77$), classico ($n=128$) e mesenchimale ($n=148$): il gruppo di rischio è risultato associato alla sopravvivenza in tutti i sottotipi ad eccezione del G-CIMP negativo. Nella regressione di Cox aggiustata per età, il punteggio di score rimaneva significativo per il sottotipo classico e neurale (HR=1.73, 95%CI=1.13-2.64, $p=0.011$; HR=2.03, 95%CI=1.23-3.38, $p=0.007$, rispettivamente). Successivamente, lo score è stato calcolato unicamente nel gruppo di pazienti trattati con temozolomide ($n=219$) che è risultato associato alla sopravvivenza, come evidenziato dal log-rank test nell'analisi di Kaplan-Meier ($p=8.6e-04$).

La capacità discriminante della *signature* mediante miRNA è stata confrontata con quella dello *status* di metilazione di MGMT, che normalmente è impiegato in clinica. Nei 304 pazienti per i quali erano disponibili i dati, l'analisi multivariata di Cox ha evidenziato che la *signature* miRNA (HR=1.88, CI=1.42-2.48, $p=9.4e-06$) risultava maggiormente predittiva della sopravvivenza rispetto allo stato di metilazione di MGMT (HR=1.47, CI=1.22-1.93, $p=0.006$). Nel gruppo trattato unicamente con temozolomide ($n=219$) è stata confermata la migliore capacità discriminatoria della *signature* miRNA (HR: 1.76), rispetto allo stato di metilazione di MGMT (HR: 1.65).

Successivamente, il punteggio di rischio è stato calcolato per un dataset indipendente di 20 glioblastoma con l'espressione di miRNAs generata da qRT-PCR ed i risultati hanno confermato l'associazione con la sopravvivenza (HR=10.7, $p=0.036$). Lo *score* è stato infine calcolato per i glioma di grado II e III ($n=178$, dati provenienti dal TCGA) indicando che, come per il dataset di glioblastoma, esso era un predittore significativo di sopravvivenza, calcolata tramite log-rank ($p=0.0052$) e regressione di Cox comprendente l'età (gruppo HR=0.62, CI=1.05-3.31, $p=0.035$; età HR=1.06, CI=1.04-1.10, $p=2.2e-07$). Il gruppo a basso rischio comprendeva 44 campioni di grado II e 45 di grado III, mentre quello ad alto rischio era composto da 37 campioni di grado II e 51 di grado III (1 non definito). Infine, sono stati individuati i targets dei 9 microRNAs con l'ausilio di programmi *in silico*. Le analisi bioinformatiche hanno identificato potenziali *pathways* e processi biologici coinvolti, tra cui la cascata di MAPK e di WNT, noti per il loro coinvolgimento nella biologia del glioblastoma. Tale risultato supporta ulteriormente la rilevanza della *signature* mediante i 9 miRNAs.

In conclusione, lo studio ha identificato una *signature* molecolare mediante miRNA che permette di stratificare i pazienti con glioblastoma in gruppi di alto o basso rischio di scarsa prognosi, suggerendo quindi una possibile utilità nella gestione clinica del paziente.

Parole chiave: glioblastoma, *signature* di 9 miRs, temozolimide

Riferimentobibliografico

[Hayes J](#) et al. *MolOncol* 2014 Nov 28 [Epub ahead of print].

LA POLICHEMIOTERAPIA SUPERA LA RESISTENZA AI GLUCOCORTICOIDI ASSOCIATA A UNA DELEZIONE DEL GENE BIM NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DELL'ETÀ PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Valeria Conti

La leucemia linfoblastica acuta (ALL) è una patologia molto eterogenea e la maggior parte dei sottotipi ALL sono trattati mediante una terapia di associazione con un glucocorticoide e vincristina più un chemioterapico (l-asparaginasi e/o un antraciclina). Circa il 15-20% dei pazienti sfortunatamente ha una prognosi sfavorevole. Per questa ragione i ricercatori stanno compiendo molti sforzi per identificare i fattori genetici potenzialmente correlati alla variabilità di risposta alla terapia. Gli autori di questo studio avevano recentemente identificato e caratterizzato una delezione nel gene BIM che causa la perdita del dominio BH3, essenziale per il processo apoptotico, nella linea germinale di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (CML) resistenti a inibitori delle tirosin-chinasi (TKIs). Utilizzando un approccio d'ingegnerizzazione del genoma, gli autori avevano dimostrato che questa variante era responsabile della resistenza ai TKIs. Poiché BIM è necessario per l'induzione dell'apoptosi da parte dei glucocorticoidi (GC) e la risposta alla terapia con GC è associata a *outcome* favorevole, gli autori di questo studio hanno voluto verificare se il polimorfismo caratterizzato in precedenza potesse contribuire alla variabilità della risposta al trattamento con GC e alla terapia di associazione con GC e agenti chemioterapici nei pazienti con ALL.

Gli esperimenti *in vitro* sono stati eseguiti in una linea di cellule T-ALL (*Human Caucasian acute lymphoblastic leukaemia*, CCRF-CEM) coltivate con desametasone, metotrexato, vincristina e L-asparaginasi e, per introdurre in tale linea cellulare la delezione BIM, è stata utilizzata la tecnica *zinc finger nuclease-based technology*. Inoltre, sono stati condotti esperimenti *in vivo* su 411 pazienti con ALL, arruolati per uno studio precedente, trattati con un protocollo di associazione GC e agenti citotossici (metotrexato, vincristina e l-asparaginasi). Per determinare se la delezione del gene BIM inserita nella linea cellulare CCRF-CEM provocasse resistenza ai GC, gli autori hanno comparato l'effetto di concentrazioni diverse di desametasone nelle cellule ingegnerizzate. I cloni cellulari contenenti il polimorfismo mostravano un aumento della vitalità e una diminuzione dell'apoptosi in maniera dipendente dal genotipo (omozigote o eterozigote per la presenza del polimorfismo) rispetto alle cellule *wild type*. L'effetto di attenuazione del processo apoptotico avveniva indipendentemente dallo stato di fosforilazione e di autoinduzione del recettore per i GC indotto dal trattamento con desametasone.

La resistenza delle cellule ai GC era determinata dalla de-regolazione dell'espressione del dominio BH3 di BIM causata dalla delezione e che tale polimorfismo era sufficiente a determinare la resistenza ai GC nelle cellule ALL. In seguito, gli autori hanno condotto un'analisi retrospettiva per verificare se la delezione influenzasse la risposta al trattamento nei pazienti con ALL. Sorprendentemente, non sono state trovate differenze tra i pazienti portatori del polimorfismo rispetto ai *wild type*, quindi la presenza della delezione non era associata a un esito sfavorevole della terapia nei pazienti con ALL. Questi risultati suggerivano che almeno uno degli agenti citotossici somministrati ai pazienti in associazione ai GC avesse favorito il superamento della resistenza ai GC mediata dalla delezione. Per verificare questa ipotesi i ricercatori hanno misurato i livelli di apoptosi, d'induzione di BIM e di vitalità nelle cellule trattate separatamente con vincristina, metotrexato e l-asparaginasi oppure con questi agenti in combinazione con desametasone.

Ciascuno dei tre agenti citotossici era in grado di indurre i medesimi livelli di apoptosi sia in assenza sia in presenza del polimorfismo BIM e il processo apoptotico veniva indotto con un meccanismo BIM-indipendente. Un dato molto interessante è che nelle cellule contenenti il polimorfismo, l'aggiunta degli agenti chemioterapici al desametasone comportava un aumento dei livelli di apoptosi rispetto ai livelli misurati nelle cellule trattate con il solo glucocorticoide. Un risultato simile si otteneva saggiando la vitalità cellulare che, infatti, diminuiva nelle cellule co-trattate con GC e chemioterapici.

Questo studio evidenzia l'efficacia di almeno tre agenti citotossici nell'indurre l'apoptosi con un meccanismo indipendente dal gene BIM e sottolinea l'importanza di scegliere il protocollo polichemioterapico idoneo a superare la resistenza farmacologica ai glucocorticoidi causata da una delezione di tale gene nei pazienti con ALL.

Parole chiave: leucemia linfoblastica acuta, delezione BIM, glucocorticoidi, chemioterapia

Riferimento bibliografico

[Soh SX](#) et al. *PLoSOne* 2014, 9(8):e103435.

IMMUNOMODULAZIONE

LA DISCREPANZA GENETICA NELLA GLUTATIONE-S-TRANSFERASI T1 AUMENTA IL RISCHIO DI MALATTIA DA TRAPIANTO CONTRO L'OSPITE E DI MORTALITÀ DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

A cura della Dott.ssa Raffaella Franca

Il trapianto allogenico di cellule staminali è un'importante intervento terapeutico per le leucemie gravi ed altre patologie ematologiche. La malattia da trapianto contro l'ospite (dall'inglese *Graft versus Host Disease*, da cui l'acronimo utilizzato nel testo GvHD) è la principale causa di morbilità e mortalità dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-TCSE): la sua comparsa è dovuta al fatto che i linfociti T maturi derivanti dal donatore aggrediscono i tessuti sani del paziente ricevente, riconoscendolo come corpo estraneo. L'incidenza della GvHD varia dal 25% al 40% nelle forme acute (aGvHD) e dal 30% al 60% in quelle croniche (cGVHD), anche nei casi in cui i geni del complesso maggiore di istocompatibilità (dall'inglese *Human Leukocyte Antigen*, HLA) sono identici tra donatori e riceventi. Nei trapianti HLA-compatibili, l'insorgenza della risposta immunitaria contro l'ospite è riconducibile, almeno in parte, agli antigeni minori di istocompatibilità (*Minor Histocompatibility Antigens*, Miha) ed in particolare alla discrepanza dei Miha tra donatore e ricevente dovuta alla presenza di polimorfismi genetici nei loro geni codificanti. La maggior parte dei Miha ha espressione ubiquitaria (compresi quindi tutti i tessuti epiteliali) e può dunque giocare un ruolo importante nello sviluppo della GvHD. Altri Miha invece sono espressi in modo specifico su alcuni organi: la loro espressione selettiva sui tessuti ematopoietici ad esempio, favorisce la reazione delle cellule immunitarie del donatore sano contro le cellule leucemiche del paziente oncologico e quindi l'insorgenza dell'effetto antileucemico del trapianto a valenza terapeutica. Ad oggi, sono stati identificati più di 30 antigeni polimorfici, codificati sia da geni localizzati sui cromosomi non sessuali che sul cromosoma Y (gli antigeni H-Y). Gli antigeni H-Y possono essere concausa dell'aumentata incidenza di GvHD in pazienti di sesso maschile che hanno ricevuto trapianto di cellule staminali da donatrice donna.

Diversi enzimi di fase II coinvolti nel metabolismo dei farmaci rappresentano dei potenziali Miha. Tra questi, troviamo alcune isoforme della famiglia delle glutatione S-transferasi (GST) umane. L'isoforma GST-P1 presenta nel suo gene un polimorfismo a singolo nucleotide non sinonimo che comporta la sostituzione dell'aminoacido isoleucina (Ile) in posizione 104 con una valina (Val). Il 35% della popolazione Caucasica presenta il genotipo eterozigote (Ile/Val) ed il 10% quello mutato (Val/Val). I geni delle isoforme GST-M1 e GST-T1 presentano invece un polimorfismo di delezione nella regione codificante che, se presente in omozigosi (genotipo nullo), comporta la completa assenza delle corrispondenti proteine. La GST-M1 è espressa principalmente negli epatociti, negli eritrociti e nella ghiandola paratiroidea; il gene è deletato in omozigosi nel 50% della popolazione Caucasica. La GST-T1 viene espressa prevalentemente nel fegato, nei reni e negli eritrociti ed è assente a causa della delezione del gene nel 20% della popolazione Caucasica. Il riconoscimento immunitario dell'alloantigene GST-T1, con la produzione di anticorpi specifici, è stato già descritto nei pazienti con genotipo nullo per GST-T1 sottoposti a trapianto di fegato e di reni da donatori GST-T1 positivi. La presenza di questi anticorpi costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo *de novo* di epatiti immuni o per il rigetto cronico anticorpo-mediato. Inoltre, come precedentemente pubblicato dagli

stessi autori del presente articolo, la presenza di questi anticorpi è stata associata alla GvHD acuta epatica nei pazienti GST-T1 positivi allo-trapiantati da donatori GST-T1 nulli.

Infine, anche gli enzimi coinvolti nel metabolismo degli steroidi sessuali possono comportarsi come Miha. In questo contesto, l'isoforma UDP glucuronosiltransferasi 2B17 (UGT2B17), normalmente espressa ad alti livelli nella prostata, nel tratto gastrointestinale e nel fegato, ma assente nel 12% dei Caucasicci per delezione genica in omozigosi, è stata già descritta come fattore di rischio per lo sviluppo di GvHD nei pazienti UGT2B17 positivi, nonché nei pazienti trapiantati il cui genotipo di UGT2B17 era discrepante da quello dei donatori.

L'obiettivo dell'articolo proposto da Martínez-Bravo e collaboratori è stato quello di studiare le discrepanze tra donatore e ricevente negli enzimi metabolizzanti GST-T1, GST-M1, GST-P1 e UGT2B17 e di valutarne l'impatto sull'incidenza della GvHD (acuta e cronica) anche a livello di organi specifici (GvHD gastrointestinale, cutanea ed epatica) nonché sull'esito finale del trapianto.

A tale scopo, sono stati arruolati retrospettivamente 125 pazienti di età compresa tra i 2 e i 65 anni (mediana: 37 anni), principalmente affetti da malattie ematologiche neoplastiche e sottoposti ad allo-TSCE da donatore HLA-identico presso un unico centro ospedaliero di Siviglia (Spagna) nel periodo gennaio 2003-maggio 2011. Il follow-up dei pazienti variava tra i 0,6-256 mesi (mediana: 45 mesi). Le genotipizzazioni di GST-M1, GST-T1, GST-P1 e UGT2B17 sono state eseguite secondo metodiche convenzionali su DNA estratto da sangue periferico prelevato prima del trapianto. Per le analisi statistiche, le coppie donatore/ricevente sono state categorizzate come "discrepanti" se il paziente presentava almeno una copia dei geni GST-M1, GST-T1 e UGT2B17 mentre il donatore aveva genotipo nullo oppure se presentava un allele di GST-P1 mancante nel donatore; in tutti gli altri casi le coppie donatore/ricevente sono state ritenute "abbinati". Venti pazienti (16%) sono risultati essere discrepanti dai loro donatori per GST-M1; 19 (15,2%) per GST-T1; 13 (10,4%) per UGT2B17; 32 (25,6%) per GST-P1; 14 pazienti (11,2%) presentavano discrepanze in 2 geni diversi e solo un paziente (0,8%) in 3. Tali discrepanze sono risultate essere più frequenti nei casi di donatore non familiare; tuttavia, nella coorte analizzata, avere un donatore non familiare non conferiva un maggiore rischio di sviluppare GvHD. Gli episodi di GvHD sono stati classificati sulla base della loro gravità (dalle forme lievi di grado 2 a quelle più severe di grado 4), seguendo i criteri standard internazionali, in particolare quelli proposti dal National Institute of Health (NIH) statunitense per la GvHD cronica. Dall'analisi multivariata è emerso il contributo significativo della discrepanza di GST-T1 sulla comparsa della GvHD (acuta e cronica) e sull'esito finale del trapianto. Infatti, pazienti portatori di almeno una copia di GST-T1 trapiantati da donatori GST-T1 nulli presentavano un maggior rischio di sviluppare forme acute di GvHD (incidenza cumulativa del 73,7% contro il 56,2% nei pazienti abbinati, $p = 0,048$), in particolare a carico del fegato (36,8% *versus* 8,6%, $p = 8 \times 10^{-4}$). Il contributo di GST-T1 risultava essere ancora più significativo se venivano considerati solo gli episodi acuti più severi (aGvHD di grado 3-4; incidenza cumulativa 47,4% *versus* 20%, $p = 0,004$; 36,8% *versus* 3,8%, $p = 3 \times 10^{-6}$, per le forme epatiche). La discrepanza in GST-T1 aumentava anche il rischio di GvHD croniche (70,7% *versus* 34,8%, $p = 0,038$; 48% *versus* 16,3%, $p = 0,006$, per le cGvHDEpatiche) e la mortalità da trapianto non legata a recidiva della malattia iniziale a tre anni (52,6% contro il 26,8%, $p = 0,031$). La sopravvivenza complessiva dei pazienti risultava infatti diminuita (36,9% contro il 62% nelle coppie abbinati per GST-T1, $p = 0,045$). Per quanto riguarda gli altri geni candidati, la discrepanza donatore/ricevente in UGT2B17 è stata associata ad un aumentato rischio di aGvHD severa (grado 3-4), con un'incidenza cumulativa del 61,5% per le coppie discrepanti contro il 20% in quelle abbinati ($p = 0,001$) ed un contributo particolarmente significativo a livello gastrointestinale (38,5% *versus* 2,8%, $p = 1,2 \times 10^{-6}$) e cutaneo (53,8% *versus* 15,6%, $p = 0,001$).

Sulla base di questi risultati, gli autori suggeriscono che UGT2B17 e soprattutto GST-T1 sono Miha di potenziale interesse per gli allo-TSCE, il cui ruolo potrebbe essere importante nella selezione dei donatori HLA compatibili e dovrebbe essere ulteriormente approfondito: vista l'alta frequenza del genotipo nullo di GST-T1 nella popolazione Caucasica, la discrepanza nel genotipo tra donatori e riceventi in questo gene potrebbe influenzare la comparsa di complicanze quali la GvHD nonché la sopravvivenza al trapianto.

Parole chiave: glutatione S-transferasi T1, glucuronosil transferasi 2B17, malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) antigeni minori di istocompatibilità, trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

Riferimento bibliografico: [Martínez-Bravo MJ](#) et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, 20(9):1356-62.

LA METANALISI DEL MESE

UTILIZZO DEGLI INIBITORI TIROSIN CHINASICI PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI EGFR *WILD-TYPE* CON CANCRO DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE. RISULTATI DA UNA META-ANALISI DI *TRIALS* RANDOMIZZATI.

A cura del Dott. Vittorio Simeon

L'utilizzo degli inibitori tirosin-chinasici (TKIs), erlotinib e gefitinib, è ormai pratica comune per il trattamento in prima linea del cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in pazienti con mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Per i pazienti con EGFR *wild-type*, che hanno già ricevuto chemioterapia in prima linea, le informazioni sui potenziali benefici dei TKIs sono poco chiare. Fatta eccezione di pochi trial in cui sono stati reclutati esclusivamente pazienti EGFR *wild-type*, la maggior parte degli studi clinici sono stati effettuati senza analisi sistematica dello stato mutazionale di EGFR se non per alcuni sottogruppi di pazienti. Di conseguenza i risultati ottenuti sono di difficile interpretazione. Inoltre, escludere da una valutazione globale tutti gli studi in cui non sono presenti le analisi mutazionali per prendere in considerazione sottogruppi di pazienti molto piccoli e poco rappresentativi, espone l'esito finale del lavoro ad un forte bias di selezione. Nonostante queste difficoltà, la necessità di ottenere informazioni efficaci e reali sull'effetto dei TKIs, successivamente alla prima linea di trattamento, in pazienti con o senza mutazioni di EGFR, è ovviamente scontata.

A tal proposito, Claire L Vale e colleghi hanno pianificato una meta-analisi, pubblicata recentemente su *ClinicalLungCancer*, che tiene in considerazione diversi approcci analitici al fine di cercare di superare le difficoltà finora riscontrate. La meta-analisi è stata condotta su trials randomizzati di trattamento di seconda linea, dove i TKIs (erlotinib o gefitinib) sono stati comparati con regimi chemioterapici standard, o trials di terapia di mantenimento, dove i TKIs non erano comparati con alcun trattamento attivo. I *trials* inclusi dovevano essere composti da pazienti con NSCLC randomizzati senza alcuna selezione in base a sesso, età, istologia, etnia, abitudine al fumo o stato mutazionale di EGFR. Inoltre i pazienti non dovevano aver ricevuto precedente trattamento con TKIs. L'*outcome* primario era la valutazione dell'effetto del trattamento con TKIs in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS). L'interpretazione globale della meta-analisi è stata fatta tenendo in considerazione i risultati di tre diversi approcci analitici. I tre metodi prevedevano: 1) stima dell'interazione tra l'effetto del trattamento e lo stato mutazionale di EGFR, estraendo per ogni trial gli hazardratios (HR) dell'effetto stimato in accordo con la mutazione e combinandoli tramite l'utilizzo di un modello ad effetti fissi con varianza inversa; 2) stima dell'effetto del trattamento in pazienti con EGFR *wild-type* e mutato, utilizzando la stessa metodologia del punto precedente; 3) stima dell'effetto del trattamento in accordo con la proporzione dei pazienti con EGFR *wild-type*, utilizzando una metaregressione per capire come l'incremento della percentuale di pazienti con EGFR *wild-type* (considerato come fattore continuo) possa modificare l'effetto della terapia.

Di 25 trial clinici randomizzati selezionati, sono stati inclusi nella meta-analisi finale 20 studi, di cui 14 TKIs in seconda linea e 6 TKIs in mantenimento. Dei 5 *trial* clinici selezionati ma non inclusi, 2 erano *trial* in svolgimento e ancora senza risultati, 2 erano *trial* non pubblicati e 1 era un *trial* di fattibilità di fase II mai approdato in fase III.

TKIs in seconda linea

Sei di questi *trials* sono stati condotti prevalentemente in popolazioni asiatiche. I pazienti randomizzati avevano un buon *performance status* (0-2) e un range di età mediana da 54,5 a 67,5 anni. La maggior parte dei pazienti erano uomini e fumatori/ex-fumatori. Dei 14 studi inclusi nella meta-analisi, 4 non prevedevano l'analisi mutazionale di EGFR. Dei restanti 10 in cui era noto lo stato mutazionale, 3 includevano pazienti esclusivamente con EGFR *wild-type*. *Approccio 1* – I dati sull'effetto dei TKIs in comparazione con chemioterapia sulla PFS in gruppi di pazienti con EGFR *wild-type* o mutato erano disponibili da 4 *trials*, che includevano 442 pazienti con EGFR *wild-type* e 113 con mutazione di EGFR (13% di tutti i trial

randomizzati). Dai risultati era molto evidente un'interazione tra l'effetto dei TKIs e lo stato mutazionale di EGFR (interaction HR, 2.69; 95% CI, 1.37-5.29; P=0.004), con un beneficio del trattamento con TKIs evidente solo in pazienti con mutazioni di EGFR. *Approccio 2* – I risultati per i pazienti con EGFR *wild-type* erano disponibili in 9 *trial* con 1302 pazienti (30% di tutti i *trial* randomizzati). I risultati evidenziavano una mancanza di beneficio di TKIs se comparati con chemioterapia (HR, 1.31; 95% CI, 1.16-1.48; P<0.0001). In 4 *trials* sono riportati i dati di PFS per i pazienti con mutazioni di EGFR. Sulla base di questi 113 pazienti (2% di tutti i *trial* randomizzati), l'evidenza di un beneficio per TKIs comparata con chemioterapia (HR, 0.34; 95% CI, 0.20-0.60; P=0.0002) era netta. *Approccio 3* – Venti *trials* con 3963 pazienti totali, riportavano i dati PFS per tutti i pazienti senza considerare però lo stato mutazionale. I risultati della metaregressione suggeriscono un effetto benefico dei TKIs che diminuisce all'aumentare della proporzione dei pazienti EGFR *wild-type* (P=0.014).

TKI in mantenimento

Sono stati inclusi 6 *trials* con un totale di 2697 pazienti. Cinque *trials* hanno randomizzato prevalentemente pazienti occidentali mentre solo 1 di questi includeva pazienti cinesi. Sommarientemente, i pazienti randomizzati avevano un buon *performance status* (0-2), con un range di età mediana da 55 a 64 anni. I pazienti randomizzati erano prevalentemente uomini e fumatori/ex-fumatori, eccetto 1 *trial* in cui più della metà dei pazienti inclusi era non fumatore. Soltanto in 4 *trials* è stato valutato lo stato mutazionale di EGFR. *Approccio 1* - I risultati della PFS sono stati riportati separatamente per i pazienti con EGFR *wild-type* o mutato in 4 *trial*, con 908 pazienti complessivi (34% di tutti i *trial* randomizzati). C'era una forte evidenza dell'interazione tra l'effetto dei TKIs e lo stato mutazionale sulla PFS, con un effetto maggiore osservato nei pazienti con mutazioni di EGFR (interaction HR, 3.58; 95% CI, 2.19-5.85; P<0.0001). *Approccio 2* – Analizzando i soli pazienti con EGFR *wild-type*, ovvero 778, c'era una forte evidenza di un beneficio in termini di migliore PFS con terapia con TKIs (HR, 0.82; 95% CI, 0.71-0.96; P=0.01). Nonostante il basso numero di pazienti analizzabili con EGFR mutato (130 pazienti), era evidente un ampio miglioramento della PFS con terapia a base di TKIs (HR, 0.22; 95% CI, 0.10-0.46; P<0.0001). *Approccio 3* – Sei *trial* (2672 pazienti, 99% di tutti i *trial* randomizzati) riportano la PFS per tutti i pazienti senza considerare però lo stato mutazionale di EGFR. La metaregressione mostra come l'effetto del trattamento vari in accordo con la proporzione dei pazienti con EGFR *wild-type* (P=0.11). Il modello suggerisce che non ci sia alcuna differenza tra TKIs e assenza di trattamento quando EGFR è *wild-type* (HR, 0.95; 95% CI, 0.65-1.38; P<0.78) mentre con il 100% dei pazienti EGFR mutato, il beneficio della terapia con TKIs è molto alto (HR, 0.12; 95% CI, 0.02-0.66; P=0.015).

Presi insieme, i risultati dei 3 distinti approcci analitici suggeriscono che ci sia una differenza nell'effetto dei TKIs sulla PFS in accordo con lo stato mutazionale di EGFR. Per i pazienti con EGFR *wild-type* i TKIs sembrano non avere effetto nella seconda linea di trattamento, quando comparate con chemioterapia, ma potrebbero essere efficaci nel *setting* di mantenimento, se comparati con nessun trattamento attivo. In entrambe le situazioni cliniche, i TKIs offrono un beneficio per la PFS quando EGFR è mutato. Sebbene nessuno degli approcci analitici individuali sia esente da limitazioni, utilizzare i risultati ottenuti dai 3 metodi distinti può sicuramente migliorare la sicurezza nell'interpretazione e nelle conclusioni sullo stato mutazionale di EGFR e la risposta a erlotinib e gefitinib in questi due *setting* terapeutici. Nel *setting* di mantenimento, i criteri altamente stringenti di eleggibilità che sono stati utilizzati hanno portato ad includere nell'analisi solo quei *trial* in cui la comparazione di terapia non poteva indurre in confusione. Questo inevitabilmente ha portato ad un numero di *trial* e pazienti molto basso nell'analisi e quindi i risultati andrebbero valutati con particolare cautela. In più, il trattamento di comparazione in questi *trials* era essenzialmente quello di nessun trattamento attivo. Non è chiaro se il beneficio dei TKIs per i pazienti con EGFR *wild-type* possa avere ancora questo valore se comparato per esempio con pemetrexed, come è raccomandato per i pazienti con adenocarcinoma dalle linee guida statunitensi National Comprehensive Cancer Network (NCCN). A tal proposito purtroppo non è stato trovato alcun *trial* in cui siano stati comparati i TKIs contro chemioterapia nel *setting* di mantenimento.

I risultati del lavoro di Claire L Vale e colleghi possono far dedurre che i pazienti *wild-type* per EGFR non avranno alcun beneficio con terapia a base di TKIs se comparata con una chemioterapia appropriata. Ciononostante, per i pazienti in cui non è raccomandata alcuna alternativa, per esempio in pazienti con carcinoma a cellule squamose, i TKIs possono essere presi in considerazione. Senza alcuna comparazione

diretta di TKIse chemioterapia in un *setting* di mantenimento, la migliore opzione terapeutica rimane purtroppo ancora da definire.

Per i pazienti con EGFR *wild-type* i TKIs sembrano non avere effetto nella seconda linea di trattamento, quando comparate con chemioterapia, ma potrebbero essere efficaci nel *setting* di mantenimento, se comparati con nessun trattamento attivo. In entrambe le situazioni cliniche, i TKIs offrono un beneficio per la PFS quando EGFR è mutato.

Parole chiave: EGFR, TKIs, erlotinib, gefitinib, NSCLC

Riferimento bibliografico

Vale CL et al. *Clin Lung Cancer* 2014 Nov 22 [Epub ahead of print].



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: tel. 02-29520311.

sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

SIF – FARMACOGENETICA

Newsletter del Gruppo di lavoro sulla Farmacogenetica della Società Italiana di Farmacologia

Registrazione del Tribunale di Milano n° 180 data 31/03/2010 - ISSN 2282-4758

http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Vice-Direttore	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Caporedattori	Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Valentina Citi (Università di Pisa) Dott.ssa Valeria Conti (Università di Salerno) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott.ssa Raffaella Franca (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott. Vittorio Simeon (IRCCS – CROB) Dott.ssa Eleonora Turrini (Università di Bologna)

Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF

<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmacogenetica/pagina/archivio>

Contatti: webmaster@sifweb.org

DISCLAMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
