

# Clinical & Translational Oncology

Official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies



**Il trattamento di seconda linea per il carcinoma polmonare non a piccole cellule, EGFR non-mutato: chi, quando e come**

*Marcello Tiseo, Federico Cappuzzo, Lucio Crinò, Filippo de Marinis, Massimo Di Maio, Vanesa Gregorc, Cesare Gridelli, Francesco Grossi, Silvia Novello*

**SPECIALE**

# Clinical & Translational Oncology

## 1. Aims and scope

*Clinical and Translational Oncology* is an international journal devoted to fostering interaction between experimental and clinical oncology. It covers all aspects of research on cancer, from the more basic discoveries dealing with both cell and molecular biology of tumour cells, to the most advanced clinical assays of conventional and new drugs. In addition, the journal has a strong commitment to facilitating the transfer of knowledge from the basic laboratory to the clinical practice, with the publication of educational series devoted to closing the gap between molecular and clinical oncologists. Molecular biology of tumours, identification of new targets for cancer therapy, and new technologies for research and treatment of cancer are the major themes covered by the educational series. Full research articles on a broad spectrum of subjects, including the molecular and cellular bases of disease, aetiology, pathophysiology, pathology, epidemiology, clinical features, and the diagnosis, prognosis and treatment of cancer, will be considered for publication.

## 2. Copyright information

### For Authors

As soon as an article is accepted for publication, authors will be requested to assign copyright of the article (or to grant exclusive publication and dissemination rights) to the publisher (respectively the owner if other than Springer). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

More information about copyright regulations for this journal is available at [www.springer.com/12094](http://www.springer.com/12094)

### For Readers

While the advice and information in this journal is believed to be true and accurate at the date of its publication, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may have been made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the

exclusive rights to reproduce and distribute the article (e.g., as offprints), as well as all translation rights. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data bases, on video disks, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respectively the copyright owner if other than Springer). The use of general descriptive names, trade names, trademarks, etc., in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations.

Springer has partnered with Copyright Clearance Center's RightsLink service to offer a variety of options for reusing Springer content. For permission to reuse our content please locate the material that you wish to use on [link.springer.com](http://link.springer.com) or on [SpringerImages.com](http://SpringerImages.com) and click on the permissions link or go to [copyright.com](http://copyright.com) and enter the title of the publication that you wish to use. For assistance in placing a permission request, Copyright Clearance Center can be contacted directly via phone: +1-855-239-3415, fax: +1-978-646-8600 or e-mail: [info@copyright.com](mailto:info@copyright.com)

© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2014

## 3. Subscription information

ISSN 1699-048x (print edition)  
ISSN 1699-3055 (electronic edition)

### ■ Subscription rates

For information on subscription rates, please contact:

Customer Service Center GmbH  
**The Americas (North, South, Central America and the Caribbean)**  
[journals-ny@springer.com](mailto:journals-ny@springer.com)  
**Outside the Americas**  
[subscriptions@springer.com](mailto:subscriptions@springer.com)

### ■ Orders and inquires

**The Americas (North, South, Central America and the Caribbean)**  
Springer Customer Service Center  
233 Spring Street  
New York, NY 10013-1522, USA  
Tel.: 800-SPRINGER (777-4643)  
Tel.: +1-212-460-1500 (outside US and Canada)  
Fax: +1-212-460-1700  
e-mail: [journals-ny@springer.com](mailto:journals-ny@springer.com)

## Outside the Americas

Via bookseller or  
Springer Customer Service Center GmbH  
Haberstrasse 7, 69126 Heidelberg, Germany  
Tel.: +49-6221-345-4304,  
Fax: +49-6221-345-4229  
e-mail: [subscriptions@springer.com](mailto:subscriptions@springer.com)

*Business hours:* Monday to Friday 8 a.m. to 6 p.m. local time and on German public holidays.

**Cancellations** must be received by September 30 to take effect at the end of the same year.

**Changes of address.** Allow six weeks for all changes to become effective. All communications should include both old and new addresses (with postal codes) and should be accompanied by a mailing label from a recent issue. According to § 4 Sect. 3 of the German Postal Services Data Protection Regulations, if a subscriber's address changes the German Post Office can inform the publisher of the new address even if the subscriber has not submitted a formal application for mail to be forwarded. Subscribers not in agreement with this procedure may send a written complaint to Springer Customer Service Center GmbH, within 14 days of publication of this issue.

**Back volumes.** Prices are available upon request.

**Microform editions** are available from ProQuest. Further information available at <http://www.proquest.co.uk/en-UK/>

## 4. Electronic edition

An electronic edition of this journal is available at [link.springer.com](http://link.springer.com).

## 5. Correspondence and advertising

C/ Barquillo, 11 - 2ª Planta, Oficina 4  
28004 Madrid, Spain  
Tel.: +91 523 12 63, Fax: +91 523 12 63  
e-mail: [cto@feseo.com](mailto:cto@feseo.com)

## 6. Production

Springer, RIA Scheuermann  
Journal Production Medicine  
Postfach 105280, 69042 Heidelberg, Germany  
Tel.: +49-6221-487-8676  
Fax: +49-6221-487-68676

### Typesetters

SPS, Chennai, India  
Springer is a part of  
Springer Science+Business Media  
**springer.com**

## Affiliated Societies and Institutions

- European Association for Cancer Research (EACR)
- Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC)
- Grupo de Estudio y Tratamiento Latinoamericano del Cáncer (GETLAC)
- Asociación Latinoamericana de Institutos Contra el Cáncer (ALAIAC)
- Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)
- Federación Latinoamericana de Sociedades Contra el Cáncer (FLASCA)
- Círculo de Radioterapeutas Oncólogos Ibero-Latinoamericanos (CRILA)
- Asociación Mexicana de Onco-Hematología Pediátrica
- Instituto de Oncología Ángel H. Roffo (Argentina)
- Fundação Antonio Prudente, Instituto Central, Hospital A. C. Camargo (Brasil)
- Instituto Nacional de Cancerología (Colombia)
- Asociación Costarricense de Mastología (Costa Rica)
- Asociación Costarricense de Oncología (Costa Rica)
- Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo (Ecuador)
- Liga Nacional Contra el Cáncer (Guatemala)
- Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle (Guatemala)
- Instituto de Enfermedades Neoplásicas (Perú)
- Instituto Oncológico Nacional de Panamá (Panamá)
- Instituto Oncológico del Cibao, Santiago (República Dominicana)
- Hospital Dr. Manuel Quintela (Uruguay)
- Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (Uruguay)
- Asociación Uruguaya de Médicos Radiólogos (Uruguay)
- Sociedad Anticancerosa Hospital Oncológico Padre Machado (Venezuela)

# Il trattamento di seconda linea per il carcinoma polmonare non a piccole cellule, EGFR non-mutato: chi, quando e come

Marcello Tiseo<sup>1</sup>, Federico Cappuzzo<sup>2</sup>, Lucio Crinò<sup>3</sup>, Filippo de Marinis<sup>4</sup>, Massimo Di Maio<sup>5</sup>,  
Vanessa Gregorc<sup>6</sup>, Cesare Gridelli<sup>7</sup>, Francesco Grossi<sup>8</sup>, Silvia Novello<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Italia

<sup>2</sup>Istituto Toscano Tumori, Ospedale Civile, Livorno, Italia

<sup>3</sup>SC Oncologia Medica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia, Italia

<sup>4</sup>Divisione di Oncologia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia

<sup>5</sup>Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori Fondazione “G. Pascale” – IRCCS, Napoli, Italia

<sup>6</sup>Dipartimento di Oncologia medica, Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

<sup>7</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, AO S.G. Moscati, Avellino, Italia

<sup>8</sup>UOS Tumori Polmonari, IRCCS, AOU San Martino ISI – Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italia

<sup>9</sup>Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU San Luigi Orbassano (TO), Italia

## Abstract

Un'ampia percentuale di soggetti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC, *Non Small Cell Lung Cancer*) si presenta con una patologia avanzata già al momento della diagnosi. Circa il 30% di questi pazienti non ottiene risposta o controllo di malattia con il trattamento di prima linea e anche coloro che ottengono un controllo iniziale della malattia sono destinati ad avere una progressione della neoplasia, diventando potenziali candidati ad una linea di terapia successiva. La scelta del trattamento di seconda linea per il trattamento del NSCLC dovrebbe basarsi su diversi elementi quali: tipo istologico del tumore, età del paziente, *performance status*, comorbilità, trattamenti pregressi e correlate tossicità residue, caratteristiche molecolari delle cellule tumorali, preferenze del paziente, potenziali effetti collaterali del trattamento ed efficacia dello stesso, tenendo sempre presente che il trattamento di seconda linea ha un valore esclusivamente palliativo. I farmaci ad oggi approvati dalle Agenzie regolatorie per il trattamento di seconda linea del NSCLC sono docetaxel, pemetrexed ed erlotinib. Questo elaborato analizza il ruolo di questi farmaci nella pratica quotidiana, per poter così valutare il loro impiego ottimale (in termini di efficacia e tollerabilità) a seconda del profilo clinico del paziente.

## Introduzione

Il carcinoma polmonare è la seconda neoplasia, in termini di incidenza, dopo il carcinoma della prostata nell'uomo e

quello della mammella nella donna, ma da alcuni decenni resta la prima causa di morte per malattia oncologica in molti paesi nel mondo [1]. Circa l'85% dei carcinomi polmonari è rappresentato dal carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC, *Non-Small Cell Lung Cancer*) che si presenta, in un'ampia percentuale di casi, in stadio avanzato al momento della diagnosi [2-3].

Per molto tempo, l'approccio terapeutico di prima linea per il NSCLC in stadio avanzato prevedeva l'impiego di una doppietta chemioterapica a base di platino, a prescindere dal tipo istologico, in assenza di opzioni standardizzate per il trattamento di seconda linea. Negli anni '90, l'avvento dei farmaci citotossici di terza generazione (gemcitabina, vinorelbina, docetaxel e paclitaxel) ha apportato cambiamenti nella strategia terapeutica, offrendo un modesto incremento dell'*outcome* terapeutico, con una sopravvivenza globale mediana pari a 8 mesi [4]. Ad oggi, l'aspettativa di vita media per questi pazienti è ulteriormente migliorata (sopravvivenza mediana pari a circa 12 mesi) grazie allo sviluppo di nuove molecole, ad una classificazione più accurata dei pazienti sulla base del tipo istologico e all'identificazione di un profilo biomolecolare finalizzato ad una scelta personalizzata del trattamento [4-7]. Nonostante questi indubbi progressi scientifici, circa il 30% dei pazienti non ottiene risposta obiettiva o controllo di malattia con il trattamento di prima linea costituito, nella popolazione non selezionata per la mutazione del gene dell'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) o per la traslocazione del gene *Anaplastic Lymphoma Kinase*

**Tabella 1.** Studi clinici di fase III sull'utilizzo di docetaxel per il trattamento di seconda linea nei pazienti con NSCLC

Studio clinico	Trattamento	Risposta obiettiva (%)	OS mediana (mesi)	TTP o PFS mediana
TAX317 [15]	D 75 mg/m <sup>2</sup>	5,5	7,5 (p <0,05)	10,6 sett. (p ≤ 0,001)
	D 100 mg/m <sup>2</sup>	6,3	5,9	
	BSC	Nd	4,6	6,7 sett.
TAX320 [17]	D 75 mg/m <sup>2</sup>	6,7 (p <0,05)	5,7	8,5 sett. (p = 0,046)
	D 100 mg/m <sup>2</sup>	10,8 (p <0,05)	5,5	8,4 sett.
	V o I	0,8	5,6	7,9 sett.

OS, sopravvivenza globale (Overall Survival); TTP, tempo alla progressione (Time To Progression); PFS, sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival); D, docetaxel; BSC, miglior terapia di supporto (Best Supportive Care); Nd, dato non disponibile; V, vinorelbina; I, ifosfamide; Pem, pemetrexed

(ALK), da una doppietta a base di platino in associazione ad un farmaco citotossico di terza generazione. I pazienti con istologia "non-squamosa" hanno possibilità di beneficiare di trattamenti chemioterapici mirati, sempre a base di platino, ma in associazione a pemetrexed oppure trattamenti a tre farmaci comprendenti bevacizumab in unione preferibilmente con carboplatino-paclitaxel [6-12].

Indipendentemente dalla chemioterapia impiegata nella prima linea di trattamento e dalla risposta conseguita, i pazienti sono potenzialmente candidati a una linea di terapia successiva. I soggetti che vengono valutati per una seconda linea sono solitamente caratterizzati da un'aspettativa di vita limitata e l'obiettivo del trattamento è sostanzialmente palliativo, nella stretta ottemperanza di un buon rapporto fra efficacia, tollerabilità e qualità di vita [13]. Docetaxel, pemetrexed ed erlotinib sono i farmaci ad oggi approvati dalle Agenzie regolatorie del farmaco per il trattamento di seconda linea del NSCLC [14-16]. L'obiettivo di questo elaborato è analizzare il ruolo di questi farmaci nel trattamento di seconda linea del NSCLC in correlazione con i profili clinici dei pazienti, al fine di valutarne l'ottimale impiego nella pratica quotidiana.

### Docetaxel

Docetaxel è stato il primo agente chemioterapico a ottenere l'indicazione, nel 2000, per il trattamento di seconda linea del NSCLC sulla base dei risultati di due studi clinici di fase III: TAX317 e TAX320 [15,17]. Questi studi hanno confrontato docetaxel somministrato ogni 21 giorni, rispettivamente con la miglior terapia di supporto (TAX317) o con vinorelbina o ifosfamide (TAX320). I risultati di questi due studi hanno evidenziato un prolungamento della sopravvivenza, unitamente ad un miglioramento della qualità di vita nel gruppo trattato con docetaxel (Tabella 1). Studi randomizzati condotti in seguito hanno descritto il docetaxel con schedula settimanale quale una possibile alternativa alla somministrazione classica trisettimanale, associata anche ad un migliore profilo di tollerabilità soprattutto in termini ematologici [18-21].

Due metanalisi successive, condotte confrontando le due schedule di somministrazione (settimanale e trisettimanale), hanno confermato che i pazienti che ricevono docetaxel set-

timanale manifestano meno tossicità in termini di neutropenia e neutropenia febbrile, in assenza di differenze significative in termini di anemia, piastrinopenia, tossicità non ematologiche e qualità di vita dei pazienti [22,23]. Ad oggi, l'ampio utilizzo del farmaco nella pratica clinica conferma la tossicità ematologica, l'astenia e la neuropatia periferica quali principali tossicità associate a questo farmaco [13,24,25]. Per la somministrazione di docetaxel, la schedula settimanale non è mai stata approvata dagli organi regolatori internazionali e questo fa sì che la schedula trisettimanale resti il trattamento adottato come braccio di controllo in tutti gli studi registrativi che prevedano l'impiego di questo farmaco.

### Pemetrexed

Nel 2004, i risultati dello studio clinico di fase III JMEI portarono all'approvazione di pemetrexed per il trattamento di seconda linea del NSCLC [14]. Il disegno dello studio prevedeva una randomizzazione dei pazienti a ricevere pemetrexed o docetaxel, con l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità del primo rispetto al secondo: i due trattamenti si sono rivelati sovrapponibili in termini di efficacia, con un vantaggio di pemetrexed in termini di tollerabilità, a patto che venga effettuata premedicazione con acido folico e vitamina B12, per ovviare all'iperomocisteinemia e all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido metilmalonico, che si accompagnano al trattamento con questo farmaco [13,26]. Nello studio JMEI il trattamento con docetaxel era associato a tossicità midollare maggiore, maggior numero di ricoveri ospedalieri e necessità di maggior impiego di fattori di crescita midollare, confermando i limiti di questo farmaco e favorendo la registrazione di pemetrexed come farmaco di seconda linea. Risultati di uno studio ancillare dimostrano inoltre che, analizzando la sopravvivenza libera da tossicità (TFS, *Toxicity Free Survival*) di grado 3/4 dei pazienti inseriti nello studio, docetaxel ha una TFS di 2,3 mesi rispetto a 7,5 mesi di pemetrexed, se si analizzano le tossicità di grado 4 [27].

Dati derivanti da un'analisi pre-pianificata dello studio registrativo di cisplatino e pemetrexed come trattamento di prima linea del NSCLC in stadio avanzato hanno poi evidenziato come pemetrexed sia maggiormente efficace nei casi di

NSCLC a istologia “non-squamosa” [9]. L'importanza del tipo istologico per la scelta del trattamento con pemetrexed veniva anche confermata retrospettivamente nello studio JMEI [9] e, in maniera prospettica, nello studio di mantenimento che prevedeva l'impiego di pemetrexed verso placebo, come prosecuzione di trattamento in pazienti stabili e/o in risposta di malattia dopo induzione con una combinazione contenente platino e non comprendente pemetrexed [28].

### Gefitinib

In una fase iniziale dello sviluppo della molecola, gefitinib ottenne l'approvazione per il trattamento di seconda linea da parte della FDA (*Food and Drug Administration*) con procedura accelerata, sulla base dei dati favorevoli emersi in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, di fase II, che valutavano l'impiego di gefitinib 250 mg/die o 500 mg/die in pazienti con NSCLC avanzato, precedentemente trattati con uno o due regimi chemioterapici. Il trattamento con l'inibitore dell'EGFR si dimostrò efficace in termini di attività anti tumorale [29,30], tuttavia, in un successivo studio di fase III (ISEL) condotto su 1692 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico randomizzati al trattamento con gefitinib o placebo, non si osservò una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (OS, *Overall Survival*) [31].

I risultati dello studio ISEL evidenziarono infatti una sopravvivenza globale non significativamente diversa tra i due gruppi di trattamento (mediana 5,6 mesi per gefitinib e 5,1 mesi per il placebo; HR 0,89; IC 95%: 0,77–1,02;  $p = 0,087$ ), pur risultando gefitinib più efficace del placebo nei pazienti non fumatori (sopravvivenza mediana 8,9 e 6,1 mesi rispettivamente; HR 0,67; IC 95%: 0,49–0,92;  $p = 0,012$ ) e di origine asiatica (sopravvivenza mediana 9,5 e 5,5 mesi rispettivamente; HR 0,66; IC 95%: 0,48–0,91;  $p = 0,01$ ) [31]. Sulla base di questi dati il farmaco venne ritirato dal mercato statunitense, dove non è tuttora disponibile [32], ma venne registrato in Asia. In Italia non è mai stato approvato dall'Agenzia regolatoria del farmaco come trattamento di seconda linea, dove ha trovato applicazione per un certo periodo di tempo solo nell'ambito di un *Expanded Access Program* (EAP). Per questo motivo il farmaco non verrà ulteriormente trattato nel dettaglio in questo elaborato.

### Erlotinib

Erlotinib è l'inibitore di EGFR più studiato come terapia di seconda linea del NSCLC in stadio avanzato in assenza di mutazione a carico del gene dell'EGFR. Lo studio di fase III in doppio cieco BR.21 ha confrontato erlotinib e placebo come trattamento di seconda linea in pazienti con NSCLC avanzato e non candidabili ad ulteriore trattamento chemioterapico. L'*endpoint* primario dello studio era la sopravvi-

venza globale. I risultati hanno dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS, *Progression Free Survival*) e della OS nel gruppo trattato con erlotinib: 2,2 *versus* 1,8 mesi ( $p < 0,001$ ) e 6,7 *versus* 4,7 mesi ( $p < 0,001$ ), rispettivamente [16].

I risultati dell'analisi di qualità di vita hanno dimostrato inoltre che il trattamento con erlotinib è in grado di rallentare la progressione dei sintomi associati al tumore, in particolare tosse, dispnea e dolore [33]. Sulla base di questi risultati erlotinib veniva registrato come trattamento di seconda o terza linea nel NSCLC in stadio avanzato, indipendentemente dallo *status* mutazionale di EGFR.

Successivamente alla registrazione di erlotinib è stato condotto uno studio di fase IV (TRUST), che ha valutato i profili di efficacia e tollerabilità in pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, che non avevano risposto a precedente chemio- o radioterapia, che non erano più candidabili a trattamento citotossico o che non erano arruolabili in altri studi con erlotinib [34]. I risultati di questo studio ad accesso allargato hanno confermato i dati ottenuti nello studio registrativo in una *real life population*, suggerendone il possibile impiego anche in quei pazienti dal profilo considerato originariamente inadatto al trattamento con questo farmaco come i pazienti a istotipo squamoso e i pazienti fumatori [34]. Dati simili sono disponibili anche su casistiche di pazienti italiani [35,36].

### Studi di confronto

#### *Pemetrexed e docetaxel*

Dopo lo studio registrativo di pemetrexed, uno studio condotto in Cina ha confrontato questo farmaco con docetaxel, come trattamento di seconda linea in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) o docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) ogni tre settimane con possibilità di proseguire il trattamento fino a progressione di malattia, tossicità grave o decisione del medico.

I risultati hanno dimostrato efficacia confrontabile tra i due trattamenti (OS mediana pari a 11,7 mesi nel gruppo in trattamento con pemetrexed e 12,2 mesi in quello con docetaxel;  $p = 0,492$ ; PFS mediana 2,8 e 3,1 mesi rispettivamente;  $p = 0,926$ ), ma migliore profilo di tollerabilità per pemetrexed (eventi avversi di grado 3-4 in 5 pazienti nel gruppo trattato con pemetrexed e 8 in quello trattato con docetaxel) [37].

#### *EGFR-TKI e chemioterapia*

##### Pemetrexed ed erlotinib

Da studi di confronto condotti su pazienti con NSCLC avanzato (uno dei quali su una popolazione selezionata per la positività all'EGFR FISH [38]) randomizzati al trattamento di

**Tabella 2.** Studi clinici di fase III di confronto tra inibitori dell'EGFR e chemioterapia per il trattamento di seconda linea nei pazienti con NSCLC

Studio clinico	Trattamento	Risposta obiettiva (%)	OS mediana (mesi)	TTP o PFS mediana
HORG [39]	Erlotinib	9	8,2 (p = 0,986)	3,6 mesi (p = 0,136)
	Pem	11,4	10,1	2,9 mesi
PROSE [44]	Erlotinib	9	7,7 (p* = 0,15; p** = 0,31)	2,2 mesi (analisi intention to treat) (p* = 0,017; p** = 0,076)
	D/pem	12	9	3,9 mesi (analisi intention to treat)
DELTA [42]	Erlotinib	17	14,8 (p = 0,53)	2,0 mesi (p = 0,09)
	D	17,9	12,2	3,2 mesi
TAILOR [43]	Erlotinib	3 (p = 0,003)	5,4 (p* = 0,05; p** = 0,10)	2,4 mesi (p* = 0,02; p** = 0,01)
	D	15,5	8,2	2,9 mesi

OS, sopravvivenza globale (Overall Survival); TTP, tempo alla progressione (Time To Progression); PFS, sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival); D, docetaxel; Nd, dato non disponibile; Pem, pemetrexed; p\*, analisi aggiustata; p\*\*, analisi non aggiustata

seconda o terza linea con pemetrexed o erlotinib, emerge che i dati di efficacia in termini di tempo alla progressione (TTP, *Time To Progression*), PFS, tasso di risposta e OS sono simili nei due gruppi [39]. Un miglioramento della PFS è stato riportato in uno studio randomizzato di fase II, di confronto tra la combinazione pemetrexed-erlotinib e i singoli farmaci somministrati in pazienti non fumatori con NSCLC non squamoso. I risultati di questo studio hanno dimostrato un vantaggio del trattamento combinato rispetto a ciascuna monoterapia (p = 0,002 *versus* erlotinib e p = 0,005 *versus* pemetrexed) [40].

Nello studio HORG, studio di fase III condotto da un gruppo cooperativo greco, i pazienti con NSCLC in stadio IIIB/IV che erano andati incontro a progressione dopo terapia di prima o seconda linea venivano randomizzati a trattamento con erlotinib o pemetrexed. I risultati hanno dimostrato che i due trattamenti sono sovrapponibili in termini di TTP [3,9 mesi con erlotinib e 3,0 mesi con pemetrexed; p = 0,19] e OS [8,2 mesi con erlotinib e 10,1 mesi con pemetrexed; p = 0,99] sia nella popolazione generale sia nell'analisi del sottogruppo dei pazienti *wild type* per EGFR (n = 112). Nei pazienti con istologia squamosa, il TTP si è rivelato superiore nel gruppo trattato con erlotinib (4,1 e 2,5 mesi con erlotinib e pemetrexed, rispettivamente; p = 0,006). Il profilo di tollerabilità associato al trattamento con erlotinib è risultato maggiormente favorevole, con un'incidenza di neutropenia, piastrinopenia e astenia significativamente superiore nel gruppo trattato con pemetrexed [39].

#### Chemioterapia ed erlotinib

Su richiesta delle autorità regolatorie, allo studio BR.21 ha fatto seguito lo studio TITAN: studio di fase III di confronto tra erlotinib e chemioterapia (docetaxel o pemetrexed) come trattamento di seconda linea, interrotto prima del raggiungimento del campione statistico in ragione del lento *accrual* [41]. Questo studio prevedeva l'arruolamento di pazienti progrediti in corso di prima linea (caratterizzati quindi da prognosi peggiore): pur con questa limitazione, l'analisi dei dati ottenuti ha dimo-

strato una sovrapponibilità tra il trattamento con erlotinib e il trattamento chemioterapico in termini di OS (HR 0,96; IC 95%: 0,78–1,19; p = 0,73), di PFS (HR 1,19; IC 95%: 0,97–1,46; p = 0,09) e di percentuale di risposta parziale (7,9% nel gruppo trattato con erlotinib, *versus* 6,3% in quello trattato con la chemioterapia). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, il trattamento con chemioterapia è risultato più tossico rispetto a quello con erlotinib, causando un maggior numero di eventi avversi gravi (10,2% *versus* 14,6%) e una maggior percentuale di interruzioni di trattamento e di decessi correlati al trattamento (2,0%/1,5% *versus* 4,7%/5,2%).

Recentemente, tre sono stati gli studi di fase III condotti in pazienti con NSCLC avanzato che hanno confrontato il trattamento con erlotinib alla chemioterapia, in due di questi (DELTA e PROSE) senza una selezione molecolare della popolazione (Tabella 2):

- studio DELTA [42]
- studio TAILOR [43]
- studio PROSE [44].

Nello studio DELTA, condotto in Giappone, i pazienti affetti da NSCLC avanzato e progrediti dopo prima linea di trattamento venivano randomizzati a ricevere docetaxel (151 pazienti) oppure erlotinib (150 pazienti) in un disegno che andava a valutare la possibile superiorità di erlotinib rispetto a docetaxel in termini di PFS nella popolazione generale. Il confronto fra i due bracci non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra i trattamenti in oggetto sia in termini di PFS (2,0 mesi per erlotinib *versus* 3,2 mesi per docetaxel; *log-rank* p = 0,09; HR = 1,22; IC 95%: 0,97–1,55) che in termini di OS (14,8 mesi per erlotinib *versus* 12,2 mesi per docetaxel; p = 0,53; HR = 0,91; IC 95%: 0,68–1,22). L'analisi di PFS e OS nella popolazione *wild type* per EGFR ha tuttavia evidenziato una PFS migliore nel gruppo di pazienti trattati con docetaxel (1,3 mesi per erlotinib *versus* 2,9 mesi per docetaxel; p = 0,01; HR = 1,44; IC 95%: 1,08–1,92), che non si è poi tradotta in un vantaggio in termini di OS, risultata sovrapponibile per i due trattamenti (9,0 mesi per erlotinib *versus* 9,2 mesi per docetaxel; p = 0,91; HR = 0,98;

IC 95%: 0,69-1,39). Le principali tossicità di grado 3/4 riscontrate sono state rash cutaneo (13,3% con erlotinib *versus* 0,7% con docetaxel) e leucopenia (5,4% con erlotinib *versus* 62,9% con docetaxel) [42].

Lo studio TAILOR è l'unico studio di fase III di confronto tra docetaxel ed erlotinib condotto su pazienti con EGFR *wild type*. Lo studio veniva originariamente disegnato per correlare l'attività di docetaxel ed erlotinib con l'iperpressione di EGFR o KRAS nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato ed EGFR non mutato. Tale disegno veniva modificato in itinere riducendo ad un quarto il *sample size* dei pazienti e l'analisi finale è stata condotta perseguendo la superiorità di docetaxel rispetto a erlotinib. PFS e tasso di risposta sono risultati significativamente maggiori nel gruppo trattato con docetaxel (rispettivamente 2,9 *versus* 2,4 mesi;  $p = 0,01$  e 15,5% *versus* 3,0%;  $p = 0,003$ ), mentre la differenza in OS a favore di docetaxel è risultata statisticamente significativa nel gruppo di pazienti trattati con docetaxel solo nell'analisi multivariata (8,2 mesi nel gruppo trattato con docetaxel e 5,4 mesi in quello trattato con erlotinib; HR aggiustata 0,73; IC 95%: 0,53-1,00;  $p = 0,05$ ; HR univariata 0,78; IC 95%: 0,51-1,05;  $p = 0,10$ ) [43].

Lo studio PROSE ha invece valutato il ruolo predittivo o prognostico del profilo proteomico VeriStrat, identificato tramite spettrometria di massa sul plasma o sul siero, nella scelta del trattamento di seconda linea. Secondo tale classificazione, infatti, si identificano due sottogruppi di pazienti: i VeriStrat Good e i VeriStrat Poor (circa il 70% e 30%, rispettivamente). Tale classificazione è basata sui dati di uno studio retrospettivo nel quale era stato osservato che i pazienti VeriStrat Good in terapia con EGFR-TKI (*Tyrosine Kinase Inhibitor*) avevano un *outcome* migliore rispetto ai pazienti VeriStrat Poor [45].

Pertanto, nello studio PROSE, i pazienti sono stati stratificati sulla base del profilo VeriStrat, dell'ECOG-PS, dell'abitudine al fumo e del centro e randomizzati tra erlotinib o chemioterapia (docetaxel o pemetrexed). Lo studio ha raggiunto il suo *endpoint* primario dimostrando interazione statisticamente significativa tra lo stato proteomico e l'*outcome* dei pazienti. Mentre nel gruppo VeriStrat Good non è stata evidenziata differenza in termini di sopravvivenza fra trattamento chemioterapico ed erlotinib (HR 1,06 [IC 95% 0,77-1,46],  $p=0,714$ ), nel gruppo VeriStrat Poor la chemioterapia dovrebbe essere la scelta preferenziale, data la minore sopravvivenza con erlotinib (HR 1,72 [IC 95% 1,08-2,74],  $p=0,022$ ) [44].

I risultati di una recente metanalisi degli studi sull'utilizzo di EGFR-TKI *versus* chemioterapia nei pazienti con NSCLC ed EGFR *wild type* hanno confermato, nel *setting* di seconda linea, un vantaggio per la chemioterapia rispetto ai farmaci biologici solo in termini di risposta e PFS, senza raggiungere

differenze statisticamente significative in termini di OS. L'analisi dei dati di PFS per sottogruppi relativi alle linee di trattamento (prima *versus* seconda o successive) non ha rilevato differenze statisticamente significative in termini di linea di trattamento. Il tasso di risposte obiettive è risultato maggiore nel gruppo trattato con chemioterapia [46].

Sempre recenti sono i risultati di un'altra metanalisi condotta su sei studi randomizzati e controllati per un totale di 990 pazienti con NSCLC avanzato ed EGFR *wild type* trattati con EGFR-TKI ( $n = 499$ ) o chemioterapia ( $n = 491$ ) in seconda linea. Gli *endpoint* valutati sono stati PFS, OS e il tasso di risposta obiettiva (ORR, *Objective Response Rate*). I risultati hanno evidenziato un trend a favore della chemioterapia in termini di ORR; la PFS è risultata significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con gli inibitori dell'EGFR ( $p < 0,00001$ ). L'analisi di tutti i gruppi di pazienti ha dimostrato, inoltre, che la differenza di PFS non si traduceva in un vantaggio in termini di OS tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0,81$ ) [47].

### Parametri che possono influenzare la strategia terapeutica

In linea generale, per la scelta terapeutica di seconda linea ci si avvale di farmaci non utilizzati in linee di trattamento precedenti anche se, nei pazienti in progressione dopo almeno 6 mesi dal completamento della terapia di prima linea, si potrebbe potenzialmente valutare il *re-challenge* con lo stesso trattamento, pur non essendoci studi randomizzati che sostengano tale strategia terapeutica [48]. L'introduzione del mantenimento con pemetrexed nell'armamentario terapeutico ha indubbiamente modificato la scelta terapeutica in seconda linea per alcuni pazienti, che, non avendo alcuna finestra libera da trattamento dal momento della diagnosi, sono in alcuni casi potenzialmente più candidabili ad un trattamento con farmaco biologico che con ulteriore chemioterapia [49,50].

La prescrizione del trattamento di seconda linea si dovrebbe basare su una serie di fattori: istologia, età del paziente, *performance status*, comorbilità, trattamenti pregressi (facendo riferimento alla risposta conseguita, al tempo libero da malattia e alle correlate tossicità residue), caratteristiche molecolari delle cellule tumorali (con particolare riferimento allo *status* mutazionale di EGFR e al riarrangiamento di ALK), preferenze del paziente, potenziali effetti collaterali del trattamento da intraprendere e obiettivo finale dello stesso.

Dalla letteratura degli ultimi cinque anni emerge come i pazienti con mutazioni a carico di EGFR siano estremamente sensibili agli inibitori tirosino-chinasi di EGFR e come questi debbano essere impiegati nella prima linea di trattamento e, solo quando questo non sia possibile, nella seconda linea [51,52]. Qualora invece il dato mutazionale di EGFR non sia noto e/o non ottenibile per difficoltà a reperire il materiale, l'impiego di erlotinib può trovare migliore indi-

cazione rispetto alla chemioterapia nel caso esistano caratteristiche cliniche fortemente indicative per la presenza di una mutazione attivante quale la condizione di adenocarcinoma in un non fumatore (o ex fumatore) di sesso femminile. Per una discrepanza fra l'Agenzia regolatoria del farmaco statunitense e quella europea, l'indicazione all'inibitore di ALK (crizotinib) è attualmente diversa negli Stati Uniti ed in Europa, ma questa differenza verrà a breve appianata, collocando il farmaco nella prima linea di trattamento, esattamente come per gli inibitori di EGFR, anche in Europa.

### Conclusioni

Nonostante i numerosi studi clinici di fase III condotti e gli altrettanti risultati disponibili, la scelta della terapia di seconda linea per il trattamento del NSCLC avanzato resta un argomento controverso e, pur avendo a disposizione tre farmaci approvati con questa indicazione, l'approccio non è standardizzabile ed applicabile in egual maniera in tutti i pazienti. Indubbiamente, la scelta del trattamento terapeutico di seconda linea (ed eventualmente di linee successive) dovrebbe essere fatta valutando diversi elementi.

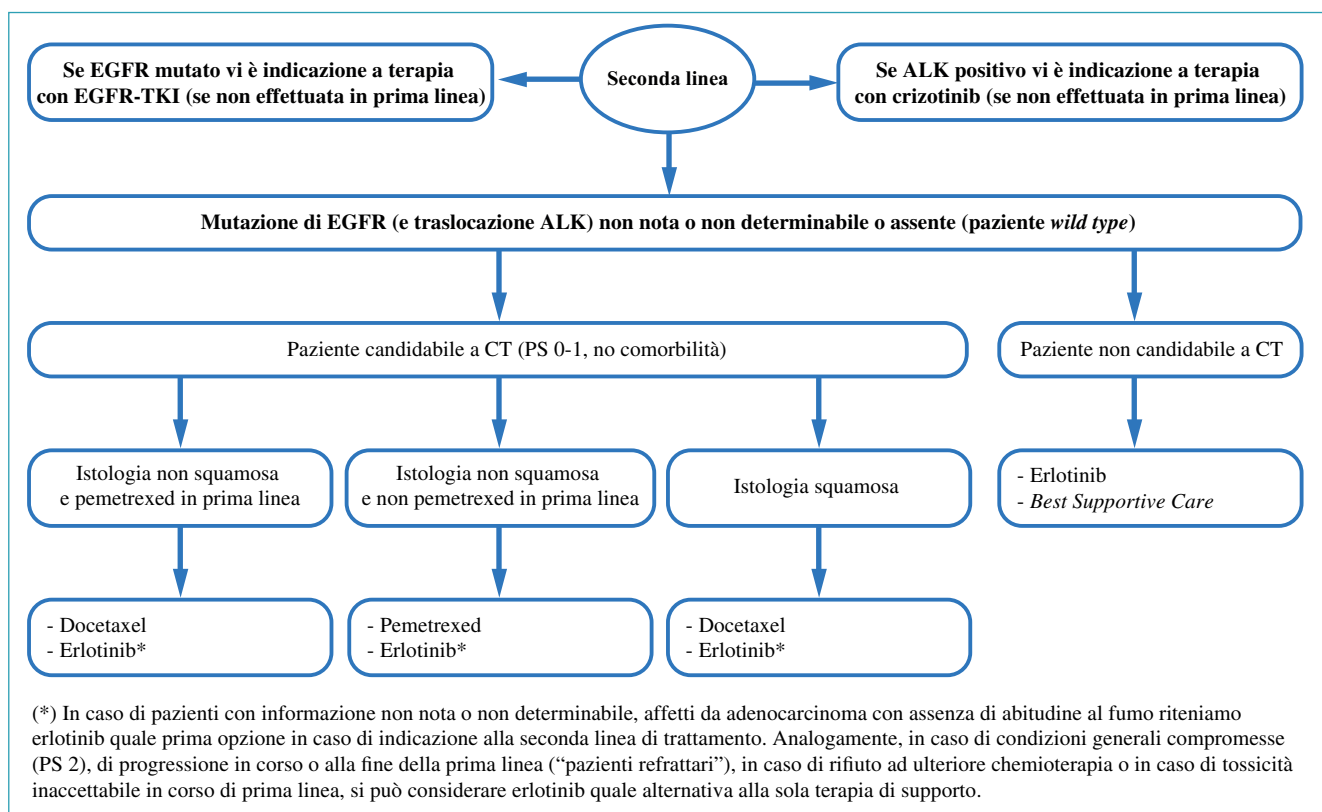
In questo articolo si è voluto riassumere i risultati dei principali studi clinici disegnati nella seconda linea di trattamento, provando poi ad elencare i possibili fattori decisionali per stabilire la strategia terapeutica più idonea, sulla base

della semplice esperienza clinica, sempre nel rispetto dei dati di letteratura.

Ad oggi, fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati clinici ed eventuali nuovi fattori predittivi, la qualità di vita e il controllo dei sintomi dovrebbero rappresentare l'obiettivo più importante quando si sceglie un trattamento di seconda linea per i pazienti con NSCLC avanzato *non oncogene-addicted* (ossia *wild type* per EGFR e ALK). In quest'ottica, certamente il profilo di tollerabilità delle opzioni terapeutiche a disposizione assume un ruolo importante nella scelta della miglior strategia terapeutica da attuare: per i pazienti con *performance status* scaduto o anziani o con comorbilità o in caso di tossicità rilevante e residua del trattamento di prima linea, l'opzione di erlotinib può rappresentare una scelta terapeutica percorribile, qualora quella con un chemioterapico non sembri esserlo.

Nei pazienti con EGFR non mutato, il trattamento con un EGFR-TKI può essere un'opzione terapeutica anche in presenza di un'istologia squamosa. Esistono infatti dati di letteratura che descrivono come gefitinib abbia un profilo di tossicità migliore e una non-inferiorità in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia [53] e anche i dati dello studio BR.21 hanno dimostrato il vantaggio in termini di sopravvivenza dell'utilizzo di erlotinib, a prescindere dal tipo istologico di tumore [16].

Lo studio PROSE offre un potenziale strumento aggiun-



**Figura 1.** Algoritmo terapeutico per il trattamento di seconda linea del NSCLC



tivo e di facile applicazione nella scelta terapeutica, ma il test VeriStrat al momento non rientra nelle procedure routinarie standardizzate, rimanendo confinato alla ricerca ed essendo attualmente in corso di valutazione in diversi *setting* di pazienti e per lo sviluppo di svariate molecole.

Nella pratica clinica, la scelta di seconda linea dovrà essere disegnata sul singolo paziente sulla base di istologia e profilo molecolare del tumore (campo in continua e rapida evoluzione), età e *performance status*, comorbidità, terapie pregresse, tossicità dei trattamenti pregressi, obiettivo terapeutico e preferenze del paziente (Figura 1).

## Bibliografia

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2095-128.
- Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD (2007) A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2: 327-43.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62: 10-29.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-8.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 239-46.
- Sandler A, Gray R, Perry MC et al. (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-50.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. (2008) Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26: 3543-51.
- Reck M, von Pawel J, Zatlouk P et al. (2009) Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 27: 1227-34.
- Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. (2009) The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 14: 253-63.
- Mok TS, Hsia TC, Tsai CM et al. (2011) Efficacy of bevacizumab with cisplatin and gemcitabine in Asian patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer who have not received prior chemotherapy: a substudy of the Avastin in Lung trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 7 (Suppl 2): 4-12.
- Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M et al. (2011) A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 6: 1907-14.
- Schuette WH, Groschel A, Sebastian M et al. (2013) A randomized phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as first-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 14: 215-23.
- de Marinis F, Ricciardi S (2011) Second-line treatment options in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 47 (Suppl 3): S258-71.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1589-97.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. (2000) 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* 18: 2095-103.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-32.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. (2000) Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18: 2354-62.
- Camps C, Massuti B, Jimenez A et al. (2006) Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 17: 467-72.
- Gervais R, Ducloux A, Breton JL et al. (2005) Phase II randomized trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 16: 90-6.
- Gridelli C, Gallo C, Di Maio M et al. (2004) A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 91: 1996-2004.
- Schuette W, Nagel S, Blankenburg T et al. (2005) Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 23: 8389-95.
- Bria E, Cuppone F, Ciccarese M et al. (2006) Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 32: 583-7.
- Di Maio M, Perrone F, Chiodini P et al. (2007) Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25: 1377-82.
- Vazquez S, Lazaro M, Firvida JL et al. (2013) Second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer in the epidermal growth factor receptor wild-type population: review of patient profile. *Anti-cancer Drugs* 25: 368-74.
- Weiss JM, Stinchcombe TE (2013) Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist* 18: 947-53.
- Niyikiza C, Baker SD, Seitz DE et al. (2002) Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy. *Mol Cancer Ther* 1: 545-52.
- Pujol JL, Paul S, Chouaki N et al. (2007) Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol* 2: 397-401.
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. (2009) Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374: 1432-40.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. (2003) Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 21: 2237-46.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. (2003) 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* 290: 2149-58.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. (2005) Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-con-

- trolled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366: 1527-37.
32. Stinchcombe TE, Socinski MA (2008) Gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: does it deserve a second chance? *Oncologist* 13: 933-44.
  33. Bezjak A, Tu D, Seymour L et al. (2006) Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 24: 3831-7.
  34. Reck M, van Zandwijk N, Gridelli C et al. (2010) Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study. *J Thorac Oncol* 5: 1616-22.
  35. Bareschino MA, Schettino C, Rossi A et al. (2011) Treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 3: 122-33.
  36. Tiseo M, Gridelli C, Cascinu S et al. (2009) An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data report from Italy. *Lung Cancer* 64: 199-206.
  37. Sun Y, Wu YL, Zhou CC et al. (2013) Second-line pemetrexed versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a randomized, open-label study. *Lung Cancer* 79: 143-50.
  38. Li N, Ou W, Yang H et al. (2014) A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. *Cancer* 120: 1379-86.
  39. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J et al. (2013) Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 119: 2754-64.
  40. Lee DH, Lee JS, Kim SW et al. (2013) Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 49: 3111-21.
  41. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S et al. (2012) Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 13: 300-8.
  42. Kawaguchi T, Ando M, Asami K et al. (2014) Randomized Phase III Trial of Erlotinib Versus Docetaxel As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 32: 1902-8.
  43. Garassino MC, Martelli O, Broggin M et al. (2013) Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14: 981-8.
  44. Gregorc V, Novello S, Lazzari C et al. (2014) Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 713-21.
  45. Carbone DP, Ding K, Roder H et al. (2012) Prognostic and predictive role of the VeriStrat plasma test in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib or placebo in the NCIC Clinical Trials Group BR.21 trial. *J Thorac Oncol* 7: 1653-60.
  46. Lee JK, Hahn S, Kim DW et al. (2014) Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 311: 1430-7.
  47. Zhao N, Zhang XC, Yan HH et al. (2014) Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer* 85: 66-73.
  48. Nagano T, Kim YH, Goto K et al. (2010) Re-challenge chemotherapy for relapsed non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 69: 315-8.
  49. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. (2012) Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13: 247-55.
  50. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. (2013) PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31: 2895-902.
  51. Pallis AG, Syrigos KN (2013) Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of NSCLC. *Lung Cancer* 80: 120-30.
  52. Reck M, Heigener DF, Mok T et al. (2013) Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 382: 709-19.
  53. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. (2008) Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 372: 1809-18.



EDITOR-IN-CHIEF  
CLINICAL ONCOLOGY

**Andrés Cervantes**

Servicio de Hematología y Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario  
Avda. Blasco Ibáñez, 17  
46010 Valencia, Spain

EDITOR-IN-CHIEF  
TRANSLATIONAL ONCOLOGY

**Rosario Perona**

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
C/ Arturo Duperier, 4  
28029 Madrid, Spain

EDITORIAL STAFF

EXECUTIVE EDITOR  
**Juan Carlos Lacal**

EDITORIAL MANAGER  
**Marisol Moreno**

**Correspondence:**

C/ Barquillo, 11 - 2ª Planta, Oficina 4  
28004 Madrid, Spain  
Tel./Fax: 91 523 12 63  
e-mail: [cto@feseo.com](mailto:cto@feseo.com)

ISSN: 1699-048X

Periodicity: 12 issues/year

Legal deposit: M-33026-2012

Printed on acid-free paper

© Copyright 2014 Federación de Sociedades Españolas  
de Oncología (FESEO)

**Cover photograph:** Mauricio Menacho-Márquez and  
José R. Bustelo

Section of mouse skin after treatment with phorbol esters  
in a Vav Knockout background. Keratin 14 (green),  
DAPI (blue) and F-actin (red) staining

ASSOCIATE EDITORS

**EXPERIMENTAL ONCOLOGY**

María Blasco (Madrid, Spain)  
Hans Bos (Utrecht, Holland)  
Julio Celis (Copenhagen, Denmark)  
Manel Esteller (Madrid, Spain)  
Michael Karin (San Diego, USA)  
Carlos López Otín (Oviedo, Spain)  
Joan Massagué (New York, USA)  
Ángel Pellicer (New York, USA)  
Manuel Perucho (Badalona, Spain)  
Eric Rowinsky (New York, USA)  
Paul Workman (London, UK)

**GENOMICS AND PROTEOMICS**

Félix Bonilla (Madrid, Spain)  
Jesús García Foncillas (Madrid, Spain)

**MEDICAL ONCOLOGY**

Jaffer Ajani (Houston, USA)  
Jean Pierre Armand (Villejuif, France)  
Josep Baselga (New York, USA)  
Alfredo Carrato (Madrid, Spain)  
Ramon Colomer (Madrid, Spain)  
Hernán Cortés Funes (Madrid, Spain)  
Eduardo Díaz-Rubio (Madrid, Spain)  
Gabriel Hortobagyi (Houston, USA)  
Thierry Le Chevalier (Villejuif, France)  
Román Pérez Soler (New York, USA)  
Rafael Rosell (Badalona, Spain)

**PATHOLOGY**

Elías Campo (Barcelona, Spain)  
Carlos Cordón-Cardó (New York, USA)  
Manuel Nistal (Madrid, Spain)  
Miguel Ángel Piris (Santander, Spain)

**PEDIATRIC ONCOLOGY**

Victoria Castel Sánchez (Valencia, Spain)  
Carlos Rodríguez Galindo (Memphis, USA)  
José Sánchez de Toledo (Barcelona, Spain)  
Michael Stevens (Bristol, England)

**RADIATION ONCOLOGY**

Leoncio Arribas (Valencia, Spain)  
Jacques Bernier (Bellinzona, Switzerland)  
Jean Bourhis (Villejuif, France)  
Felipe Calvo (Madrid, Spain)  
Higinia Cárdenas (Indianapolis, USA)  
Laura Cerezo (Madrid, Spain)  
Jordi Giral (Barcelona, Spain)  
Álvaro Martínez (Detroit, USA)  
Pedro Prada (Oviedo, Spain)  
José Mariano Ruiz de Almodóvar (Granada, Spain)  
Salva Villá (Barcelona, Spain)

**STATISTICS AND BIOINFORMATICS**

Joaquín Dopazo (Valencia, Spain)  
Javier Sánchez (Madrid, Spain)  
Alfonso Valencia (Madrid, Spain)

**SURGICAL ONCOLOGY**

Miguel Ángel Cuesta Valentín (Amsterdam, Holland)  
Dominique Elias (Villejuif, France)  
Joan Figueras (Girona, Spain)  
Enrique Moreno González (Madrid, Spain)  
Mitsuru Sasako (Tokyo, Japan)  
Paul Sugarbaker (Washington DC, USA)

FESEO ADVISORY COMMITTEE

**ASEICA:** Pedro A. Lazo-Zbikowski  
**SEHOP:** Soledad Gallego  
**SEOM:** Antonio González

**SEQO:** Santiago González Moreno  
**SEOR:** Asunción Hervás

OFFICIAL PUBLICATION OF

**aseica**  
Asociación Española  
de Investigación sobre el Cáncer

**SEHOP**  
Sociedad Española de Hematología  
y Oncología Pediátricas

**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

**SEQO**  
Sociedad Española  
de Oncología Quirúrgica

**SEOR**  
Sociedad Española  
de Oncología Radioterápica