

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule nell'anziano

Più del 50% dei casi di carcinoma polmonare non a piccole cellule (CPNPC) è diagnosticato in pazienti di età maggiore di 65 anni e circa un terzo del totale in pazienti ultrasessantenni. La chirurgia è da considerare l'unico trattamento curativo e, anche nel paziente anziano, quando possibile trova indicazione. Al momento, trattamenti chemioterapici o radioterapici sia preoperatori che postoperatori, negli stadi precoci di malattia, non sono da consigliare nella pratica clinica essendo ancora oggetto di studio. Nella malattia avanzata la monochemioterapia è da considerarsi il trattamento standard. Le decisioni terapeutiche nel paziente anziano affetto da CPNPC dovrebbero essere quanto più possibile individualizzate. Infine, la gestione ottimale degli effetti collaterali indotti dalla chemioterapia, dovrebbe essere considerata di particolare rilevanza allo scopo di salvaguardare la qualità di vita del paziente.

Non-small cell lung cancer in elderly patients

Summary

More than 50% of non small cell lung cancer (NSCLC) patients are diagnosed over the age of 65 and approximately one-third of all patients with NSCLC are over the age of 70. Surgery is the only curative treatment of early stage NSCLC, even in the elderly. To date, no pre- or post-operative treatment should be advised in clinical practice outside clinical trials in the elderly. Single agent chemotherapy should be considered standard treatment in advanced disease. Treatment choice for NSCLC elderly patients should be carefully individualized. Moreover, an optimal management of chemotherapy-related side-effects should be considered of particular relevance aiming at preserving patients' quality of life.

Gridelli C. *Non-small cell lung cancer in elderly patients. Trends Med 2004; 4(4):285-294.*

© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:
**non-small cell lung cancer
 elderly patients
 chemotherapy
 targeted therapies**

La proporzione di pazienti anziani nella popolazione globale dei pazienti affetti da carcinoma polmonare è in continuo aumento. Più del 50% dei nuovi casi di carcinoma polmonare è diagnosticato in pazienti ultrasessantacinquenni e circa il 70% in pazienti ultrasessantenni^{1,2}; negli Stati Uniti oltre i due terzi dei pazienti che muoiono di carcinoma polmonare hanno più di 65 anni³. L'età rappresenta senza dubbio uno dei fattori più rilevanti nell'influenzare le scelte terapeutiche nel paziente oncologico: vi è infatti un netto incremento di terapie subottimali con l'aumentare dell'età dei pazienti⁴.

Le evidenze scientifiche sul trattamento del carcinoma polmo-

nare del paziente anziano sono quantitativamente e qualitativamente inferiori a quelle disponibili per il paziente giovane, anche se negli ultimi anni una maggiore consapevolezza del problema ha implementato la ricerca clinica in questo settore. Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (CPNPC) rappresenta l'80% dei carcinomi polmonari e la maggioranza di questi è diagnosticata in stadio avanzato o localmente avanzato⁵.

Funzione d'organo e comorbidità nell'anziano

I pazienti anziani sono esposti a maggiori effetti collaterali da chemioterapia per la progressi-

✉ **Cesare Gridelli**
 Unità Operativa di Oncologia Medica
 Azienda Ospedaliera "S.G. Moscati"
 Via Circumvallazione, 68
 83100 Avellino
 Phone: +39-825203573
 Fax: +39-825203556
 E-mail: cgridelli@libero.it

va riduzione funzionale d'organo e per la presenza di comorbidità. Con l'età, la funzione epatica quasi invariabilmente viene a ridursi, a causa della riduzione del flusso epatico, della massa epatica e dell'attività enzimatica intracellulare del citocromo P450⁶. Queste modifiche possono ridurre l'escrezione dei farmaci, soprattutto nel paziente anziano che spesso assume un elevato numero di farmaci contemporaneamente, con aumentato rischio di interazioni farmaco-farmaco. Anche la funzione renale è ridotta nel paziente anziano a causa della riduzione del flusso renale e della filtrazione glomerulare, con una maggiore tossicità dei farmaci a prevalente escrezione renale, come il cisplatino⁷.

Negli individui di età compresa tra i 65 e 74 anni la prevalenza delle comorbidità è circa doppia rispetto a quella della popolazione generale. Le patologie concomitanti più frequenti nel paziente anziano affetto da carcinoma polmonare sono quelle cardiovascolari e polmonari, molto comuni tra i fumatori⁸. Le comorbidità spesso influenzano le scelte terapeutiche in quanto possono potenzialmente aumentare i rischi associati a tutte le principali modalità terapeutiche quali chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Negli studi clinici l'età di 70 anni è il limite superiore più frequentemente utilizzato per la selezione dei pazienti anziani, in quanto è riconosciuto che l'incidenza delle modifiche correlate all'età aumenta dopo i 70 anni⁹. Un cut-off di 75 anni è meno frequentemente utilizzato. E' opinione comune che un cut-off cronologico per definire il paziente anziano non sia il più adeguato. Certamente una identificazione dell'età biologica dell'individuo

piuttosto che cronologica sarebbe preferibile, ma è un dato di fatto che attualmente non abbiamo strumenti sufficientemente sensibili per tale valutazione.

Allo scopo di pianificare un trattamento medico adeguato nell'anziano in genere, e specificamente per quello affetto da CPNPC, è opportuno praticare una valutazione geriatrica multidimensionale che tenga conto non solo delle comorbidità ma anche dello stato funzionale, mentale e nutrizionale. La tabella 1 mostra i principali domini della valutazione geriatrica multidimensionale e gli strumenti per valutarli.

Malattia in stadio precoce

La chirurgia è da considerarsi l'unico trattamento curativo per il CPNPC. Purtroppo, solo il 15-20% di questi tumori può essere radicalmente resecato e comunque la sopravvivenza globale dei pazienti operati è circa 40% a 5 anni. Anche per i pazienti anziani, in questo stadio di malattia, il trattamento chirurgico è da indicare, in assenza di comorbidità che diano

controindicazione all'intervento. Per quanto riguarda l'eventuale trattamento chemioterapico post-operatorio per ridurre l'incidenza di ricadute, questo approccio non è ancora da considerare uno standard terapeutico nemmeno nel paziente giovane. Infatti, sebbene una metanalisi svolta su dati provenienti da 4.357 pazienti trattati con chirurgia o chirurgia seguita da chemioterapia, abbia mostrato un vantaggio assoluto in sopravvivenza del 5% a 5 anni a favore dei pazienti trattati con chemioterapia, i risultati di recenti studi randomizzati di fase III sono ancora contrastanti¹⁰⁻¹². In particolare nei pazienti anziani, in cui il rischio di tossicità da chemioterapia è maggiore, la chemioterapia post-operatoria non sembra trovare un'indicazione. Anche per quanto riguarda la radioterapia post-operatoria, non vi è ancora un'indicazione certa per questo approccio nemmeno nel paziente giovane e, a maggior ragione questa modalità terapeutica dovrebbe essere evitata nell'anziano¹³. Allo stesso modo la chemioterapia neoadiuvante negli stadi precoci è da considerarsi ancora un approccio sperimentale e

Tabella 1. Principali domini della valutazione multidimensionale nel paziente oncologico anziano.

Dominio	Strumento di misurazione
Comorbidità	Scala di comorbidità Charlson CIRS-G
Stato Funzionale	ADL IADL
Sintomi depressivi	GDS
Stato cognitivo	MMSE
Stato nutrizionale	Mini Nutritional Assessment

Legenda: CIRS-G=Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric; ADL=Activities of Daily Living; IADL=Instrumental Activities of Daily Living; GDS=Geriatric Depression Scale; MMSE=Mini Mental State Examination.

non è da utilizzare in assoluto nella pratica clinica.

Malattia localmente avanzata

Una metanalisi svolta su dati provenienti da 3.033 pazienti ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza (2% a 5 anni) a favore del trattamento combinato chemioterapia più radioterapia rispetto alla sola radioterapia¹⁰. Nessuna differenza nel beneficio offerto dall'aggiunta della radioterapia è stato rilevato al variare dell'età dei pazienti. La terapia combinata è tuttavia gravata da maggiore tossicità sistemica ed è ampiamente riconosciuto il maggiore rischio che hanno gli anziani di miodepressione ed esofagiti. Inoltre, il frequente riscontro in questa sottopopolazione di comorbidità cardiache e polmonari spesso limita il ricorso ad approcci aggressivi⁸.

Il Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ha svolto un'analisi retrospettiva su pazienti arruolati in studi di fase II e III¹⁴. L'analisi di sopravvivenza su 979 pazienti trattati con sola radioterapia o con chemioradioterapia, ha mostrato una relazione stretta tra l'età e la capacità di tollerare il trattamento combinato. Infatti, i pazienti con più di 70 anni ottenevano i migliori risultati in termini di sopravvivenza quando trattati con la sola radioterapia standard. Questi risultati sono stati confermati in un altro studio retrospettivo RTOG su 749 pazienti con CPNPC localmente avanzato arruolati in tre studi separati e randomizzati alla sola radioterapia verso la chemioradioterapia combinata, sequenziale, o concomitante¹⁵. Gli stessi Autori, due anni dopo, in una valuta-

zione retrospettiva dei risultati ottenuti in pazienti anziani rispetto a pazienti più giovani arruolati in uno studio randomizzato del RTOG di chemioradioterapia sequenziale verso concomitante, concludevano non solo per la fattibilità del trattamento combinato ma anche per la superiorità dell'approccio concomitante rispetto a quello sequenziale, anche nella popolazione anziana¹⁶.

Nella pratica clinica, un trattamento combinato, particolarmente se aggressivo con scheda concomitante, dovrebbe essere offerto esclusivamente a pazienti anziani selezionati. Studi clinici prospettici sul trattamento combinato di chemioradioterapia e specificamente disegnati per gli anziani sono necessari per chiarire definitivamente il ruolo di questo approccio nel paziente anziano.

Malattia in stadio avanzato

E' importante chiarire quali possano essere gli obiettivi del trattamento in pazienti anziani con CPNPC avanzato. Questi pazienti presentano purtroppo una prognosi severa, con una sopravvivenza mediana attesa di 7-8 mesi. Pertanto sulla base di tale presupposto, obiettivo primario del trattamento dovrebbe essere la qualità di vita, intesa come equilibrio fra effetti positivi della terapia sulla palliazione dei sintomi ed effetti negativi (tossicità) indotti dal trattamento stesso. Nella ben nota metanalisi di studi randomizzati di chemioterapia verso terapia di supporto nel CPNPC avanzato, è stato dimostrato un leggero vantaggio in sopravvivenza a favore della chemioterapia a base di cisplatino, con nessuna differenza dei risultati in base all'età dei pazien-

ti¹⁰. Recentemente, uno studio retrospettivo su 6.232 pazienti anziani dal registro tumori del SEER ha mostrato che la chemioterapia nel CPNPC avanzato in questi pazienti ha la stessa efficacia di quella che si evince dagli studi randomizzati per i pazienti giovani¹⁷. Pertanto, a tutti i pazienti anziani affetti da CPNPC avanzato e che non abbiano controindicazioni, dovrebbe essere data l'opportunità di ricevere una chemioterapia palliativa.

Monochemioterapia con farmaci di ultima generazione

L'introduzione nella pratica clinica di chemioterapici nuovi, attivi ma soprattutto ben tollerati, quali i taxani (paclitaxel e docetaxel), la gemcitabina e la vinorelbina, ha sensibilmente implementato la ricerca clinica nel paziente oncologico anziano. Dati clinici prospettici sulla somministrazione di paclitaxel settimanale in 35 pazienti anziani con CPNPC avanzato sono stati recentemente riportati da Fidias e collaboratori, registrando risposte obiettive nel 23% dei trattati ed una buona tollerabilità¹⁸. Allo stesso modo, Hainsworth e collaboratori hanno segnalato risposte obiettive nel 18% dei trattati con docetaxel in somministrazione settimanale con un buon profilo di tossicità¹⁹. La gemcitabina in virtù della sua attività e del profilo di tossicità particolarmente favorevole, rappresenta uno dei chemioterapici maggiormente studiati nel trattamento del paziente anziano con CPNPC avanzato. Studi prospettici di fase II hanno mostrato un'attività antitumorale compresa tra il 16% ed il 33%, con sopravvivenza mediana compresa tra le 29 e le 32 settimane²⁰⁻²⁷.

Tabella 2. Principali studi di fase II sulla monochemioterapia nel paziente anziano affetto da CPNPC avanzato.

Autore	Farmaco	Età	N. pz	RO (%)	SM (sett)
Colleoni 1994 ²⁸	VNR	≥65	25	16	22,5
Gridelli 1997 ³⁰	VNR	>70	43	23	36
Ricci 2000 ²³	GEM	>70	46	22,2	28,9
Gridelli 2001 ²⁴	GEM	≥70	49	18,4	NR
Martoni 2001 ²⁶	GEM	≥70	46	21,7	40,5
Hainsworth 2000 ¹⁹	TXT (sett)	≥65	39	18	21,4
Fidias 2001 ¹⁸	PCL (sett)	>70	35	23	46,3

CPNPC = carcinoma polmonare non a piccole cellule; RO =risposte obiettive; SM =sopravvivenza mediana; VNR = vinorelbina; GEM = gemcitabina; TXT = docetaxel; PCL = paclitaxel; sett = settimanale; NR = non riportata.

Parimenti, la vinorelbina in studi prospettici di fase II ha dimostrato di essere attiva e ben tollerata con percentuali di risposte obiettive comprese tra il 12% ed il 39%²⁸⁻³¹. La tabella 2 riassume i principali studi di monochemioterapia condotti su popolazioni anziane.

Lo studio multicentrico randomizzato di fase III **Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS)** ha dimostrato che la chemioterapia offre vantaggi significativi in termini di soprav-

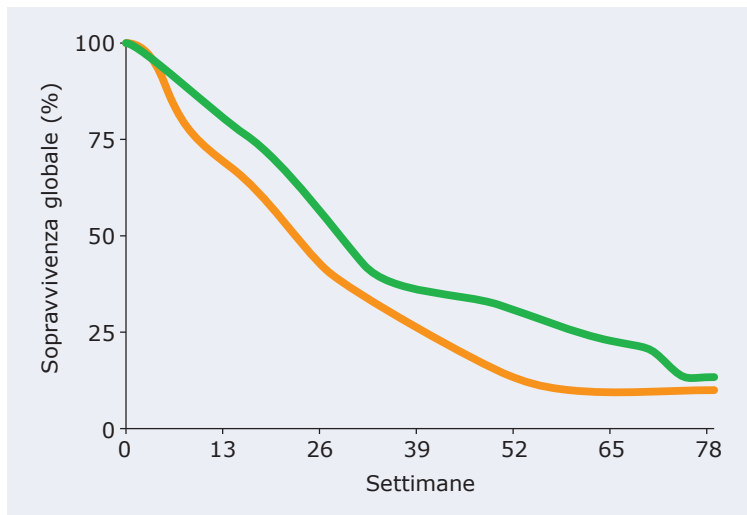
vivenza e qualità di vita nei confronti della semplice terapia di supporto nel paziente anziano con CPNPC avanzato (figure 1 e 2).

Polichemioterapia con farmaci di nuova generazione non contenenti platino

Questo tipo di approccio è stato studiato allo scopo di ricercare trattamenti più attivi della monochemioterapia ma meno tossici di quelli contenenti ci-

splatino. La polichemioterapia più largamente studiata in questa sottopopolazione di pazienti è l'associazione gemcitabina più vinorelbina. Molti studi di fase II ne hanno precedentemente confermato l'attività e la fattibilità nel paziente anziano con CPNPC avanzato^{24,33,34}. Infine il nostro gruppo, nel **Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES)**, un trial randomizzato di fase III, ha confrontato in 707 pazienti la terapia combinata gemcitabina più vinorelbina con la monochemioterapia (gemcitabina o vinorelbina). La combinazione dei due farmaci non è risultata più efficace (figura 3) della monochemioterapia³⁵. La tabella 3 riassume i principali studi di fase III svolti in pazienti anziani affetti da CPNPC avanzato.

Figura 1. In (a) sopravvivenza globale registrata in pazienti trattati con sola terapia di supporto (curva arancio) rispetto ai trattati con vinorelbina (curva verde). In (b) variazione di alcuni parametri relativi alla qualità di vita. (Dati da ELVIS Study³²).



Polichemioterapia a base di platino

Attualmente, la polichemioterapia a base di cisplatino constitui-

La chemioterapia palliativa non dovrebbe essere negata ai pazienti anziani con malattia in fase avanzata salvo controindicazioni.

sce il trattamento standard del CPNPC avanzato. Pertanto questa strategia merita di essere sperimentata anche nel paziente anziano con buon performance status.

Tuttavia, la somministrazione di cisplatino rappresenta nel paziente anziano una questione ancora oggi controversa: la presenza di comorbidità, soprattutto cardiovascolari, e la ridotta funzionalità renale rendono potenzialmente più rischiosa la somministrazione di farmaci nefrotossici e che necessitano di idratazione spinta.

Le esperienze prospettiche con cisplatino in questa condizione clinica sono ben poche. Le prime, con cisplatino a dosi standard, hanno evidenziato la scarsa fattibilità di questo approccio a causa di mielotossicità e nefrotossicità importanti^{36,37}. Più recentemente, due studi di fase II hanno mostrato che la polichemioterapia con cisplatino più gemcitabina, con il cisplatino somministrato in schedule innovative (settimanale o a basse dosi, cioè 60 mg/m²) disegnate specificamente per il paziente anziano, è attiva e soprattutto ben tollerata^{38,39}.

Analisi retrospettive di ampi studi randomizzati di fase III

Figura 2. Qualità di vita dopo trattamento con vinorelbina misurata con il questionario EORTC LC-13 nello studio ELVIS³².

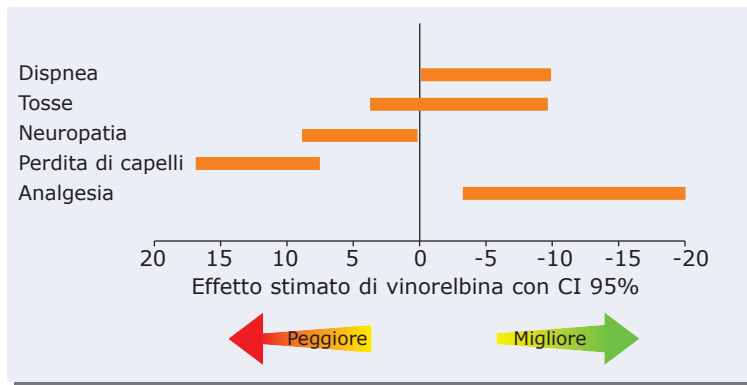
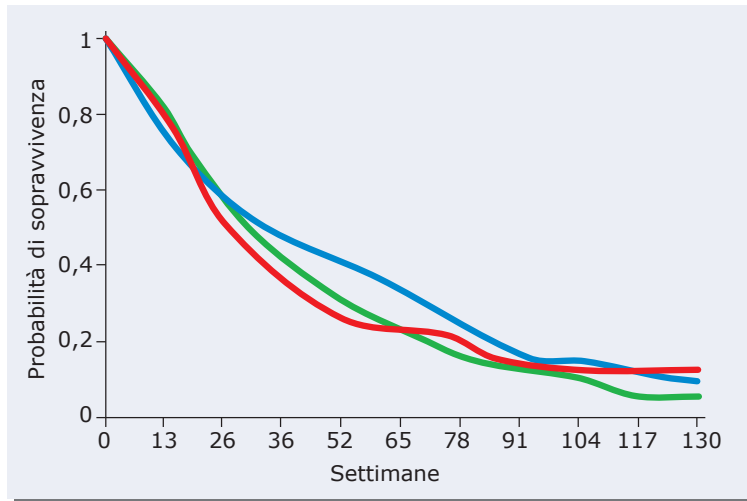


Figura 3. Curve di sopravvivenza per i pazienti trattati con vinorelbina, (blu), gemcitabina (rosso) e vinorelbina + gemcitabina (verde) nello studio MILES.



(ECOG 5592, SWOG 9508 e 9308, ECOG 1594), i cui bracci di trattamento erano costituiti da varie forme di polichemioterapia a base di cisplatino, hanno confrontato tossicità, attività e

Tabella 3. Principali studi randomizzati di fase III sulla chemioterapia nel paziente anziano affetto da CPNPC avanzato.

Autore	Farmaci	Età	N. pz	RO (%)	SM (settimane)
Gridelli 1999 ³²	TS	>70	191	20	21
	vs TS+VNR				
Gridelli 2001 ²⁴	VNR	≥70	707	18,5	37
	o GEM			17,3	28
	vs GEM + VNR			20,0	32

Legenda: * differenza statisticamente significativa; CPNPC=carcinoma polmonare non a piccole cellule; RO = risposte obiettive; SM = sopravvivenza mediana; VNR = vinorelbina; GEM = gemcitabina; TS = terapia di supporto.

sopravvivenza registrata in pazienti con più di 70 anni rispetto a quella registrata in pazienti più giovani. In tutte le tre analisi si è evidenziato che i risultati di efficacia erano sovrapponibili nei due gruppi e che globalmente il trattamento a base di cisplatino era ben tollerato anche nei pazienti anziani⁴⁰⁻⁴².

E' da sottolineare però, che le evidenze provenienti da analisi retrospettive di studi prospettici non ristretti ai pazienti anziani possono soffrire di bias di selezione. Pertanto questi risultati potrebbero non essere generalizzabili e quindi sono necessari studi prospettici randomizzati⁴³.

Prospettiva interessante nell'anziano può essere quella della sostituzione del cisplatino con il carboplatino che presenta minore tossicità renale, neurologica e gastroenterica. Il carboplatino presenta tuttavia maggiore tossicità midollare, talora difficilmente controllabile e quindi con difficoltà ad associare altri farmaci mielotossici. Le esperienze con carboplatino nel paziente anziano con CPPC avanzato sono molto limitate e anche con tale farmaco, così come per il cisplatino, sono necessari ampi studi prospettici randomizzati di fase III.

Farmaci biologici (Targeted Therapies)

La migliore comprensione dei meccanismi molecolari della crescita e della diffusione tumorale ha consentito di identificare numerosi potenziali bersagli molecolari per le terapie anti-cancro. Data la loro relativa selettività nei confronti dei meccanismi patologici delle cellule neoplastiche, i nuovi farmaci biologici sono dotati di un profilo di tossicità globalmente migliore

rispetto ai chemioterapici. Tra le "targeted therapies", quelle maggiormente promettenti nel trattamento dei pazienti anziani, in virtù della tollerabilità particolarmente favorevole e della somministrabilità per via orale, sono le piccole molecole inibitrici della tirosino-chinasi associata all'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), le piccole molecole anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) e gli inibitori della cicloossigenasi-2 (COX-2).

Gli unici dati pubblicati ad oggi in letteratura su "targeted therapies" e paziente anziano con tumore polmonare non microcitoma riguardano il gefitinib, un inibitore orale della tirosino-chinasi associata all'EGFR⁴⁴. Il maggior sviluppo clinico di gefitinib è avvenuto, come monoterapia, nel CPNPC avanzato pretrattato con chemioterapia, dimostrando attività antitumorale (~15%) e la capacità di palliazione dei sintomi tumore-correlati (~40%)^{45,46}. I dati disponibili su gefitinib e paziente anziano con CPNPC avanzato provengono da analisi retrospettive dei sottogruppi di pazienti anziani trattati con gefitinib nell'ambito di programmi ad uso compassionevole. Da queste esperienze, che riguardano pazienti anziani pretrattati con chemioterapia e pazienti non pretrattati, ma con controindicazioni alla chemioterapia a causa del performance status non ottimale o di comorbidità, si evince un profilo di tossicità particolarmente favorevole, un'attività antitumorale del 5% circa ma una capacità di controllo della malattia (risposte parziali + stabilizzazioni) compresa tra il 20% ed il 50%⁴⁷⁻⁵⁰. Questi dati sono sufficienti per pensare che gefitinib in monoterapia meriti di essere sperimentato in studi

prospettici nel trattamento di prima linea del paziente anziano affetto da CPNPC avanzato, anche con comorbidità rilevanti e/o performance status scadente.

Qualità delle cure e qualità di vita

Il trattamento e la prevenzione degli effetti collaterali da chemioterapia assumono particolare rilevanza nel paziente anziano per due ragioni⁵¹: 1) minore tollerabilità agli effetti collaterali e quindi la necessità di terapie di supporto adeguate; 2) maggior rischio di interferenze farmacologiche per la contemporanea assunzione di più farmaci, non necessariamente antitumorali.

L'assunzione di più farmaci deriva dalla elevata prevalenza di comorbidità nell'anziano, soprattutto cardiovascolari. Pertanto nella scelta dei farmaci per la terapia di supporto è preferibile optare per quelli con basso potenziale di interferenza farmacologica ("drug-drug interactions") e con possibilità di monosomministrazione giornaliera per incrementare la compliance. I principali effetti collaterali delle terapie citostatiche sono a carico del midollo, con aumentato rischio infettivo (mielosoppressione) e astenia (eritrosoppressione), nonché la nausea ed il vomito che si accompagnano a molte delle terapie sopradescritte: quest'ultima condizione in-

La scelta dell'antagonista 5-HT₃ deve essere fatta con ocutezza nel paziente anziano, selezionando l'antagonista con minori interazioni farmacologiche ed il profilo metabolico più semplice.

Tabella 4. Effetti cardiotossici osservati in studi clinici controllati con vari antiemetici della classe 5HT₃.

Autore	Chemioterapia	5HT ₃	Cardiotossicità
Jantunen ⁵⁸	Doxorubicina o epirubicina	Granisetron (3 mg i.v.)	Nessuna variazione significativa nell'intervallo QT _c , sulla frequenza e sulla durata QRS
Grote ⁵⁹	Carboplatino o cisplatino	Dolasetron (25, 50, 100, 200 mg os)	Turbe del ritmo con aumento degli intervalli PR QT _c e QRS
Baltzer ⁶⁰	Cisplatino	Dolasetron (2,4 mg/kg i.v.) Ondansetron (32 mg i.v.)	Aumento degli intervalli PR QT _c e QRS Riduzione della frequenza
Audhuy ⁶¹	Cisplatino	Dolasetron (1,8-2,4 mg/kg i.v.) Granisetron (3 mg i.v.)	Aumento degli intervalli PR e QT _c Non rilevata

fluenza notevolmente la qualità di vita e per tale motivo è qui trattata separatamente. Più che in altre fasce di età, nell'anziano la *qualità di vita* è un parametro importante, anche perché l'influenza delle terapie sulla *quantità di vita* è molto spesso modesta.

Controllo dell'emesi

Per quanto riguarda la profilassi della nausea e del vomito da chemioterapia, le Linee Guida raccomandano l'utilizzo dei corticosteroidi in combinazione con un antagonista del recettore 5-HT₃ o con un antagonista del recettore della dopamina. In pratica, però, i corticosteroidi sono poco utilizzati dagli oncologi, soprattutto nel paziente anziano, per la potenziale interferenza con alcune comorbidità spesso presenti, come ipertensione, diabete e rischio di ulcere gastroduodenali⁵². Gli antagonisti del recettore 5-HT₃ sono da considerare il gold standard per il trattamento dell'emesi acuta e tardiva.

Cardiotossicità

Benché i farmaci appartenenti a questa classe si siano dimostrati ampiamente efficaci, esistono tuttavia alcune differenze farma-

cologiche e farmacodinamiche che possono rendere la scelta dell'uno o dell'altro farmaco potenzialmente più vantaggiosa nell'anziano.

Recentemente alcuni studi hanno sollevato preoccupazioni circa l'aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti che assumono antagonisti del recettore 5-HT₃^{51,53}. Questo rischio sembra maggiore per alcuni farmaci di questa classe e particolare prudenza deve essere adottata con l'uso di dolasetron e tropisetron per l'aumentato rischio di turbe della conduzione^{54,55}. Questi effetti sembrano invece meno marcati, alle dosi terapeutiche, per granisetron e ondansetron^{56,57}. In tabella 4 sono riportati alcuni degli studi più recenti circa l'impiego di questi farmaci in pazienti trattati con differenti regimi.

Interazioni farmaco-farmaco

Granisetron sembra essere dotato del minor rischio di interazioni farmacologiche: questa caratteristica è connessa alla via metabolica mediata esclusivamente dalla subunità 3A del citocromo P450 (CYP3A), a differenza del dolasetron e tropisetron metabolizzati attraverso

CYP2D6 e CYP3A4 e dell'ondansetron metabolizzato attraverso CYP1A1, 1A2, 2D6 e 3A⁵¹. Nei pazienti anziani con deficit renale severo (clearance creatinina <30 mL/min) la somministrazione di una singola dose di granisetron (40 mg/kg) non ha indotto variazioni della clearance e, per tale motivo non è richiesto aggiustamento del dosaggio nei pazienti nefrocompromessi^{56,62}.

Benché studi completi e definitivi sulle interazioni farmacologiche dei vari farmaci appartenenti a questa classe devono ancora essere condotti, la via metabolica CYP3A sembra essere quella più "inerte" rispetto alle interferenze farmacologiche e, nei pazienti anziani che assumono benzodiazepine, antiulcera e neurolettici, i se troni metabolizzati attraverso questa via non sembrano produrre interazioni importanti. Viceversa, gli inibitori o gli induttori del CYP3A possono alterare la clearance, e quindi l'emivita di granisetron^{56,62}.

Conclusioni

I casi di CPNPC diagnosticati nel paziente anziano sono in

continuo incremento, e meritando approcci terapeutici specifici, i dati attualmente disponibili in letteratura sono da considerare ancora insufficienti. Comunque, attualmente, una maggiore coscienza del problema fa sperare che negli ultimi anni al-

cuni quesiti clinici rilevanti vengano chiariti da studi clinici prospettici specificamente disegnati nell'anziano.

Comunque, qualsiasi siano i risultati delle sperimentazioni cliniche, il trattamento del CPNPC del paziente anziano do-

vrebbe essere individualizzato quanto più possibile, essendo i principali fattori condizionanti la scelta terapeutica la valutazione geriatrica multidimensionale, le comorbidità ed il profilo di tossicità dei farmaci disponibili. **TiM**

Bibliografia

1. **Silverberg E.** Cancer statistics. *CA J* 1988; 38:5-22.
2. **Gridelli C, Perrone F, Monfardini S.** Lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 1997; 33:2313-2314.
3. **Havlik RJ, Yancik R, Long S.** The National Cancer Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER. Collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer* 1994; 74 (suppl 7):2101-2106.
4. **Brown JS, Eraut D, Trask C.** Age and treatment of lung cancer. *Thorax* 1996; 51:564-568.
5. **Montella M, Gridelli C, Crispo A.** Has lung cancer in the elderly different characteristics at presentation? *Oncol Rep* 2002; 9:1093-1096.
6. **Mayersohn M.** Pharmacokinetics in the elderly. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 11):119-124.
7. **Mühlberg W, Platt D.** Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999; 45:243-253.
8. **Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg P.** Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 1998; 21:105-113.
9. **Balducci L.** Geriatric oncology: challenge for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36:1741-1754.
10. **Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group.** Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311:899-909.
11. **Arriagada R, Bergman B, Dunant A; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group.** Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-360.
12. **Scagliotti GV, Fossati R, Torri V; Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators.** Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453-1461.
13. **Meta-analysis Trialist Group.** Postoperative radiotherapy in non small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352:257-263.
14. **Movsas B, Scott C, Sause W.** The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1143-1149.
15. **Langer C, Scott C, Byhardt R.** Effect of advanced age on outcome in Radiation Therapy Oncology Group studies of locally advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2000;29(suppl.1):119.
16. **Langer CJ, Hsu C, Curran WJ.** Elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer benefit from combined modality therapy: secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:299a.
17. **Earle CC, Tsai JS, Gelber RD.** Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19:1064-1070.
18. **Fidias P, Supko JG, Martins R.** A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:3942-3949.
19. **Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S.** Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung carcinoma. A Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial. *Cancer* 2000; 89:328-233.
20. **Tibaldi C, Ricci S, Bonifazi F.** Preliminary results of a multicentre phase II study with gemcitabine monotherapy in the elderly patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 1998; (Suppl 3):83.
21. **Pasquini E, Tassinari D, Nicolini M.** Gemcitabine in advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a valid option in geriatric patients. *Lung Cancer* 1999; 24:202.
22. **Martoni A, Di Fabio F, Guaraldi M.** Gemcitabine as single agent in the treatment of elderly patients with stage IIIB-IV non small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of an Italian multicenter phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:517A.
23. **Ricci S, Antonuzzo A, Galli L.** Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non small cell lung cancer. A multicenter phase II study. *Lung Cancer* 2000; 27:75-80.
24. **Gridelli C, Cigolari S, Gallo C. MILES Investigators.** Activity and toxicity of gemcitabine and

- gemcitabine + vinorelbine in advanced non small cell lung cancer elderly patients: a phase II data from Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer* 2001; 31:277-284.
25. **Altavilla G, Adamo V, Buemi B.** Gemcitabine as single agent in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000; 20:3675-3678.
 26. **Martoni A, Di Fabio F, Guaraldi M.** Prospective phase II study of single-agent gemcitabine in untreated elderly patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:614-617.
 27. **Tibaldi C, Ricci S, Russo F.** Chemotherapy with gemcitabine in elderly patients (or in patients not candidate for a cisplatin regimen) with advanced NSCLC: a multicenter phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37/6:S59.
 28. **Colleoni M, Gaion F, Nelli P.** Weekly vinorelbine in elderly patients with non small cell lung cancer. *Tumori* 1994; 80:448-452.
 29. **Tononi A, Panzini I, Oliviero G.** Vinorelbine chemotherapy in non small cell lung cancer: experience in elderly patients. *J Chemother* 1997; 9:304-308.
 30. **Gridelli C, Perrone F, Gallo C.** Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. A two-stage phase II study. *Eur J Cancer* 1997; 33:392-397.
 31. **Veronesi A, Crivellari D, Magri MD.** Vinorelbine treatment of advanced non small cell lung cancer with special emphasis on elderly patients. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1809-1811.
 32. **The Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study group.** Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72.
 33. **Feliu J, Gomez LL, Madronal C.** Gemcitabine plus vinorelbine in non small cell lung carcinoma patients age 70 years or older or patients who cannot receive cisplatin. *Cancer* 1999; 86:1463-1469.
 34. **Beretta GD, Michetti G, Belometti MO.** Gemcitabine plus vinorelbine in elderly or unfit patients with non small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000; 83:573-576.
 35. **Gridelli C, Perrone F, Gallo C.** Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362-372.
 36. **Oshita F, Kurata T, Kasai T.** Prospective evaluation of the feasibility of cisplatin-based chemotherapy for elderly lung cancer patients with normal organ function. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86:1198-1202.
 37. **Soquet PJ, Bombaron P, Brunel-Crova J.** Treatment of advanced and disseminated non small cell lung cancer (NSCLC) in elderly patients: results of MIC regimen. *Lung Cancer* 1997; 18 (Suppl. 1):24.
 38. **Berardi R, Porfiri E, Scartozzi M.** A phase II study of weekly gemcitabine and cisplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:218b.
 39. **Madronal C, Feliu J, Martin G.** Phase II trial of low-dose cisplatin and gemcitabine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:221b.
 40. **Langer CJ, Manola J, Bernardo P.** Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:173-181.
 41. **Kelly K, Giarritta S, Hayes S.** Should older patients receive combination chemotherapy for advanced stage non-small cell lung cancer? An analysis of Southwest Oncology trials 9509 and 9308. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 20:329a.
 42. **Langer CJ, Vangel M, Schiller J.** Age-specific subanalysis of ECOG 1594: Fit elderly patients (70-80 yrs) with NSCLC do as well as younger pts (<70). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:639.
 43. **Perrone F, Gallo C, Gridelli C.** Re: Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1029-1031.
 44. **Ciardello F, Tortora G.** A novel approach in the treatment of cancer: targeting the Epidermal Growth Factor Receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2958-2970.
 45. **Fukuoka M, Yano S, Giaccone G.** Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237-2246.
 46. **Kris MG, Natale BR, Herbst RS.** Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2149-2158.
 47. **Copin M, Kommareddy A, Behnken D.** Gefitinib in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:758.
 48. **Gridelli C, Maione P, Castaldo V.** Gefitinib in elderly and unfit patients affected by advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:1827-1829.
 49. **Soto Parra H, Cavina R, Zucali P.** Gefitinib in elderly patients with progressive, pretreated, non small cell lung cancer: results from the Istituto Clinico Humanitas. *Br J Cancer* 2003; 89 (Suppl 2):S25-S35.
 50. **Cappuzzo F, Bartolini S, Cesrosoli GL.** Efficacy and tolerability of gefitinib in pretreated elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer* 2004; 90:82-86.
 51. **Gridelli C, Aapro M.** Factors influencing the choice of 5-HT₃-receptor antagonist antiemetics: focus on elderly cancer patients. *Support Care Cancer* 2004 Mar 4 [Epub ahead of print].
 52. **Gridelli C, Maione P, Rossi A.** Corticosteroids underemployment in delayed chemotherapy-induced nausea and emesis with poor adhe-

- rence to American Society of Clinical Oncology guidelines: is this a reasonable clinical choice for the elderly? *J Clin Oncol* 2003; 21:4066-4067.
53. **Keefe D.** The cardiotoxic potential of the 5-HT₃ receptor antagonist antiemetics: is there cause for concern? *Oncologist* 2002; 7:65-72.
 54. **Anzemet® tablets (dolasetron mesylate).** Kansas City MO: Aventis Pharmaceuticals 2000; Prescribing Information.
 55. **Navoban® (tropisetron).** North Ryde, NSW: Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd 1997; Prescribing Information.
 56. **Kytril® tablets (granisetron hydrochloride).** Nutley NJ: Roche Laboratories Inc 2000; Prescribing Information.
 57. **Zofran® tablets (ondansetron hydrochloride).** Research Triangle Park, NC: Glaxo Wellcome Inc 2001; Prescribing Information.
 58. **Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT, et al.** Effects of granisetron with doxorubicin or epirubicin on ECG intervals. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37:502-504.
 59. **Grote TH, Pineda LF, Figlin RA, et al.** Oral dolasetron mesylate in patients receiving moderately emetogenic platinum-containing chemotherapy. Oral Dolasetron Dose-Response Study Group. *Cancer J Sci Am* 1997; 3:45-51.
 60. **Baltzer L, Kris MG, Hinkley L, et al.** Reversible electrocardiographic interval prolongations following the specific serotonin antagonists ondansetron (OND) and dolasetron mesylate (DM): a possible drug class effect without sequelae? *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:433a.
 61. **Audhuy B, Cappelaere P, Martin M, et al.** A double-blind, randomised comparison of the antiemetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996; 32A:807-813.
 62. **Goodina S, Cunningham R.** 5-HT₃-Receptor Antagonists for the Treatment of Nausea and Vomiting: A Reappraisal of Their Side-Effect Profile. *Oncologist* 2002; 7:424-436.