

Terapia di combinazione: come cambia la prognosi

Fabiana Vitiello, Marina Gilli

U.O.C. Pneumologia Oncologica, Day Hospital A.O. dei Colli Monaldi, Napoli

Introduzione

Il carcinoma del polmone costituisce la neoplasia con il maggior tasso di incidenza e di mortalità nel mondo. In Italia rappresenta la prima causa di morte per tumore negli uomini, con circa il 26% del totale dei decessi, e la terza causa di morte nelle donne, con circa l'11% del totale dei decessi. Grandissimi passi avanti sono stati fatti negli ultimi dieci anni in quella che sembrava una patologia inesorabile e senza particolari prospettive terapeutiche.

Da decenni viene studiata l'immunoterapia per il trattamento del carcinoma polmonare, in particolare mediante l'impiego di vaccini, con risultati scoraggianti. Da qualche anno, gli inibitori del *checkpoint* immunitario (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*), anticorpi monoclonali anti-PD-1 e anti-PD-L1, hanno completamente rivoluzionato lo scenario terapeutico di questa malattia. Diverse evidenze hanno mostrato come l'interazione tra PD-1 e PD-L1 giochi un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi tumorale e della risposta immunitaria alla neoplasia.

Tuttavia, dati preclinici indicano che, talvolta, la composizione delle cellule del sistema immunitario che infiltrano il microambiente tumorale può interferire con l'efficacia dei farmaci immunoterapici. In particolare, una ridotta presenza di cellule T CD8, responsabili dell'attivazione dei meccanismi in grado di eliminare le cellule tumorali, una ridotta espressione di molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, *major histocom-*

patibility complex), che favoriscono il riconoscimento delle cellule tumorali da parte del sistema immunitario, o la presenza di cellule T regolatorie, che spengono la risposta immunitaria, possono rendere il tumore poco immunogenico.

La chemioterapia, quando viene somministrata in concomitanza con l'immunoterapia, ha la capacità di modificare il microambiente, trasformando il tumore da non immunogenico in immunogenico. Questo aumenta l'efficacia sia della chemioterapia, sia dell'immunoterapia.

Questa è la base teorica che ha portato al disegno degli studi KEYNOTE-189 e KEYNOTE-407, i cui risultati positivi hanno modificato la strategia terapeutica di prima linea dei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (*non small cell lung cancer*, NSCLC) in stadio metastatico, indipendentemente dall'espressione del PD-L1.

Lo studio KEYNOTE-189 è uno studio di fase 3, disegnato nei pazienti con adenocarcinoma del polmone, con l'obiettivo di dimostrare che pembrolizumab in associazione alla doppietta platino-pemetrexed aumenta la sopravvivenza globale (OS, *overall survival*) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression-free survival*), rispetto alla sola chemioterapia. Nello studio sono stati arruolati 616 pazienti, stratificati sulla base dello stato di espressione del PD-L1, e randomizzati tra chemioterapia in associazione a placebo o chemioterapia in combinazione con pembrolizumab. Il disegno dello studio prevedeva che nei pazienti randomizzati nel braccio della sola chemioterapia fosse permesso il *crossover* a pembrolizumab al momento della progressione.

Dopo un *follow-up* di circa 24 mesi, i risultati hanno dimostrato che la combinazione chemioterapia-pembrolizumab aumenta in modo significativo la sopravvivenza globale, riducendo il rischio di morte del 44% e raddoppia la sopravvivenza libera da progressione, che passa da 4,9 mesi a 9 mesi. Tale vantaggio non è dipendente dall'espressione del PD-L1, essendo la combinazione efficace in tutti i sottogruppi (PD-L1 < 1%, PD-L1 tra 1-49% e PD-L1 ≥ 50%). Inoltre, l'associazione di chemioterapia e immunoterapia determina un netto incremento delle risposte obiettive.

Caso clinico

Al fine di dimostrare questi importanti risultati nella pratica clinica, presentiamo il caso di una paziente affetta da adenocarcinoma polmonare in IV stadio sottoposta a trattamento di combinazione di prima linea con chemioterapia e pembrolizumab, ripercorrendo il percorso diagnostico-terapeutico e focalizzandoci sulla risposta ottenuta in condizioni cliniche e funzionali non ottimali per elevato carico di malattia.

G.A. è una donna di 65 anni, insegnante, fumatrice (40 *pack/years*) con cardiopatia ipertensiva e gozzo nodulare in eutiroidismo. La storia clinica ha inizio a dicembre 2019 con la comparsa di una sintomatologia ingravescente caratterizzata da tosse, dispnea e disfagia con un relativo quadro di IRC globale ($p\text{CO}_2$ 48 mmHg, $p\text{O}_2$ 54 mmHg) e calo ponderale di circa 8 kg in 6-8 settimane. Le condizioni della paziente al momento del ricovero rendono necessaria una terapia steroidea (prednisone 50 mg) e supporto con ossigeno. La paziente viene dunque sottoposta ad esami strumentali di approfondimento diagnostico tra cui una TC *total body* con riscontro, al lobo superiore destro, di una formazione eteroplastica di 11 cm con invasione del mediastino, non dissociabile da esofago e trachea con estensione a colata fino all'ilo, dove avviluppa il bronco principale omolaterale, con conseguente atelettasia del lobo inferiore; presenza, inoltre, di versamento pleurico e linfadenopatie diffuse in sede ilare destra di 4 cm e sotto carenali di 4,5 cm; numerose lesioni secondarie centimetriche alla pleura di destra (Fig. 1).

In considerazione del quadro radiologico e delle condizioni funzionali, la paziente viene sottoposta ad agobiopsia del lobo superiore destro, diagnostica per adenocarcinoma polmonare EGFR *wild-type*, ALK e ROS non traslocati, PD-L1 non espresso. Gli esami ematici alla diagnosi sono risultati nei limiti, fatta eccezione per anemia G2 (Hgb 10,6 g/dl) paraneoplastica. Nonostante le precarie condizioni cliniche e funzionali, l'elevato carico di malattia toracica, la necessità di terapia steroidea e l'assenza di espressione di PD-L1, la scelta terapeutica è stata di candidare la paziente ad un trattamento di combinazione di chemioterapia a base di carboplatino AUC 4 e

pemetrexed 500 mg/mq ev con pembrolizumab 200 mg ev dose flat, che inizia a gennaio 2020, previa riduzione di terapia steroidea con 10 mg di prednisone.

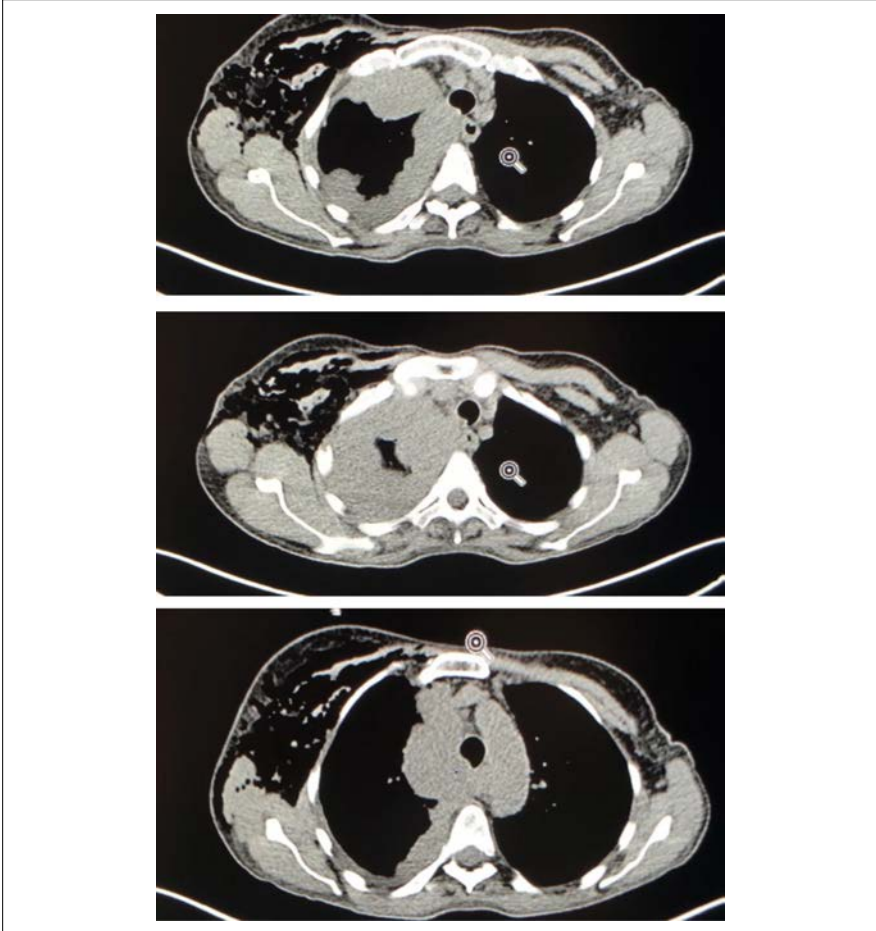


Fig. 1 – LSD con lesione di 9,8 x 6 cm con estensione sul piano caudale di 11,4 cm che invade il mediastino superiore e risulta indissociabile da esofago e trachea deviati verso sx; si estende a colata fino all'ilo dove avvolge il bronco principale omolaterale con conseguente atelettasia del LID; presenza di versamento pleurico abbondante; infoadenopatie diffuse a sede ilare destra di 4 cm e sotto carenale di 4,5 cm; LID con impianti pleurici di 5,4 cm, 5 cm e 4,7 cm.

Dopo i primi due cicli si è evidenziato un importante miglioramento clinico, con riduzione di tosse e dispnea da sforzo in assenza di esigenza di terapia steroidea. La TC *total body* eseguita ad aprile 2020, dopo quattro cicli di trattamento, ha mostrato una notevole riduzione dimensionale di tutti i reperti di malattia noti con la lesione eteroplastica al lobo superiore di 3,5 cm con estensione sul piano caudale di 3,8 cm e conseguente ridotta atelettasia del lobo inferiore destro; risultano ridotte anche le linfadenopatie mediastiniche e gli impianti pleurici (Fig.2).

Il notevole miglioramento di tutta la sintomatologia, il recupero parziale

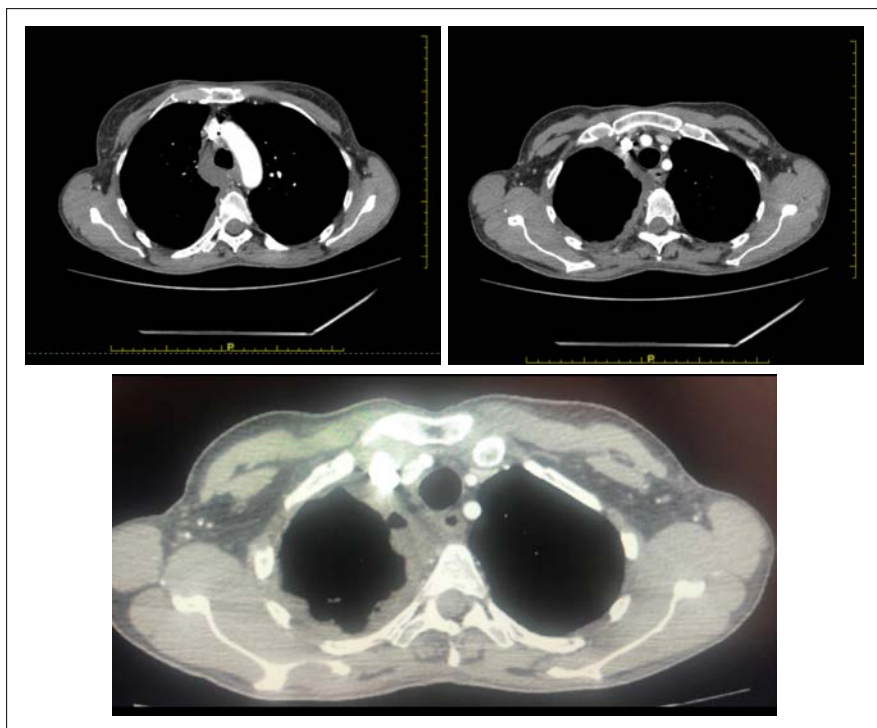


Fig. 1 – LSD con notevole riduzione di lesione eteroplastica di 3,5 cm con estensione sul piano caudale di 3,8 cm; la lesione risulta ancora indissociabile da esofago e trachea; LID con ridotta atelettasia con quota tissutale di 3 cm; ridotte le linfadenopatie in sede ilare destra di 3 cm e sotto carenale di 2,5 cm; residua falda di versamento pleurico e pericardico; LID con impianti pleurici ridotti di 2,4 cm, 1,8 cm e di 2,7 cm.

del calo ponderale e la riduzione di ossigenoterapia, in termini di flusso e durata, hanno favorito una qualità di vita accettabile per la paziente.

Dopo i quattro cicli di induzione, la paziente ha proseguito con la fase di mantenimento con pemetrexed 500 mg/mq e pembrolizumab dose *flat* per quattro somministrazioni, fino a luglio 2020.

Il trattamento è risultato nel complesso discretamente tollerato; tuttavia, dopo circa quattro mesi dalla prima somministrazione, agli esami ematici di controllo si è evidenziato un rialzo delle transaminasi di grado 3 ed un lieve rialzo degli indici di funzionalità renale, per cui è stata re-impostata una terapia steroidea e un intervallo terapeutico di quattro settimane. La TC *total body* con contrasto effettuata a luglio 2020, dopo 6 mesi di trattamento, ha mostrato una sostanziale stabilità di malattia rispetto alla risposta ottenuta, per cui è stato deciso, in considerazione della tossicità riportata, di proseguire con la sola immunoterapia di mantenimento.

Il trattamento è tuttora in corso; la paziente ha sospeso la terapia steroidea non riferendo, al momento, ulteriori segni di tossicità se non un lieve prurito generalizzato, completamente controllato da terapia con antistaminici.

Discussione e conclusioni

Il caso clinico descritto è espressione di come l'avvento in pratica clinica della combinazione di chemioterapia ed immunoterapia con pembrolizumab possa rappresentare un'efficace arma terapeutica anche nei pazienti con un importante quadro clinico iniziale tale da rendere breve la prognosi ed in cui si abbia la necessità di intervenire con tempestività ed efficacia. L'*endpoint* della PFS rappresenta la misura maggiormente esatta del beneficio a breve termine dell'utilizzo di una strategia terapeutica verso un'altra, nel nostro caso della combinazione chemioterapia e immunoterapia verso la sola chemioterapia. Nel *trial* KEYNOTE-189, la combinazione ha mostrato una riduzione del rischio di progressione del 51% e una percentuale di pazienti liberi da progressione doppia rispetto a quella del braccio della sola chemioterapia. L'immediato beneficio clinico che è stato ottenuto nel caso clinico descritto è espressione dell'andamento di separazione delle curve

fin da subito relativo alla PFS, che risulta ampiamente evidente nella popolazione dei pazienti anche in assenza di espressione di PD-L1, dunque con un basso rischio di progressione nel primo mese di trattamento. Un ulteriore aspetto da sottolineare è il vantaggio mostrato della combinazione in termini di PFS 2 (17 mesi vs 9 mesi), intesa come il tempo che intercorre dalla randomizzazione alla progressione dopo la linea successiva di trattamento, che assume importanza per stabilire la giusta sequenza terapeutica da utilizzare nella paziente; infatti, nonostante il *crossover*, è evidente come una strategia che preveda da subito l'utilizzo contemporaneo di chemioterapia ed immunoterapia risulta superiore non soltanto alla sola chemioterapia, ma anche ad una strategia di sequenza che poteva essere prudenzialmente scelta nel caso descritto. Infine, dall'analisi combinata dei tre studi che hanno confrontato nei pazienti con NSCLC la chemioterapia *standard* verso la stessa chemioterapia con l'aggiunta di pembrolizumab (KN 0-21, KN 189, KN 407), emerge come la combinazione sia stata più efficace della sola chemioterapia (19 mesi vs 11 mesi) in termini di OS anche nei pazienti con PD-L1 < 1 nei quali la superiorità della sola immunoterapia rispetto alla chemioterapia non è stata dimostrata. Questa evidenza nei pazienti considerati meno responsivi all'immunoterapia può essere spiegata proprio sulla base del sinergismo d'azione del duplice approccio terapeutico, nel quale la chemioterapia consentirebbe un rilascio di neo-antigeni che renderebbero la neoplasia più immunogenica e quindi maggiormente responsiva all'immunoterapia. È stato infine dimostrato che l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia *standard* migliora il punteggio all'HRQoL (*Health-Related Quality of Life*) relativo alla qualità di vita dei pazienti, nonostante un più alto tasso di eventi avversi G3-G5. Attualmente, la combinazione di chemioterapia ed immunoterapia con pembrolizumab rappresenta lo *standard* di I linea nella nostra pratica clinica nei pazienti con NSCLC in IV stadio, ad eccezione dei pazienti con espressione di PD-L1 \geq 50%. Sarà importante valutare l'effetto di questo trattamento nel tempo, con un *follow-up* ancora più lungo per capire se il 15% circa dei pazienti vivi a 5 anni, che otteniamo con l'immunoterapia come singolo agente nei pazienti pretrattati, potrà essere incrementato.

Lettere consigliate

- Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, Houghton B, Kurata T, Cheng Y, Lin J, Pietanza MC, Piperdi B, Gadgeel SM. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer*. 2020;126(22):4867-77.
- Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E, Speranza G, Felip E, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff H, Peled N, Hui R, Reck M, Kurata T, Garon EB, Boyer MJ, Yang J, Pietanza MC, Rodríguez-Abreu. KEYNOTE-189: updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 15):9013-9013.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92.
- Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, Hochmair MJ, Powell S, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Wei Z, Burke T, Pietanza MC, Rodríguez-Abreu D. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):387-97.