

Outcome favorevole in paziente affetto da adenocarcinoma polmonare metastatico con basso *performance status* e PD-L1 non quantificabile, mediante utilizzo della combinazione pembrolizumab-platino-pemetrexed

Vito Longo, Michele Montrone

SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari

Negli ultimi anni, numerosi studi sono stati condotti al fine di individuare terapie da combinare con gli *immune checkpoint inhibitors* (ICIs) per incrementarne l'efficacia attraverso meccanismi di sinergismo terapeutico, quali anti-angiogenici, co-inibitori, vaccini ed anche la chemioterapia ⁽¹⁾. Riguardo all'aggiunta della chemioterapia agli ICIs sono state testate diverse schedule, nel *non small cell lung cancer* (NSCLC), tra cui nell'adenocarcinoma polmonare avanzato, la combinazione di atezolizumab con carboplatino-paclitaxel e bevacizumab ⁽²⁾, oppure di atezolizumab con carboplatino e nab-paclitaxel ⁽³⁾, e ancora pemetrexed più derivato del platino e pembrolizumab ⁽⁴⁾. Quest'ultima combinazione rimborsabile in Italia da dicembre 2019 è ormai entrata diffusamente nell'attuale pratica clinica.

Il caso clinico in questione, si riferisce ad un uomo di 60 anni, fumatore (50 *pack/years*), affetto da diabete mellito di tipo 2 in fase di insulino-dipendenza e pregressa epatopatia HCV-correlata già sottoposta a terapia

antivirale eradicante. A dicembre 2019, si rilevava comparsa di dispnea ingravescente per cui il paziente veniva sottoposto a tomografia assiale computerizzata (TAC) *total body* (TB) con mezzo di contrasto (mdc), con evidenza di voluminoso processo eterologo polmonare localizzato a livello del lobo superiore destro (LSD) con infiltrazione del ramo principale dell'arteria polmonare, stenosi pre-occlusiva vena cava superiore, riduzione del calibro del bronco principale di destra (Fig.1 A,B) e, inoltre, riscontro di secondarismo del surrene sinistro.

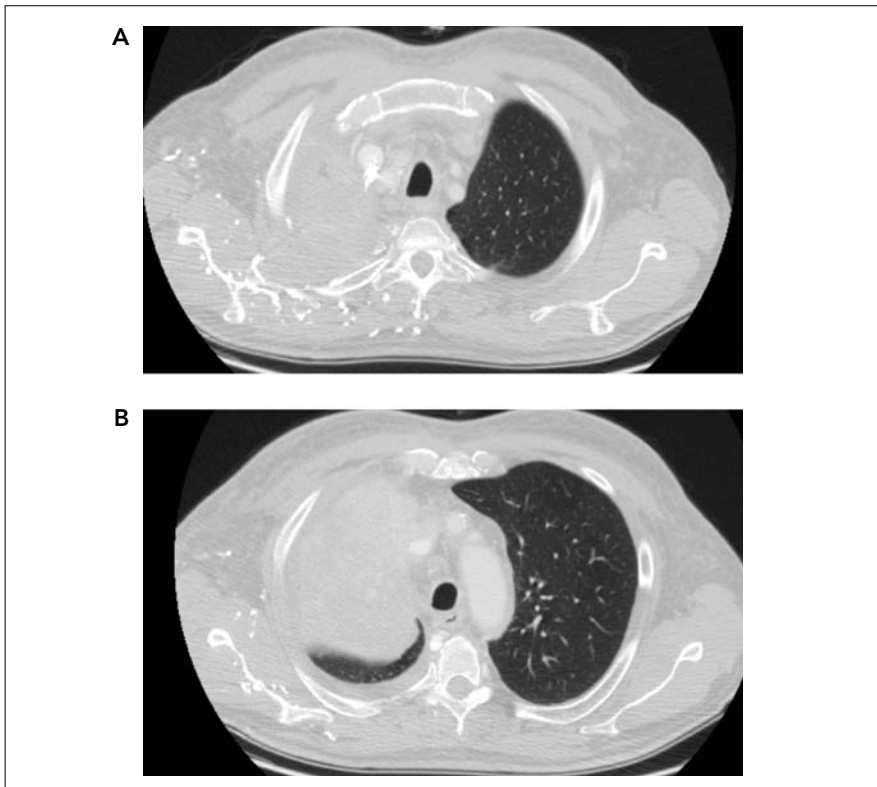


Fig. 1A,B – Sezioni assiali della TAC TB con mdc eseguita prima dell'avvio del trattamento citostatico, con evidenza di voluminoso processo eterologo polmonare localizzato a livello del LSD con infiltrazione del ramo principale dell'arteria polmonare e stenosi pre-occlusiva della vena cava superiore.

Il paziente veniva sottoposto presso altro Centro a biopsia transtoracica il cui esame istologico deponeva per adenocarcinoma polmonare; l'analisi biomolecolare deponeva per forma *non-oncogene addicted*, mentre la scarsità di materiale prelevato non rendeva possibile la determinazione dell'espressione di PD-L1.

Il paziente all'esordio risultava dispnoico in aria ambiente con un corredo sintomatologico tipico della sindrome mediastinica. Pertanto, veniva sottoposto a radioterapia a scopo palliativo, 30 Gy. Il quadro clinico del paziente si caratterizzava, oltre che per la dispnea, anche per la presenza di cachessia neoplastica ed intensa astenia, configurando quindi un *performance status* (PS) pari a 2. Tale quadro clinico, inoltre, si associava all'assunzione di steroidi legata ai sintomi respiratori del paziente.

A gennaio 2020, il paziente è giunto alla nostra osservazione. Pur in presenza di un basso PS, PD-L1 non quantificabile e assunzione di steroidi (sottoposta a *tapering* con raggiungimento del dosaggio di 10 mg/die di prednisone), si è deciso di proporre al paziente un trattamento di combinazione con carboplatino-pemetrexed e pembrolizumab.

Il trattamento è iniziato a febbraio 2020, con la somministrazione di 4 cicli e successivo mantenimento; è risultato ben tollerato, con progressivo miglioramento del quadro clinico generale. In particolare, dopo i primi 4 cicli, il miglioramento del quadro clinico è stato confermato dalla TAC TB con mdc di rivalutazione, con evidenza di una considerevole risposta parziale (Fig. 2, A,B).

In ragione della risposta, della buona tolleranza e del miglioramento clinico globale, è stata avviata una terapia di mantenimento con pemetrexed-pembrolizumab. In corso di terapia di mantenimento, il paziente ha conseguito un ulteriore miglioramento clinico con significativo impatto sulla QoL, caratterizzato anche dalla ripresa della sua attività lavorativa di guardia turistica.

Il sinergismo tra immunoterapia e chemioterapia tradizionale è stato ormai dimostrato in diversi studi clinici, in particolare nello studio di fase III KEY-NOTE-189; la combinazione tra pembrolizumab e chemioterapia a base di

platino e pemetrexed in prima linea ha portato ad un raddoppio della sopravvivenza globale mediana (OS, *overall survival*), rispetto alla sola chemioterapia (22,0 vs 10,7 mesi).

Potrebbe sembrare apparentemente controverso l'uso di questa combinazione in pazienti con basso PS. Numerose evidenze in letteratura riportano una minore percentuale di risposte con gli ICLs nei pazienti con basso PS⁽⁵⁾. Inoltre, gli studi di fase III con ICLs, così come il KEYNOTE-189, non includono nella popolazione in studio pazienti con PS = 2.

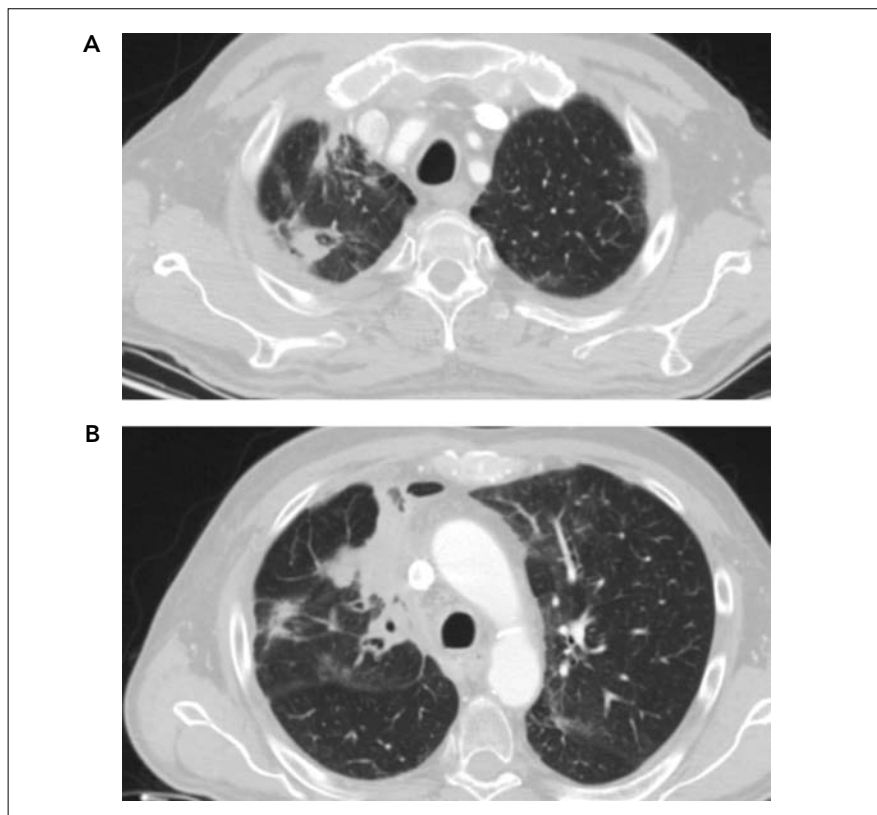


Fig. 2A, B – Sezioni assiali della TAC TB con mdc eseguita dopo 4 cicli di terapia combinata con carboplatino-pemetrexed-pembrolizumab, con evidenza di una importante risposta parziale.

Tuttavia, il basso PS andrebbe considerato principalmente come fattore prognostico e non come fattore predittivo di risposta, considerando che storicamente anche tutti gli studi comprendenti schedule di esclusiva chemioterapia hanno mostrato *outcomes* particolarmente sfavorevoli in questi pazienti. Pertanto, la presenza di un basso PS non rappresenta un criterio assoluto di esclusione del paziente dalla somministrazione di una combinazione di chemioterapia ed immunoterapia.

Attualmente, sono in corso alcuni studi di fase III atti a valutare l'immunoterapia in maniera specifica in pazienti con PS2 come lo studio IPSOS ⁽⁶⁾, che confronta atezolizumab vs monochimioterapia in pazienti con PS 2-3, e lo studio eENERGY ⁽⁷⁾, che confronta la combinazione di nivolumab ed ipilimumab vs una chemioterapia a base di carboplatino in pazienti con PS 2 o anziani; è interessante anche uno studio di fase II che sta valutando la combinazione di pembrolizumab e chemioterapia in pazienti esclusivamente con PS 2 ⁽⁸⁾.

Un altro aspetto apparentemente controverso di questo caso clinico riguarda la presenza di un PD-L1 non quantificabile; in realtà circa il 6% dei pazienti partecipanti al KEYNOTE-189 presentava un PD-L1 non quantificabile, ma questi ultimi sono stati comunque inclusi nell'analisi globale di sopravvivenza. Inoltre, anche se non esiste un'analisi *ad hoc* per questa specifica categoria di pazienti, l'efficacia della combinazione nel sottogruppo di pazienti con PD-L1 negativo, seppur in maniera indiretta, garantisce la validità della combinazione di pembrolizumab con platino-pemetrexed anche in pazienti con PD-L1 non quantificabile.

Sempre riguardo al basso PS del paziente oggetto di questo caso clinico, è interessante notare come oltre la metà dei pazienti arruolati nel KEYNOTE-189 abbia ricevuto un trattamento con carboplatino anziché cisplatino; in particolare, l'analisi per sottogruppi non ha riscontrato significative differenze di *outcome*, sia in termini di *progression-free survival* (PFS) ed *overall survival* (OS) sia di tasso di risposte, attribuendo quindi un'efficacia paragonabile delle due schedule con profili di tossicità e maneggevolezza differenti.

Un'ulteriore possibile criticità di questo caso clinico è legata all'assunzione da parte del paziente di steroidi, assunzione correlata alla sua neoplasia che, come noto da varie analisi tra cui quella di Ricciuti *et al.*, rappresenta un fattore predittivo di scarsa risposta all'immunoterapia, differentemente dall'assunzione di steroidi non correlata al tumore ⁽⁹⁾; tuttavia, questi sono dati ottenuti quasi esclusivamente da casistiche di pazienti trattati con ICIs in monoterapia, mentre non conosciamo ad oggi il reale impatto degli steroidi nei pazienti che ricevono combinazioni di ICIs con chemioterapia. Inoltre, alla stessa stregua del *performance status*, anche l'utilizzo degli steroidi va principalmente considerato come fattore prognostico e non come fattore predittivo di risposta per cui l'utilizzo degli steroidi non eccedenti i 10 mg/die di prednisone o dosaggio equivalente, non va considerato come controindicazione all'aggiunta del pembrolizumab alla combinazione di platino-pemetrexed.

Il caso clinico illustrato, dimostra come la combinazione di pembrolizumab con platino-pemetrexed possa risultare maneggevole e quindi utilizzabile per una vasta gamma di pazienti, compresi i pazienti con un basso *performance status*, nei quali il miglioramento clinico legato all'efficacia del trattamento può tradursi in un miglioramento della qualità della vita (QoL). Considerazione, quest'ultima, in accordo con quanto emerso da una recente analisi della QoL di Garassino *et al.*, relativa all'uso della combinazione di pembrolizumab con platino-pemetrexed ⁽¹⁰⁾. L'aggiunta di pembrolizumab risulta associarsi ad un miglioramento del dolore, della dispnea e ad una riduzione della perdita di appetito; inoltre, in maniera paradossale, anche ad una riduzione della *fatigue*, verosimilmente perché seppur la *fatigue* possa rappresentare un effetto avverso legato all'aggiunta di pembrolizumab, il guadagno in termini di efficacia può tradursi in una riduzione della *fatigue* correlata al tumore di maggior entità, rispetto a quella indotta dalla somministrazione del farmaco stesso.

Bibliografia

- 1 Longo V, Brunetti O, Azzariti A, Galetta D, Nardulli P, Leonetti F, Silvestris N. Strategies to improve cancer immune checkpoint inhibitors efficacy, other than Abscopal effect: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):539.
- 2 Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Lee A, Coleman S, Deng Y, Kowanetz M, Shankar G, Lin W, Socinski MA; IMpower150 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):387-401.
- 3 West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, Kopp HG, Daniel D, McCune S, Mekhail T, Zer A, Reinmuth N, Sadiq A, Sandler A, Lin W, Ochi Lohmann T, Archer V, Wang L, Kowanetz M, Cappuzzo F. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924-37.
- 4 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.
- 5 Middleton G, Brock K, Savage J, Mant R, Summers Y, Connibear J, Shah R, Ottensmeier C, Shaw P, Lee SM, Popat S, Barrie C, Barone G, Billingham L. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):895-904.
- 6 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03191786. A Study of Atezolizumab Compared With a Single-Agent Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuited For Platinum-Doublet Chemotherapy (IPSOS).
- 7 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03351361. Nivolumab and Ipilimumab Versus Chemotherapy in First Line Treatment in PS 2 or Elderly in Advanced NSCLC Patients (ENERGY).
- 8 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02581943. Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer.
- 9 Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1927-34.
- 10 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.