

Terapia di combinazione di pembrolizumab e chemioterapia in I linea per il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico: conferme dalla pratica *real-world*

Anna Maria Carta

UO Oncologia Medica Ospedale "A. Businco", Cagliari

Introduzione

Negli ultimi anni grazie all'avvento dell'immunoterapia si è assistito ad una profonda modifica degli *standard* di cura per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule metastatico (NSCLC).

L'immunoterapia, dopo aver rivoluzionato già da qualche tempo l'approccio al trattamento di seconda linea nei pazienti affetti da NSCLC, è diventata uno *standard* per il trattamento di prima linea in quei pazienti che presentavano un'espressione di PD-L1 >50%, dove pembrolizumab si è dimostrato capace di migliorare la sopravvivenza globale (OS, *overall survival*) rispetto alle doppiette a base di sali di platino ⁽¹⁾.

Una quota significativa di pazienti, tuttavia, rimaneva esclusa dal trarre vantaggio da questa nuova opzione terapeutica e negli ultimi anni la ricerca clinica si è quindi concentrata da un lato nel cercare di migliorare la capacità di selezionare i pazienti che potessero beneficiare maggiormente di questa opzione, dall'altro nel cercare delle strategie di combinazione che

potessero rendere maggiormente sensibile all'immunoterapia quella quota di tumori con caratteristiche di minore sensibilità.

In tale ottica si è ormai dimostrato chiaramente il sinergismo tra immunoterapia e trattamenti oncologici *standard* come la chemioterapia e la radioterapia che, attraverso molteplici meccanismi, sono in grado di amplificare la risposta all'immunoterapia.

Nell'ultimo anno la platea di pazienti che può ricevere nella pratica clinica immunoterapia in prima linea si è ulteriormente allargata grazie ai risultati degli studi che hanno sancito la superiorità di pembrolizumab in associazione a chemioterapia con doppietta a base di sali di platino + pemetrexed per il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non squamosa con espressione di PD-L1 < 50% in assenza di mutazioni *driver* di EGFR e ALK ^(2,3). Questo ci ha dato l'opportunità di utilizzare un regime sicuramente efficace, ma gravato da una tossicità superiore rispetto alla monoterapia con pembrolizumab, nella popolazione *real world*.

Caso clinico

Proprio in riferimento alla possibilità di valutare la trasferibilità nella pratica clinica dei risultati del *trial* KEYNOTE (KN)-189, presentiamo il caso clinico di un paziente seguito presso il nostro *Day Hospital*, focalizzandoci da un lato sulla tollerabilità e l'efficacia del trattamento di combinazione chemio-immunoterapico, dall'altro sulla sua integrazione con gli ulteriori trattamenti oncologici ai quali il paziente è stato sottoposto, in particolare per quel che concerne la radioterapia.

Il nostro caso clinico è relativo ad un paziente di sesso maschile di 77 anni, pensionato, non fumatore, in buone condizioni generali prima della diagnosi oncologica e che presentava un'anamnesi patologica remota di modesto rilievo. Il paziente era affetto da ipertensione arteriosa in trattamento medico con buon compenso, da un'ipertrofia prostatica benigna e da pregressi episodi di litiasi renale.

La storia oncologica del nostro paziente esordisce a settembre 2019 con la comparsa di algie in sede dorso-lombare. Per il persistere della sintomato-

logia, il paziente viene valutato in ambito urologico nell'ipotesi di una recidiva di urolitiasi a destra. Vengono prescritti un'ecografia dell'addome e una successiva TC dell'addome con mdc con riscontro di sospetti secondarismi a carico del rachide dorsale (in particolare, a carico dei somi D8-D9). A gennaio 2020 è stata eseguita, a completamento, una TC del rachide dorsale con conferma di plurimi secondarismi ossei a carico di D8, D9 e D10 e dell'arco posteriore di VIII e IX costa destra. A febbraio 2020 il paziente viene quindi sottoposto a una TC *total body* con mdc, che documenta una lesione eteroproduttiva a carico del lobo inferiore del polmone destro di circa 4 cm; si evidenziano, inoltre, multiple adenopatie di circa 2 cm in sede ilare omolaterale, una voluminosa lesione secondaria a carico della parete toracica destra coinvolgente VIII, IX costa e l'emisoma destro di D8 e D9. Confermate le plurime lesioni osteolitiche al rachide dorso-lombare (Fig.1).



Fig. 1 – Quadro radiologico basale.

Nello stesso mese il paziente giunge alla nostra attenzione: lamenta modesta tosse ed importanti algie dorsali che condizionano un *performance status* (PS) di 1/2.

Valutata l'iconografia con i colleghi radiologi, viene data indicazione a biopsia percutanea TC-guidata della grossolana lesione coinvolgente gli archi posteriori della VIII e IX costa destra, al fine di procedere ad una tipizzazione istologica di malattia. La biopsia consente di porre diagnosi di adenocarcinoma a primitività polmonare, con negatività per mutazioni di EGFR, ALK, ROS-1 e BRAF. Viene inoltre eseguita un'immunoistochimica per PD-L1 che documenta un TPS < 1%. Viene completata la stadiazione con una scintigrafia ossea *total body* e una RMN con mdc del rachide e del bacino, che confermano l'esteso coinvolgimento secondario scheletrico a carico di plurimi metameri vertebrali e al bacino.

Il paziente viene avviato presso il nostro Ospedale alla valutazione fisiatrica, di terapia antalgica e radioterapica per la valutazione funzionale e la palliazione delle algie correlate ai multipli secondarismi scheletrici. Viene intrapresa terapia antalgica con oppiacei e prescritto l'utilizzo di busto ortopedico, con miglioramento della sintomatologia algica e parziale miglioramento del PS ⁽¹⁾. Viene inoltre data indicazione a radioterapia a scopo antalgico su localizzazioni a carico di D8-D9 e VIII e IX costa destra, che viene eseguita a marzo 2020 per una dose di 20 Gy in 5 frazioni.

Al termine del suddetto trattamento radiante, il paziente torna alla nostra osservazione: tenuto conto dell'assenza di mutazioni *driver* e dell'espressione di PD-L1 < 1%, si propone trattamento di I linea con carboplatino + pemetrexed + pembrolizumab Q21. Contestualmente il paziente, previa ortopantomografia e visita di chirurgia maxillo-facciale che escludono la presenza di foci dentari, intraprende anche trattamento con bisfosfonati.

Da marzo a maggio 2020 il paziente esegue 4 cicli di chemioterapia di I linea secondo schedula suddetta. Il trattamento è stato ben tollerato e si è assistito ad un progressivo miglioramento della modesta tosse e della sintomatologia algica, che ci ha consentito di ridurre progressivamente il dosaggio della terapia con oppiacei, con conseguente miglioramento del PS

che è diventato di 0. A maggio 2020, al termine del quarto ciclo, il paziente viene sottoposto a ri-stadiazione di malattia con una TC *total body* con mdc che documenta una netta riduzione della lesione a carico della parete toracica destra; riduzione della nota lesione eteroproduttiva polmonare ilare destra e dei multipli secondarismi linfonodali in sede toracica; si registra, inoltre, un'evoluzione in senso osteo-addensante dei noti secondarismi a carico del rachide, dello scheletro costale e del bacino (Fig.2). Il paziente è stato pertanto avviato a terapia di mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab, che è tutt'oggi in corso.

Discussione

Il caso del nostro paziente ci ha posto di fronte ad alcuni degli snodi decisionali che affrontiamo nel traslare i risultati degli studi clinici in una popo-

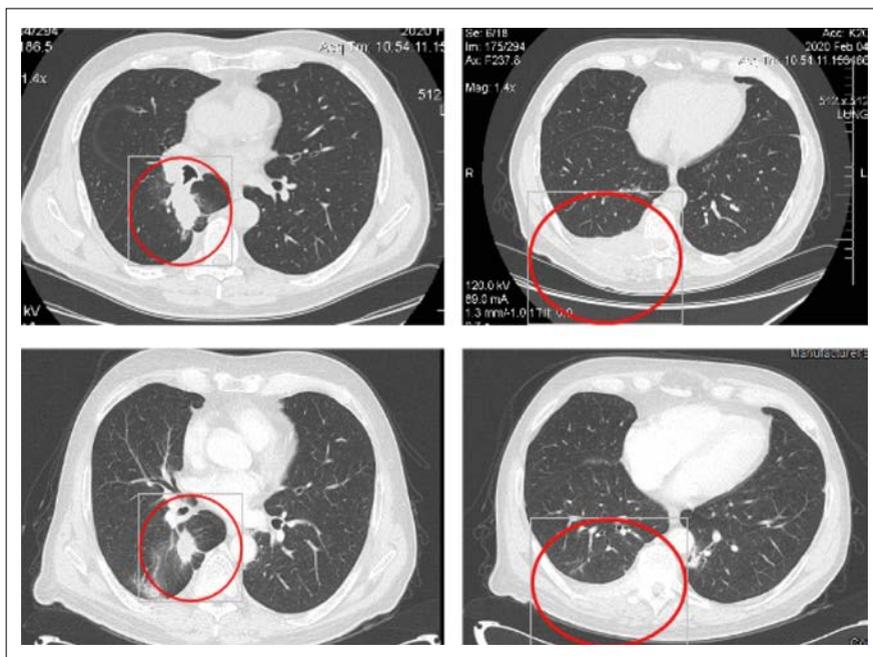


Fig. 2 – (in alto) PRE trattamento; (in basso) dopo i primi 4 cicli di terapia di I linea.

lazione di pazienti certamente non sempre selezionata.

La prima problematica che ci siamo posti è se in un paziente anziano (77 anni), con un PS all'esordio subottimale (1/2), un trattamento di prima linea con una doppietta a base di sali di platino + pemetrexed + pembrolizumab potesse creare problematiche di tollerabilità e/o di minore efficacia.

Per quel che concerne l'età, cercando conferme nello studio registrativo KN-189, possiamo osservare come nell'analisi per sottogruppi i pazienti venivano stratificati in relazione ad un'età inferiore o superiore ai 65 anni.

In effetti, anche se nella pratica clinica siamo più portati ad identificare un paziente anziano quando ha un'età superiore ai 75 anni, possiamo osservare come nello studio oltre la metà dei pazienti arruolati avesse un'età superiore ai 65 anni ed erano stati inclusi pazienti con un'età fino agli 84 anni. Lo studio ha dimostrato una superiorità in termini di OS del braccio di combinazione rispetto alla sola chemioterapia in tutti i sottogruppi indipendentemente dall'età ⁽³⁾.

Nello studio KN-189 non è stata fatta un'analisi che valutasse la *safety* in relazione all'età. Relativamente al solo pembrolizumab, abbiamo invece i dati che ci derivano dall'analisi aggregata dei *trials* KEYNOTE-010, 024 e 042 che ci dimostrano come il profilo di sicurezza del farmaco sia sovrapponibile nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto alla popolazione globale (4).

Per quel che concerne il PS, i criteri di arruolamento dei pazienti per lo studio KN-189 escludevano pazienti con PS ≥ 2 .

Nella pratica clinica, spesso l'oncologo è portato a fare una distinzione tra quei pazienti che si presentano al *baseline* con un PS subottimale, in relazione a condizioni preesistenti legate alle comorbidità e per i quali ci aspettiamo una scarsa possibilità di miglioramento del PS, sottoponendo il paziente al trattamento oncologico, da quei pazienti in cui invece il PS subottimale è condizionato dai sintomi legati alla patologia oncologica e per i quali possiamo attenderci un recupero offrendo al paziente il miglior trattamento oncologico in termini di efficacia. Partendo da questo presupposto è ragionevole pensare di attuare tutti i provvedimenti terapeutici finalizzati al contenimento/miglioramento dei sintomi, al fine di mettere il

paziente nelle condizioni di affrontare un trattamento oncologico che, seppur impegnativo e gravato da possibili effetti collaterali, sia quello da cui ci si possa aspettare il miglior esito di malattia. Il vantaggio che può derivare dall'aggiunta del pembrolizumab alla chemioterapia, in termini di miglioramento della qualità di vita, è stato confermato nello studio KN-189 anche dall'analisi pre-pianificata che ha valutato i *patient-reported outcomes* (PROs), dimostrando come nel braccio sperimentale il controllo dei sintomi legati alla patologia oncologica si mantenesse significativamente più a lungo rispetto al braccio che riceveva la sola chemioterapia ⁽⁵⁾.

Le altre caratteristiche del nostro paziente su cui abbiamo riflettuto prima di fare la nostra scelta erano relative al fatto che fosse un non fumatore e all'espressione di PD-L1 < 1%, che rappresentano storicamente fattori di minor risposta con la mono-immunoterapia.

In realtà, l'analisi per sottogruppi dello studio KN-189 ci dimostra come tutti i pazienti, indipendentemente dall'abitudine tabagica, beneficiano dell'associazione tra chemioterapia e pembrolizumab rispetto alla sola chemioterapia e che questo beneficio sia addirittura superiore nel gruppo di pazienti che non hanno mai fumato ⁽³⁾.

L'aggiornamento dei dati del KN-189 ha confermato che l'associazione di pembrolizumab alla chemioterapia di prima linea risultata superiore alla sola chemioterapia in termini di OS in tutti i sottogruppi, indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1 (TPS > 50%, TPS 1-49% e TPS < 1%). Rispetto alla prima pubblicazione, il dato aggiornato ha però dimostrato la superiorità del regime sperimentale anche in termini di *progression-free survival* (PFS) anche nel sottogruppo di pazienti con TPS < 1%. Nel lavoro pubblicato nel 2018 da Gandhi *et al.*, infatti, nel sottogruppo di pazienti con TPS < 1%, si registrava, per la PFS, una superiorità del regime di combinazione con un *hazard ratio* (HR) di 0,75 con un intervallo di confidenza al 95% che incrociava l'unità (IC 95%: 0,53-1,05). Nel dato aggiornato con un *follow-up* più maturo, si è registrato anche in questo gruppo di pazienti un miglioramento dell'*hazard ratio* che è stato di 0,64 e un intervallo di confidenza interamente al di sotto dell'unità (IC 95%: 0,47-0,89) ⁽⁶⁾.

Ultimo snodo decisionale è rappresentato dal fatto che il paziente avesse ricevuto una radioterapia palliativa sulle coste immediatamente prima dell'avvio del trattamento di chemio-immunoterapia. Nello studio KN-189 erano stati esclusi dall'arruolamento i pazienti che avevano ricevuto una dose superiore a 30 Gy sul polmone nei 6 mesi precedenti per un aumentato rischio di polmoniti ⁽³⁾. Sebbene il nostro paziente avesse ricevuto un trattamento su una lesione a carico della parete toracica e per una dose complessiva di 20 Gy, ci siamo chiesti se una tempistica così ravvicinata tra fine della radioterapia e inizio del trattamento oncologico potesse in qualche modo impattare negativamente sulla sua tollerabilità e sull'esito del trattamento. Abbiamo ragionato sui dati in letteratura relativi all'associazione tra radioterapia e immunoterapia. Dal punto di vista della tempistica rispetto all'esito del trattamento vi sono ormai moltissimi dati che dimostrano chiaramente il sinergismo tra radioterapia stereotassica e immunoterapia e che ci dimostrano che questo è tanto più elevato quanto più è precoce l'inizio del trattamento immunoterapico rispetto al termine della radioterapia. Fin dal 2014 gli studi preclinici condotti su cavie hanno chiaramente dimostrato come si registrasse una maggiore efficacia antitumorale quando un farmaco anti-PD-L1 era somministrato fin dall'inizio del trattamento radioterapico, rispetto a quando l'immunoterapia veniva somministrata a maggior distanza di tempo dal termine della radioterapia ⁽⁷⁾.

Nel 2019, è stato pubblicato su *JAMA* il risultato dello studio multicentrico, randomizzato di fase II, Pembro-RT che andava proprio ad indagare il possibile sinergismo tra radioterapia e pembrolizumab in pazienti affetti da NSCLC. Un primo gruppo di pazienti riceveva solo immunoterapia con pembrolizumab, mentre il gruppo sperimentale riceveva radioterapia stereotassica (SRT) (3 sedute da 8 Gy) su una singola delle localizzazioni di malattia e, a seguire, entro 7 giorni del termine della SRT, terapia con pembrolizumab. Analizzando gli *outcomes* di efficacia, il trattamento sperimentale è stato in grado di raddoppiare le risposte obiettive (ORR) [18% nel braccio di controllo e 36% nel braccio sperimentale ($p=0,07$)], sebbene lo studio fosse stato disegnato ipotizzando di osservare un miglioramen-

to nella proporzione di risposte obiettive a 12 settimane dal 20% nel braccio di controllo al 50% nel braccio sperimentale e sia quindi da considerare formalmente negativo.

Per quel che concerne PFS e OS, si osserva un *trend* a favore del braccio sperimentale, ma per entrambi non è stata raggiunta la significatività statistica. Interessante notare come le analisi di sottogruppo, sia per la PFS che per l'OS, suggeriscono un maggiore beneficio dalla combinazione nei casi negativi per espressione di PD-L1. La sequenza ravvicinata di radioterapia e pembrolizumab nel braccio sperimentale non si è tradotta in un significativo incremento delle tossicità rispetto al braccio di controllo ⁽⁸⁾.

Conclusioni

Il caso clinico del nostro paziente è una conferma del fatto che oggi abbiamo a disposizione per i nostri pazienti un'opzione terapeutica rappresentata dall'associazione tra pembrolizumab e chemioterapia, che si dimostra efficace e percorribile nella pratica clinica.

Bibliografia

- 1 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangelwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
- 2 Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Ge Y, Raftopoulos H, Gandhi L; KEYNOTE-021 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11):1497-508.
- 3 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.

- 4 Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G Jr, Reck M, Wu YL, Brahmer JR, Felip E, Sawada T, Noguchi K, Han SR, Piperdi B, Kush DA, Lopes G. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer*. 2019;135:188-95.
- 5 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
- 6 Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, Hui R, Hochmair MJ, Clingan P, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Garon EB, Novello S, Rubio-Viqueira B, Boyer M, Kurata T, Gray JE, Yang J, Bas T, Pietanza MC, Garassino MC. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-17.
- 7 Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, Stratford IJ, Poon E, Morrow M, Stewart R, Jones H, Wilkinson RW, Honeychurch J, Illidge TM. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res*. 2014;74(19):5458-68.
- 8 Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, van der Noort V, de Vries JF, Aerts JGJV, Dumoulin DW, Bahce I, Niemeijer AN, de Langen AJ, Monkhorst K, Baas P. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1276-82.