

il paziente che possa beneficiare delle opportune nuove terapie: la corretta identificazione del *pattern* infiammatorio di ciascun paziente è basilare per il successo terapeutico e per evitare lo sperpero di risorse.

Il terzo articolo pubblicato nel 2018 non è un *trial* o una *review*, ma l'esposizione del pensiero di un gruppo di esperti in ambito di malattie infiammatorie croniche delle vie aeree in relazione alla loro definizione e classificazione, con particolare riguardo all'asma³. Alla luce della grande eterogeneità fisiopatologica che negli ultimi anni è stata evidenziata nei pazienti asmatici, gli Autori propongono di superare il concetto che il termine asma si riferisca ad una condizione patologica ben definita ed univoca e di riferirla invece al corredo dei sintomi scaturito da differenti *pathway* di danno a livello delle vie aeree. Infatti i mediatori e le cellule immunitarie, target di danno, sono molto eterogenei e non sarebbero da considerare sotto un unico "ombrello patologico", quanto piuttosto responsabili della medesima sintomatologia clinica caratterizzata da dispnea, respiro sibilante, oppressione toracica, tosse e limitazione del flusso aereo espiratorio. Gli approcci a categorizzare i soggetti in base alla dicotomica presenza o assenza di una patologia fanno perdere il carattere dinamico che essa ha durante la

sua storia naturale e ne limitano anche l'approccio clinico-terapeutico come fossero dei "silos". Gli Autori evidenziano infatti come, nonostante l'incremento della spesa del trattamento per l'asma, ci sia stato poco impatto sugli *outcome* clinici. Per impattare sulla vita delle persone è necessario infatti eseguire indagini approfondite, individuare i meccanismi patologici in atto nel singolo paziente per poter scegliere al meglio la terapia farmacologica da somministrare. Le proposte degli Autori hanno ambizioni elevate con un intrinseco impatto sull'attuale "forma mentis" clinica molto significativo e di non semplice concretizzazione. Certamente, gli argomenti presentati, supportati da attente analisi della letteratura e delle evidenze, sono da prendere in considerazione per attenta e critica riflessione.

Bibliografia

- 1 Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. *Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD*. N Engl J Med 2018;378:1671-80.
- 2 Barnes PJ. *Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Nat Rev Immunol 2018;18:454-66.
- 3 Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. *After asthma: redefining airways diseases*. Lancet 2018;391:350-400.

Oncologia Toracica

In questa breve revisione parlerò di 3 studi, pubblicati nel 2018, che sono destinati a modificare alcune strategie nel trattamento di I linea del NSCLC (*Non-Small-Cell Lung Cancer*). Le scoperte scientifiche degli ultimi 10-15 anni hanno individuato terapie personalizzate, diverse dalla chemioterapia, per molti sottotipi di carcinoma polmonare: quelli mutati per EGFR, ALK e ROS1, trattati con farmaci a bersaglio molecolare, e quelli con un'espressione di PD-L1 > 50%, trattati con l'immunoterapia. Nonostante la chemioterapia rimanesse l'unica opzione in circa la metà dei casi di NSCLC, sembrava destinata ad essere progressivamente soppiantata da farmaci meno aggressivi e più rispettosi della qualità della vita dei pazienti.

Lo studio pubblicato da Leena Gandhi e coll. sul *New England Journal of Medicine*¹ ha segnato in un certo senso un'inversione di tendenza in questo processo. Il *Keynote-189* è un RCT (*Randomized Controlled Trial*) condotto su 616 pazienti affetti da NSCLC non squamoso (IV stadio) trattati con 4 cicli di chemioterapia con cisplatino (o carboplatino) e pemetrexed, cui seguiva una terapia di mantenimento con pemetrexed

ogni 3 settimane + pembrolizumab o placebo (ogni 3 settimane, fino a 35 cicli). Veniva effettuata una stratificazione per espressione del PD-L1 (> 1% vs < 1%), utilizzo di cis- o carboplatino e storia di fumo; i *primary endpoint* erano la sopravvivenza complessiva (OS) e quella libera da malattia (PFS). La OS a 12 mesi era 69,2% nel gruppo del pembrolizumab rispetto a 49,4% nel gruppo del placebo (HR 0,49, IC 0,38-0,64). La mediana di OS non veniva raggiunta nel gruppo del pembrolizumab, mentre era 11,3 mesi nei pazienti trattati con placebo. La PFS a 12 mesi era 34,1% vs 17,3%; la PFS mediana era 8,8 mesi vs 4,9 (HR 0,52, p < 0,001). L'aggiunta di pembrolizumab si dimostrava vantaggiosa in tutti i sottogruppi, incluso quello dei pazienti con espressione di PD-L1 < 1% (HR = 0,59, IC 95% 0,38-0,92); sebbene all'aumentare dell'espressione di PD-L1 si osservasse un progressivo incremento dell'efficacia del trattamento combinato.

Per quanto riguarda gli effetti avversi, il braccio del trattamento combinato presentava una maggiore percentuale di effetti avversi, ma non c'era interferenza tra quelli della chemioterapia e quelli dell'immunoterapia, ad eccezione dei casi di



Stefania Greco

UO Pneumologia Oncologica,
Azienda Ospedaliera San Camillo-
Forlanini, Roma



Stefania Greco
stgreco@scamilloforlanini.rm.it

danno renale acuto, che si osservavano nel 5,2% nel gruppo del pembrolizumab e nello 0,5% nel gruppo del placebo. Si verificavano 3 decessi da polmonite immuno-mediata nei pazienti trattati con la combinazione chemio-immunoterapia.

L'osservazione che la terapia combinata (chemio + immuno) avesse una maggiore efficacia rispetto alla chemioterapia standard, soprattutto in presenza di un'elevata espressione di PD-L1, ha posto il problema di quale dovrebbe essere l'approccio terapeutico di I linea in questo sottogruppo di pazienti (PD-L1 > 50%), attualmente trattati con il solo pembrolizumab. Bria e coll. hanno tentato di dare una risposta a questa domanda con una meta-analisi pubblicata su *Seminars in Oncology*². Lo studio confrontava la OS come *endpoint* primario, la PFS e l'ORR (tasso di risposta obiettiva) come *endpoint* secondari, tra i RCT che analizzavano l'efficacia del pembrolizumab, somministrato in monoterapia oppure in associazione (rispetto alla chemioterapia standard). La revisione sistematica della letteratura e degli *abstract* presentati nei principali congressi oncologici identificava quattro RCT: due analizzavano l'efficacia della monoterapia (*Keynote-024* e *Keynote-042*) e due della terapia combinata (*Keynote-189* e *Keynote-407*). L'HR cumulativo non mostrava una significativa differenza in OS della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia. Era presente, però, un significativo beneficio in termini di risposta, testimoniato da valori di HR cumulativo per ORR e PFS significativamente inferiori nei pazienti sottoposti alla terapia di combinazione. Malgrado il piccolo numero di RCT inclusi nella meta-analisi, i risultati sembrano suggerire che, in presenza di un paziente con NSCLC che esprime il PD-L1 > 50% delle cellule neoplastiche, la terapia di combinazione debba essere preferita quando è richiesta una rapida riduzione delle dimensioni del tumore in un paziente in buone condizioni generali, mentre la monoterapia con pembrolizumab possa rappresentare il trattamento "standard". In conclusione, la scelta andrà orientata sulle caratteristiche del paziente e della malattia, dopo un'attenta considerazione del differente tipo di efficacia e del diverso profilo di tossicità delle due opzioni terapeutiche.

Il terzo studio che ho scelto, il FLAURA, è un RCT che potrebbe modificare radicalmente la gestione dei pazienti con NSCLC e mutazione "sensibilizzante" del gene per l'EGFR. È ormai assodato che gli inibitori delle tirosin-chinasi dell'EGFR (EGFR-TKI) aumentano di circa il doppio la PFS di questi pazienti rispetto alla chemioterapia (11 vs 5,6 mesi). Successivamente interviene una

resistenza al farmaco che, nella metà dei casi, è dovuta allo stesso meccanismo: la sostituzione di una treonina con una metionina in posizione 790 (T790M). L'osimertinib è un EGFR-TKI di terza generazione che riesce a legarsi in maniera irreversibile alla molecola anche in presenza della mutazione T790M ed è stato finora utilizzato in seconda linea, cioè dopo la comparsa della mutazione di resistenza. Lo studio FLAURA randomizzava 556 pazienti con NSCLC EGFR-mutato ad assumere in I linea un EGFR-TKI di I generazione oppure osimertinib. La PFS mediana risultava essere circa doppia nel gruppo sperimentale (18,9 vs 10,2 mesi, HR 0,46, IC 95% 0,37-0,57, p < 0,001) e così la durata mediana della risposta radiologica (17,2 vs 8,5 mesi). Sebbene i dati sulla sopravvivenza complessiva fossero immaturi al momento della pubblicazione dello studio, a 18 mesi era vivo l'83% dei pazienti in terapia con osimertinib vs il 71% di quelli nel braccio di controllo (HR 0,63 IC 95% 0,45-0,88). Il profilo di tossicità era simile nei due gruppi, con una maggiore frequenza degli eventi gravi nel gruppo di controllo.

Quando compare progressione di malattia in corso di EGFR-TKI, la ricerca della T790M presenta diverse difficoltà: le condizioni generali possono precludere l'esecuzione della re-biopsia oppure le sedi della progressione possono essere difficilmente accessibili o, ancora, il prelievo può non essere sufficiente per l'analisi molecolare. Per queste ragioni si ricorre spesso alla biopsia liquida che però è ancora gravata da una bassa sensibilità. La somministrazione di osimertinib in I linea potrebbe aggirare tutte queste difficoltà e agire anche nei casi di comparsa precoce di T790M, responsabili del fallimento degli EGFR-TKI a pochi mesi dall'inizio della terapia. Lo studio FLAURA lascia però alcuni interrogativi, tra cui il fatto che non vengano forniti i dati definitivi sulla sopravvivenza e che non siano ancora chiari i meccanismi di resistenza all'osimertinib e la loro influenza sulla OS dei pazienti trattati con questo farmaco in prima linea.

Bibliografia

- 1 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. *Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2018;378:2078-92.
- 2 Pilotto S, Carbone L, Rossi A, et al. *Avoiding chemotherapy for advanced nononcogene addicted NSCLC overexpressing PD-L1: rule or option?* Semin Oncol 2018;45:176-80.
- 3 Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al.; FLAURA Investigators. *Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2018;378:113-25.