

Serie "Diagnosi e trattamento del carcinoma polmonare nell'era della terapia personalizzata" a cura di *Ciro Battiloro*

Novità nel trattamento delle neoplasie pleuro-polmonari avanzate

Innovation in the treatment of advanced pleuro-pulmonary cancers

Ciro Battiloro, Valeria De Marino, Rosa Cantile, Antonietta Letizia, Luigi Della Gravara, Danilo Rocco

UOC di Pneumologia-Oncologica, Azienda Ospedaliera dei Colli – Monaldi, Napoli

Riassunto

A livello globale, l'insieme delle neoplasie pleuro-polmonari è responsabile di circa 1,3-1,8 milioni di nuove diagnosi e di circa 1,2-1,5 milioni di morti ogni anno; di queste, circa l'85% sono attribuibili al cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC), il 15% circa al cancro polmonare a piccole cellule (SCLC) e l'1% circa al mesotelioma pleurico maligno (MPM). Almeno dal 2018, le maggiori novità per quanto concerne le terapie delle neoplasie pleuro-polmonari avanzate sono rappresentate dalle *combination therapies* (associazioni di *immuno-checkpoint*, ICI, ad altri agenti immunoterapici e/o a regimi chemioterapici standard) e per impatto regolatorio e per risultati raggiunti.

Parole chiave: cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC), cancro polmonare a piccole cellule (SCLC), mesotelioma pleurico maligno (MPM), associazioni di immuno-checkpoint (ICIs), terapie di combinazione

Summary

Every year, pleural and lung cancers account for approximately 1.3-1.8 million new cases and approximately 1.2-1.5 million deaths worldwide; NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) is responsible for roughly 85% of these, while SCLC (Small Cell Lung Cancer) is responsible for roughly 15% of these and MPM (Malignant Pleural Mesothelioma) is responsible for roughly 1% of these. Since 2018, combination therapies (i.e. the association of ICIs plus other ICIs and/or standard of care chemotherapy regimens) represent the greatest advancements in terms of pleural and lung cancer treatments, thanks to their impact on regulatory approvals and to the results granted.

Key words: non small cell lung cancer (NSCLC), small cell lung cancer (SCLC), malignant pleural mesothelioma (MPM), association of ICIs (ICIs), combination therapies

I numeri e il peso delle neoplasie pleuro-polmonari

Secondo le più recenti indagini epidemiologiche, a livello globale, l'insieme delle neoplasie pleuro-polmonari è responsabile di circa 1,3-1,8 milioni di nuove diagnosi e di circa 1,2-1,5 milioni di morti ogni anno; di queste, circa l'85% sono attribuibili al cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC), il 15% circa al cancro polmonare a piccole cellule (SCLC) e l'1% circa al mesotelioma pleurico maligno (MPM)^{1,2}. In aggiunta, è importante sottolineare come le neoplasie pleuro-polmonari rappresentino alcune delle patologie con il più elevato *burden of disease* (carico di malattia) in termini socio-sanitario-economici³.

Ricevuto il 6-10-2021
Accettato l'8-10-2021

Corrispondenza

Ciro Battiloro
UOC di Pneumologia-Oncologica
Azienda Ospedaliera dei Colli – Monaldi
via L. Bianchi snc, 80131 Napoli
ciro.battiloro@tin.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Battiloro C, De Marino V, Cantile R, et al. Novità nel trattamento delle neoplasie pleuro-polmonari avanzate. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:150-153. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A073>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Tuttavia, è interessante rilevare come a fare da contraltare a questi dati vi sia un sempre crescente interesse scientifico nei confronti del trattamento di queste patologie, accompagnato da un esponenziale incremento delle molecole approvate a partire dal 2000 in poi ^{4,5}.

Panoramica sulle novità nel trattamento delle neoplasie pleuro-polmonari avanzate

Indubbiamente, l'anno della svolta per il trattamento delle neoplasie pleuro-polmonari avanzate è stato il 2015, anno in cui l'FDA (USA Food and Drug Administration) ha approvato il nivolumab per il trattamento di seconda linea del NSCLC avanzato, progredito dopo una prima linea a base di platino ⁶. Il nivolumab appartiene alla classe degli inibitori di *immuno-checkpoint* (ICIs), nello specifico agli inibitori del *checkpoint* PD-1/PD-L1, che agiscono bloccando uno degli assi sfruttati dalle cellule tumorali per evadere l'immunosorveglianza tramite l'inibizione dell'attività e della proliferazione delle cellule T ⁷. Dal 2015, l'immunoterapia si è quindi progressivamente imposta nel panorama dei trattamenti delle neoplasie pleuro-polmonari avanzate, andando ad affiancare, e spesso a sostituire, i regimi chemioterapici standard ⁸. Sebbene in grado di garantire notevoli risultati tanto in termini di efficacia quanto di tollerabilità anche in monoterapia, gli ICIs riescono a garantire *outcome* ancor superiori quando associati ad altri agenti immunoterapici e/o a regimi chemioterapici standard, rappresentando le cosiddette *combination therapies* ⁹. Si può senza dubbio affermare che, almeno dal 2018, le maggiori novità per quanto concerne le terapie delle neoplasie pleuro-polmonari avanzate sono rappresentate dalle *combination therapies*, e per impatto regolatorio, e per risultati raggiunti ¹⁰⁻¹².

Novità nel trattamento del NSCLC avanzato

Il maggior numero di dati riguardanti le *combination* ci giunge da studi condotti in pazienti affetti da NSCLC avanzato.

Nello studio KEYNOTE-189, 616 pazienti *naïve* affetti da NSCLC avanzato non-squamoso senza *driver* molecolari sono stati randomizzati (2:1) a ricevere la combinazione cis/carboplatino + pemetrexed + pembrolizumab (un ICI anti PD-1) o a ricevere una terapia standard con cis/carboplatino + pemetrexed + placebo. Al *cut-off* previsto, il braccio sperimentale ha dimostrato la sua superiorità rispetto a quello di controllo: PFS (*Progression Free Survival*): 8,8 mesi vs 4,9 mesi, HR (*Hazard Ratio*): 0,52, con un tasso comparabile di even-

ti avversi (TRAEs: *Treatment Related Adverse Events*) di grado 3-4 tra i due bracci: 67,2% vs 65,8%. Inoltre, in seguito ad una analisi prolungata dei dati, il braccio sperimentale si è confermato superiore anche in termini di OS (*Overall Survival*): 22,0 mesi vs 10,7 mesi, HR: 0,56; grazie a questi risultati positivi, questo regime ha ricevuto l'*approval* sia da parte dell'FDA che dall'EMA (*European Medicines Agency*) per questo sottogruppo di pazienti ¹³.

Dati similmente positivi sono giunti grazie allo studio KEYNOTE-407, in cui 559 pazienti *naïve* affetti da NSCLC avanzato squamoso senza *driver* molecolari sono stati randomizzati (1:1) a ricevere la combinazione carboplatino + paclitaxel/nab-paclitaxel + pembrolizumab o a ricevere una terapia standard con carboplatino + paclitaxel/nab-paclitaxel + placebo: OS: 15,9 mesi vs 11,3 mesi, HR: 0,64, PFS: 6,4 mesi vs 4,8 mesi, HR: 0,56; con un tasso comparabile di eventi avversi di grado 3-4 tra i due bracci: 69,8% vs 68,2%, rispettivamente. Similmente allo studio KEYNOTE-189, anche in questo caso un *follow-up* prolungato ha confermato la superiorità della combinazione sperimentale: PFS: 8,0 mesi vs 5,1 mesi, HR: 0,49, OS: 17,2 mesi vs 11,6 mesi, HR: 0,71 ¹⁴.

Un'ulteriore chemio-immunoterapia che ha ottenuto l'approvazione di FDA ed EMA è rappresentata dalla combinazione con carboplatino + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab (un ICI anti PD-L1). Lo studio registrativo di questo regime è l'IMpower150, in cui 1.202 pazienti *naïve* affetti da NSCLC avanzato non-squamoso senza *driver* molecolari sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere la combinazione atezolizumab + carboplatino + paclitaxel + bevacizumab, o a ricevere la combo atezolizumab + carboplatino + paclitaxel o a ricevere una terapia standard a base di bevacizumab + carboplatino + paclitaxel; l'analisi dello studio si è focalizzata sul confronto tra il braccio a quattro farmaci e quello con la chemioterapia standard.

I risultati hanno favorito, anche in questo caso, il braccio sperimentale: PFS: 8,3 mesi vs 6,8 mesi, HR: 0,62, OS: 19,2 mesi vs 14,7 mesi, HR: 0,78; con un tasso comparabile di eventi avversi di grado 3-4 tra i due bracci: 55,7% vs 47,7%. Ancora una volta, il beneficio in termini di sopravvivenza è stato confermato nell'analisi finale associata ad un aumentato periodo di osservazione: OS: 19,5 mesi vs 14,7 mesi, HR: 0,80 ¹⁵.

Nel *trial* CheckMate-227, invece, 1.189 pazienti *naïve* affetti da NSCLC avanzato senza *driver* molecolari con un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere una combinazione con nivolumab + ipilimumab (un ICI anti CTLA-4), una chemioterapia standard, o nivolumab in monoterapia; l'analisi dello studio si è focalizzata sul confronto tra il braccio combinatorio e quello con la chemioterapia standard.

Confrontati, i risultati hanno favorito il braccio sperimentale, come confermato anche da un recente *follow-up* a tre anni: ORR (*Objective Response Rate*): 40,8% vs 30%, OS: 17,1 mesi vs 14,9 mesi (HR: 0,79); TRAEs di grado 3-4: 36% vs 32,8%; risultati inoltre confermati da un ancor più recente *follow-up* a quattro anni: HR: 0,76, % OS a quattro anni: 29%. Grazie a questi risultati, questa combinazione ha ricevuto l'*approval* della FDA – ma non dell'EMA – per il trattamento pazienti *naïve* affetti da NSCLC avanzato senza *driver* molecolari con un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ ¹⁶.

Similmente, un'altra combinazione ha ricevuto l'*approval* dell'FDA ma non dell'EMA per il trattamento di pazienti *naïve* affetti da NSCLC avanzato senza *driver* molecolari: quella esplorata nello studio CheckMate-9LA. In questo studio, 719 pazienti *naïve* affetti da NSCLC avanzato senza *driver* molecolari sono stati randomizzati (1:1) a ricevere la combinazione nivolumab + ipilimumab + due cicli di chemioterapia standard a base di platino o una chemioterapia standard a base di platino per quattro cicli. I dati raccolti hanno nettamente favorito il braccio sperimentale: ORR: 38% vs 25%, PFS: 6,8 mesi vs 5,0 mesi (HR: 0,70), OS: 14,1 mesi vs 10,7 mesi (HR: 0,69), quanto ad un successivo e più estensivo *follow-up*: OS: 15,8 mesi vs 11,0 mesi (HR: 0,72) ¹⁷.

Novità nel trattamento dello SCLC con malattia estesa

Ad oggi, due combinazioni contenenti un ICI hanno ricevuto l'approvazione sia dall'FDA che dall'EMA per il trattamento dello SCLC con malattia estesa: la combinazione durvalumab (un ICI anti PD-L1) + etoposide + cis/carboplatino e la combinazione atezolizumab + etoposide + carboplatino.

La prima combinazione è stata esplorata nello studio CASPIAN, in cui 537 pazienti *naïve* affetti da SCLC *extensive stage* sono stati randomizzati (1:1) a ricevere la combinazione durvalumab + etoposide + cis/carboplatino o una terapia standard a base di platino + etoposide; il braccio sperimentale si è dimostrato superiore secondo tutti gli *outcome* prefissati: OS: 13,0 mesi vs 10,3 mesi (HR: 0,73), TRAEs di grado 3-4: 62% vs 62%, mostrando inoltre un beneficio sostenuto in termini di sopravvivenza anche in seguito ad un allungamento del periodo di osservazione: OS: 12,9 mesi vs 10,5 mesi (HR: 0,75) ¹⁸.

La seconda, invece, è stata indagata nello studio IMpower133, in cui 403 pazienti *naïve* affetti da SCLC *extensive stage* sono stati randomizzati (1:1) a ricevere la combinazione atezolizumab + etoposide + carboplatino o una terapia standard a base di carboplatino + etoposide + placebo. In seguito alla raccolta dei dati, il beneficio in favore del braccio sperimentale si è rivelato

consistente: OS: 12,3 mesi vs 10,3 mesi (HR: 0,70), PFS: 5,2 mesi vs 4,3 mesi (HR: 0,77). In seguito ad un'estensione del *follow-up* a due anni, questi risultati si sono dimostrati costanti: OS: 12,3 mesi vs 10,3 mesi (HR: 0,76), PFS: 5,2 mesi vs 4,3 mesi (HR: 0,77) ¹⁹.

Novità nel trattamento del MPM avanzato

In due recentissime *press release* (rispettivamente a ottobre 2020 e aprile 2021), la FDA ha annunciato di aver garantito la propria autorizzazione alla prima combinazione contenente un ICI per il trattamento del mesotelioma pleurico maligno avanzato: nivolumab + ipilimumab.

Questo *approval* fa seguito ai riscontri positivi ottenuti dal trial CheckMate-743, in cui 605 pazienti *naïve* affetti da MPM avanzato sono stati randomizzati (1:1) a ricevere la combinazione nivolumab + ipilimumab o una chemioterapia standard a base di cis/carboplatino + pemetrexed; alla raccolta dati pianificata, i risultati hanno favorito il braccio combinatorio su quello di controllo: OS: 18,1 mesi vs 14,1 mesi, sottolineando inoltre un profilo di tossicità sovrapponibile: TRAEs di grado 3-4: 30% vs 32% ²⁰.

Conclusioni

Come gli studi appena presentati dimostrano, le combinazioni contenenti ICIs costituiscono la più recente novità ed il più efficace trattamento disponibile per un numero consistente di pazienti affetti da neoplasie avanzate pleuro-polmonari, rappresentando una autentica rivoluzione in riferimento agli attuali algoritmi terapeutici. Inoltre, punto di cruciale importanza, questa considerazione vale non solo per il NSCLC – per cui in ogni caso sono disponibili un numero sempre maggiore di alternative terapeutiche – ma anche e soprattutto per il MPM e per lo SCLC, per i quali non erano disponibili nuove terapie rispettivamente dal 2004 (anno dell'approvazione del pemetrexed) e dalla seconda metà degli anni '80 (in cui si dimostrò la superiorità delle combinazioni platino-etoposide).

Bibliografia

- 1 Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32:605-644. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.09.001>
- 2 Cavone D, Caputi A, De Maria L, et al. Epidemiology of mesothelioma. *Environments* 2019;6:76. <https://doi.org/10.3390/environments6070076>
- 3 Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health* 2019;85:8. <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>

- ⁴ Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Front Pharmacol* 2018;9:1300. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01300>
- ⁵ Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:523-529. <https://doi.org/10.1164/rccm.200504-531OE>
- ⁶ Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA approval summary: nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. *Oncologist* 2016;21:634-642. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0507>
- ⁷ Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as programmed death-1 (PD-1) inhibitor for targeted immunotherapy in tumor. *J Cancer* 2017;8:410-416. <https://doi.org/10.7150/jca.17144>
- ⁸ Ventola CL. Cancer immunotherapy, Part 1: Current strategies and agents. *P T* 2017;42:375-383.
- ⁹ Drake CG. Combination immunotherapy approaches. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 8):viii41-viii46. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds262>
- ¹⁰ Elkrief A, Joubert P, Florescu M, et al. Therapeutic landscape of metastatic non-small-cell lung cancer in Canada in 2020. *Curr Oncol* 2020;27:52-60. <https://doi.org/10.3747/co.27.5953>
- ¹¹ Xu D, Yang H, Schmid RA, et al. Therapeutic landscape of malignant pleural mesothelioma: collateral vulnerabilities and evolutionary dependencies in the spotlight. *Front Oncol* 2020;10:579464. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.579464>
- ¹² Poirier JT, George J, Owonikoko TK, et al. New approaches to SCLC therapy: from the laboratory to the clinic. *J Thorac Oncol* 2020;15:520-540. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.016>
- ¹³ Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E, et al. 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;37:15_suppl: 9013-9013. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9013
- ¹⁴ Robinson AG, Vicente D, Tafreshi A, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy for patients with advanced squamous NSCLC: 3-year follow-up from KEYNOTE-407. *European Lung Cancer Virtual Congress 2021* (25-27 March).
- ¹⁵ Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;S1556-0864(21)02322-4. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>
- ¹⁶ Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Lee JS, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 4-year update from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):9016-9016. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9016
- ¹⁷ Nanda S. CheckMate 9LA update shows continued benefit of nivolumab–ipilimumab plus chemo [Internet]. Disponibile presso: <https://oncology.medicinematters.com/asco-2021/lung-and-thoracic-tumors/checkmate-9la-update-nivolumab-ipilimumab-nscl/19243320>. Accesso effettuato nell'Ottobre 2021.
- ¹⁸ Slater H. CASPIAN update supports use of durvalumab plus platinum-etoposide in frontline ES-SCLC [Internet]. Disponibile presso: <https://www.cancernetwork.com/view/caspian-update-supports-use-of-durvalumab-plus-platinum-etoposide-in-frontline-es-sclc>. Accesso effettuato nell'Ottobre 2021.
- ¹⁹ Stenger M. IMpower133 update: atezolizumab plus carboplatin/etoposide for extensive-stage small cell lung cancer. Overall survival analysis and biomarker subgroup analyses [Internet]. Disponibile presso: <https://ascopost.com/news/january-2021/impower133-update-atezolizumab-plus-carboplatin-etoposide-for-extensive-stage-small-cell-lung-cancer/>. Accesso effettuato nell'Ottobre 2021.
- ²⁰ Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:375-386. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8)