

Pneumopillole / *Pneumo pills*

Update sulle terapie innovative delle neoplasie pleuro-polmonari: immunoterapia

Update on innovative therapies of pleuropulmonary neoplasms: immunotherapy

Maristella Bungaro, Francesca Jacobs, Enrica Capelletto

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Riassunto

Lo scenario terapeutico dei tumori pleuro-polmonari è stato rivoluzionato negli ultimi anni dalla sperimentazione ed approvazione di nuovi farmaci che hanno cambiato drasticamente la storia naturale di queste malattie e, in molti casi, gli algoritmi di trattamento. Tra questi, un ruolo chiave è stato senza dubbio rivestito dall'immunoterapia. Lo scopo di questo breve articolo è fornire una panoramica completa delle più recenti novità in ambito terapeutico riguardanti sia gli stadi localizzati, sia quelli avanzati di tumore polmonare. L'immunoterapia inoltre è riuscita ad inserirsi nel contesto del mesotelioma pleurico maligno, dimostrando in tale ambito risultati finora mai osservati con altre terapie.

Parole chiave: immunoterapia, tumore polmonare, mesotelioma

Summary

Treatment landscape of pleuro-pulmonary tumours has been completely revolutionized in the recent years by novel drugs that have dramatically changed the natural history of these diseases and, in many cases, the treatment algorithms. Among these new agents, immunotherapy has played a key role. Aim of this short article is to provide a comprehensive overview of the latest developments, concerning both localized and advanced stages of lung cancer. Moreover, immunotherapy has succeeded in the context of malignant pleural mesothelioma, showing results never seen before with other therapies.

Key words: immunotherapy, lung cancer, mesothelioma

Inquadramento

L'immunoterapia è diventata nell'ultimo decennio una pietra miliare nel trattamento del tumore polmonare: essa ha infatti radicalmente cambiato il percorso terapeutico e l'aspettativa di vita di molti pazienti, dapprima nell'ambito del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato, e recentemente anche nella malattia in stadio più precoce. Circa 1 paziente su 3 con NSCLC presenta alla diagnosi una malattia in stadio III (localizzata cioè nella sola sede toracica, senza metastasi a distanza) non resecabile; nel 2021, alcune importanti novità per questi pazienti sono state presentate in occasione dei principali congressi internazionali di Oncologia. Questo articolo è stato pensato per illustrare i principali cambiamenti in ambito oncologico (Tab. I) e fornire allo specialista Pneumologo una visione di insieme delle possibilità terapeutiche più innovative.

Ricevuto il 16-11-2021
Accettato il 30-11-2021

Corrispondenza

Enrica Capelletto
Dipartimento di Oncologia, Università di Torino,
AOU San Luigi Gonzaga
regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (TO)
enrica.capelletto@gmail.com

Conflitto di interessi

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

Come citare questo articolo: Bungaro M, Jacobs F, Capelletto E. Update sulle terapie innovative delle neoplasie pleuro-polmonari: immunoterapia. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:254-257. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A086>

© 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>

Tabella I. Caratteristiche principali degli studi citati.

Nome dello studio	Fase	Setting	Terapia	Endpoint primario	Risultati	Numero identificativo
PACIFIC	3	NSCLC Stadio III non resecabile	Durvalumab vs placebo dopo CT-RT	OS, PFS	mOS 47,5 vs 29,1 mesi (HR 0,72, 95% CI 0,59-0,89) mPFS 16,9 vs 5,6 mesi (HR 0,55, 95% CI 0,45-0,68)	NCT02125461
IMpower010	3	NSCLC Stadio IB-IIIa resecato	Atezolizumab vs BSC dopo CT adiuvante	DFS (gruppo PD-L1 $\geq 1\%$, stadio II-IIIa)	mDFS NR vs 35,3 mesi (HR 0,66, 95% CI 0,50-0,88)	NCT02486718
CheckMate 816	3	NSCLC Stadio IB-IIIa resecabile	Nivolumab + CT vs CT neoadiuvante	pCR	pCR rate 24% vs 2,2% (OR = 13,94, 99% CI 3,49, 55,75, $p < 0,0001$)	NCT02998528
Keynote-407	3	NSCLC istologia squamosa Stadio IV	Pembrolizumab/placebo + CT vs CT	OS, PFS	mOS 15,9 vs 11,3 mesi (HR 0,64; 95% CI, 0,49 to 0,85; $P < 0,001$)	NCT02775435
CheckMate 9LA	3	NSCLC Stadio IV	Nivolumab + ipilimumab + CT vs CT	OS	mOS 15,6 vs 10,9 mesi (HR 0,66; 95% CI 0,55-0,80)	NCT03215706
CASPIAN	3	SCLC Malattia estesa	Durvalumab (+/- tremelimumab) + CT vs CT	OS	mOS 12,9 vs 10,5 mesi (HR 0,75; 95% CI 0,62-0,91; $p = 0,0032$)	NCT03043872
ADRIATIC	3	SCLC Malattia localizzata	Durvalumab (+/- tremelimumab) vs placebo dopo CT-RT	OS, PFS	Risultati non ancora disponibili	NCT03703297
CheckMate 743	3	Mesotelioma non operabile	Nivolumab + ipilimumab vs CT	OS	mOS 18,1 vs 14,1 mesi (HR 0,74; 96,6% CI 0,60-0,91; $p = 0,0020$)	NCT02899299

NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer; CT-RT: chemio-radioterapia; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; mOS: median Overall Survival; HR: Hazard Ratio; mPFS: median Progression Free Survival; CI: Confidence Interval; BSC: Best Supportive Care; CT: chemioterapia; DFS: Disease Free Survival; mDFS: median Disease Free Survival; NR: not reached; pCR: pathological Complete Response; OR: Overall Response; SCLC: Small Cell Lung Cancer.

Contenuto

Lo studio di fase III PACIFIC ¹ ha dimostrato la superiorità dell'immunoterapico durvalumab rispetto al placebo come terapia di mantenimento dopo chemio-radioterapia ad intento curativo (precedente standard di cura) nella malattia localmente avanzata non resecabile ². I dati recentemente pubblicati relativi al *follow-up* aggiornato a 5 anni, hanno dimostrato che il beneficio dell'immunoterapia non solo si è rivelato clinicamente significativo, ma duraturo nel tempo, sia in termini di sopravvivenza globale che di sopravvivenza libera da progressione: circa il 43% dei pazienti che hanno ricevuto durvalumab è ancora in vita a 5 anni di distanza, rispetto al 33% di quelli trattati con placebo dopo sola chemio-radioterapia, con una sopravvivenza globale mediana di 47,5 mesi nel braccio sperimentale. Inoltre, circa il 30% dei pazienti trattati con durvalumab non ha sviluppato una progressione di malattia, rendendo il trattamento combinato chemio-radio ed immunote-

rapico davvero ad intento "curativo" ³. Grazie a questi risultati, durvalumab è oggi approvato in molti Paesi, tra cui l'Italia, come terapia di mantenimento dopo chemio-radioterapia, nel caso in cui il paziente abbia ottenuto un controllo radiologico di malattia ed esprima il biomarcatore PD-L1 (principale *biomarker* predittivo di risposta all'immunoterapia) ad un valore $\geq 1\%$.

Altre novità riguardano i pazienti con NSCLC in stadio precoce. Lo studio randomizzato di fase III IMpower010 ha per la prima volta dimostrato l'efficacia di un immunoterapico (atezolizumab) come terapia adiuvante, somministrata per 1 anno dopo la chemioterapia standard, nel NSCLC in stadio precoce sottoposto a resezione chirurgica completa ⁴. Questo studio ha coinvolto più di 1.000 pazienti con NSCLC resecato (stadi IB-III) e ha evidenziato come atezolizumab riduca il rischio di recidiva a 1 anno del 34% rispetto alla sola terapia di supporto, in particolare nei pazienti con PD-L1 $\geq 1\%$. Lo studio CheckMate 816 è stato invece il primo studio di

fase III a dimostrare come l'aggiunta dell'immunoterapico nivolumab a una chemioterapia *platinum-based* ad intento neo-adiuvante possa aumentare considerevolmente il tasso di risposta patologica completa (pCR) nei pazienti con NSCLC in stadio IB-IIIa resecabile⁵. Il tasso di pCR è risultato infatti aumentato di ben 12 volte nel braccio sperimentale (24%) rispetto a quello standard (2,2%), trattato con la sola chemioterapia. Nonostante l'immunoterapia non rappresenti ancora uno standard di cura nel *setting* adiuvante e neo-adiuvante per il tumore polmonare, questi recenti ed impressionanti risultati potrebbero portare a breve alla sua approvazione ed integrazione nelle attuali linee guida.

Per quanto riguarda gli stadi avanzati, dal 2017 pembrolizumab rappresenta lo standard terapeutico di I linea del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, in assenza di mutazioni *target*. Due anni dopo, i tumori ad istologia non squamosa con livelli di espressione di PD-L1 inferiori al 50% hanno iniziato a beneficiare del trattamento di I linea con pembrolizumab in associazione a chemioterapia a base di platino e pemetrexed. Grazie ai risultati dello studio KEYNOTE-407, ad oggi anche i pazienti affetti da NSCLC ad istologia squamosa e con espressione di PD-L1 inferiore al 50% hanno una nuova opzione terapeutica di I linea: pembrolizumab in associazione a chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel⁶. Queste combinazioni chemio-immunoterapiche prevedono la somministrazione del platino per i primi 4 cicli, seguiti da immunoterapia di mantenimento fino ad un massimo di 35 cicli (in associazione a pemetrexed nell'istologia non squamosa). Nel 2021 è stato presentato al Congresso della Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO) un nuovo schema di combinazione (nivolumab più ipilimumab, associati a due soli cicli di chemioterapia *platinum-based*) per il trattamento di I linea del NSCLC in stadio avanzato. Lo studio CheckMate 9LA⁷, combinando due diversi immunoterapici, mira ad ottenere un meccanismo d'azione completo e sinergico, agendo su due differenti *immuno-checkpoint* (PD-1 per nivolumab e CTLA-4 per ipilimumab): lo studio ha dimostrato il vantaggio della combinazione rispetto alla sola chemioterapia in termini di sopravvivenza globale e libera da progressione, indipendentemente dai livelli di espressione di PD-L1 e dall'istologia tumorale⁷.

L'immunoterapia conferma la sua efficacia anche nel tumore polmonare a piccole cellule (SCLC). In occasione dell'ultimo Congresso Europeo di Oncologia Medica (ESMO 2021) sono stati presentati i dati aggiornati dello studio CASPIAN, studio di fase III volto a valutare l'efficacia di durvalumab in associazione alla chemioterapia a base di platino ed etoposide nei pazienti affetti

da SCLC in stadio esteso⁸. Ad un *follow-up* di 3 anni, che rappresenta l'aggiornamento di sopravvivenza più lungo mai riportato in letteratura per questa patologia, la sopravvivenza mediana è risultata pari a 12,9 mesi vs 10,5 mesi nel braccio trattato con la sola chemioterapia, con una riduzione del rischio di morte del 29%⁸. Il trattamento con durvalumab in associazione alla chemioterapia è stato approvato dalla FDA nel 2019 e da EMA nel 2020 e rappresenta oggi lo standard di cura per questa neoplasia particolarmente aggressiva. Durvalumab inoltre è attualmente in fase di sperimentazione anche come terapia di consolidamento dopo trattamento chemio-radioterapico nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato (studio ADRIATIC)⁹.

L'immunoterapia è riuscita a rivoluzionare anche il panorama terapeutico per il mesotelioma pleurico maligno (MPM). I risultati dello studio CheckMate 743, presentati in occasione della conferenza mondiale 2020 sul tumore polmonare (WCLC), hanno condotto all'approvazione da parte di EMA della combinazione di nivolumab ed ipilimumab come nuovo standard di cura per la terapia *up-front* del MPM non resecabile¹⁰. L'associazione dei due immunoterapici ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza complessiva rispetto alla chemioterapia *platinum-based*, con il 41% dei pazienti vivo a due anni dall'avvio del trattamento, rispetto al 27% del braccio di controllo¹⁰. Dopo più di 15 anni di limitati progressi nell'ambito della ricerca, i pazienti con diagnosi di mesotelioma pleurico potranno significativamente migliorare la propria aspettativa di sopravvivenza.

Implicazioni applicative

In conclusione, l'immunoterapia rappresenta per le neoplasie pleuro-polmonari una vera e propria rivoluzione terapeutica; essa ha avuto un impatto pratico nell'aumentare l'aspettativa di vita del paziente oncologico sin dagli stadi più precoci, dandogli la possibilità di auspicare in modo concreto una cronicizzazione della patologia neoplastica. Una migliore conoscenza delle innovazioni terapeutiche in ambito oncologico potrà quindi migliorare la gestione multidisciplinare del paziente e favorirne un miglior *outcome* di sopravvivenza.

Bibliografia

- 1 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.; for the PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>
- 2 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.; PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342-2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>

- ³ Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: an update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):8511-8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511
- ⁴ Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, et al. IMpower010: primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):8500-8500. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500
- ⁵ Forde PM, Spicer J, Provencio M, et al. Abstract CT003: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial. *Cancer Res* 2021;81(13 Suppl):CT003-CT003. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2021-ct003>
- ⁶ Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al.; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>
- ⁷ Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo Dols M, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):9501-9501. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501
- ⁸ Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al.; CASPIAN Investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:51-65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8)
- ⁹ Senan S, Okamoto I, Lee G-W, et al. Design and rationale for a phase III, randomized, placebo-controlled trial of durvalumab with or without tremelimumab after concurrent chemoradiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: the ADRIATIC Study. *Clin Lung Cancer* 2020;21:e84-e88. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2019.12.006>
- ¹⁰ 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)