

Correva l'anno 2023

# Oncologia Toracica

Enrica Capelletto

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

Il tumore polmonare rappresenta una delle neoplasie maggiormente diffuse a livello mondiale e una delle principali cause di morte per cancro, nonostante gli importanti traguardi raggiunti dalla ricerca scientifica nella comprensione del meccanismo patogenetico, nella definizione di una migliore strategia terapeutica e nella possibilità di diagnosi precoce. Non stupisce pertanto che l'oncologia toracica, nel corso degli ultimi anni, si sia distinta per il crescente numero di acquisizioni scientifiche in grado di modificare rapidamente la storia naturale di questa patologia. In particolare, lo studio della genetica, della biologia molecolare e della ripercussione di questi fattori sullo sviluppo della neoplasia, hanno posto le basi dell'oncologia di precisione, offrendo la possibilità di migliorare il trattamento e l'aspettativa di vita.

Il *pathway* mediato dal fattore di crescita epidermoide (EGFR), che rappresenta il miglior esempio di biologia molecolare applicata in campo terapeutico, è stato nel corso del 2023 ancora una volta lo scenario di innovazioni destinate a modificare la gestione del paziente affetto da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC).

Si riportano di seguito i risultati relativi ad alcuni dei più importanti articoli pubblicati nel corso dell'anno sull'argomento.

Osimertinib, inibitore tirosino-chinasico dell'EGFR (EGFR-TKI) di terza generazione, in grado di inibire in maniera selettiva ed irreversibile le mutazioni attivanti di EGFR (delezione dell'esone 19 e mutazione L858R dell'esone 21, indipendentemente dalla presenza di comutazioni), oltre che la mutazione di resistenza T790M, rappresenta oggi il *gold standard* di trattamento del NSCLC EGFR-mutato di nuova diagnosi in stadio avanzato, a seguito della dimostrata superiorità in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza complessiva (OS) rispetto agli EGFR-TKI di vecchia generazione (gefitinib ed erlotinib). Lo studio FLAURA2<sup>1</sup> è uno studio randomizzato di fase III per valutare l'efficacia del trattamento di associazione con osimertinib/chemioterapia con platino/pemetrexed, rispetto allo standard di cura rappresentato da osimertinib, in pazienti affetti da NSCLC EGFR-mutato in stadio avanzato, naïve da trattamento. Il braccio sperimentale dello studio prevedeva la somministrazione di 4 cicli di chemioterapia/osimertinib, e la possibilità di effettuare una terapia di mantenimento con pemetrexed in associazione al farmaco biologico sino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Su una popolazione di studio di 557 pazienti, il PFS (*end-point* primario dello studio) è risultato statisticamente superiore nel braccio contenente la chemioterapia (25,5 vs 16,7 mesi; HR 0,62; P<0,001), vantaggio evidenziatosi anche all'analisi per sottogruppi, in funzione del tipo di mutazione e della presenza o meno di metastasi cerebrali alla diagnosi. Il tasso di risposta oggettiva

Ricevuto e accettato: 23/03/2024

## Corrispondenza

Enrica Capelletto  
enrica.capelletto@gmail.com

## Conflitto di interessi

L'autrice dichiara di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

## Come citare questo articolo:

Capelletto E.  
Oncologia Toracica. Rassegna di Patologia  
dell'Apparato Respiratorio 2024;39:4-6.  
<https://doi.org/10.36166/2531-4920-738>

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



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>

al trattamento (risposta completa + risposta parziale) è risultato pari all'83% nei pazienti trattati con la terapia di associazione vs 76%, così come la durata media della risposta è risultata superiore nel gruppo sperimentale (24,0 vs 15,3 mesi). Come atteso, la tossicità farmaco-correlata è risultata superiore nel braccio di associazione (eventi avversi di grado 3 riscontrati nel 64% dei pazienti vs 27%; eventi avversi definiti seri nel 38% dei casi vs 19%), sebbene la percentuale di pazienti che hanno dovuto discontinuare la terapia a causa di eventi avversi farmaco-correlati è risultata sovrapponibile nei due bracci di studio.

I risultati di FLAURA2 tendono ad un controllo di malattia maggiore e più duraturo. I dati vanno tuttavia interpretati con cautela: sebbene il beneficio dell'associazione sia innegabile, allo stato attuale, in attesa dei dati di OS, non possiamo trascurare il profilo di tossicità del trattamento, specie dal punto di vista ematologico. Il vantaggio osservatosi in termini di PFS innegabilmente si ottiene a prezzo di maggiori effetti collaterali, aspetto che rende l'associazione chemioterapia/osimertinib una strategia utilizzabile solo a seguito di un'attenta selezione del paziente. Inoltre, in assenza di un franco vantaggio in OS, si rischia di esporre il paziente ad effetti collaterali maggiori, per un periodo più duraturo e soprattutto più precocemente rispetto alla terapia con osimertinib, farmaco ben tollerato, anche se utilizzato per lungo tempo.

Sulla base di queste considerazioni, lo studio FLAURA2 costituisce una nuova opzione di cura nel NSCLC EGFR-mutato, ma al momento l'associazione osimertinib/chemioterapia non rappresenta uno standard generalizzabile a tutti i pazienti.

Il 2023 ha visto la pubblicazione dell'analisi finale di sopravvivenza dello studio ADAURA <sup>2</sup>, studio randomizzato di fase III per valutare l'efficacia di osimertinib rispetto al placebo, come trattamento adiuvante in pazienti con NSCLC EGFR-mutato sottoposti a resezione chirurgica completa ed eventuale successiva chemioterapia a base di platino. Lo studio ha arruolato complessivamente 682 pazienti con malattia in stadio precoce (stadi IB, II e IIIA) EGFR-mutata (delezione esone 19 o L858R) i quali, a seguito di resezione chirurgica radicale ed eventuale chemioterapia adiuvante (suggerita da linee guida internazionali per gli stadi II e IIIA), sono stati randomizzati a terapia con osimertinib vs placebo sino a recidiva oncologica o completamento del trattamento, della durata massima di 3 anni.

I risultati dello studio ADAURA relativi all'*end-point* primario, la sopravvivenza libera da malattia (DFS), erano già stati pubblicati in precedenza, dimostrando la superiorità statisticamente rilevante di osimertinib (65,8 vs 21,9 mesi nei pazienti in stadio II-IIIa, HR 0,23; 65,8

vs 28,1 mesi nei pazienti in stadio IB-IIIa, HR 0,27), con una probabilità di sopravvivenza a 4 anni superiore al 70% per i pazienti allocati al braccio sperimentale. Tuttavia, nel contesto adiuvante, sono i dati di OS, *end-point* secondario dello studio, ad essere maggiormente attesi: a seguito di un *follow-up* mediano di circa 60 mesi, nei pazienti in stadio II-IIIa lo studio ha dimostrato un franco vantaggio per i pazienti trattati con osimertinib, con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni dell'85% vs 73% (HR 0,49; P<0,001). Similmente, nella popolazione complessiva di studio (stadi IB-IIIa), la probabilità di sopravvivenza a 5 anni è risultata 88% vs 78% (HR 0,49; P<0,001). Tale vantaggio si è dimostrato anche all'analisi per sottogruppi, indipendentemente dallo stadio di malattia all'atto operatorio, tipo di mutazione, etnia e della esecuzione o meno della chemioterapia ad intento adiuvante. Osimertinib adiuvante si è dimostrato sicuro e ben tollerato in assenza di tossicità rilevanti.

I dati di OS derivanti dallo studio ADAURA sono probabilmente i più promettenti osservatisi in oncologia toracica nel corso degli ultimi 30 anni: sebbene la mutazione di EGFR riguardi una percentuale relativamente piccola di pazienti, in cui per lo più la malattia viene diagnosticata in stadio avanzato, la possibilità di effettuare un trattamento nella malattia in stadio precoce con finalità adiuvante offre al paziente la possibilità di una guarigione definitiva, obiettivo un tempo del tutto insperato. Nonostante ciò esistono alcuni aspetti critici da considerare: in primis la durata dell'adiuvante con osimertinib, fissata empiricamente a tre anni nel corso dello studio. L'andamento delle curve di sopravvivenza sembra modificarsi in maniera significativa esattamente in corrispondenza del termine dell'adiuvante, lasciando ipotizzare che alcuni pazienti avrebbero beneficiato di un trattamento più duraturo, ma per quanto tempo? E inoltre, quale trattamento effettuare in caso di recidiva oncologica? Questi interrogativi ci costringono a riflettere sui meccanismi molecolari che sottendono la selezione del paziente da sottoporre ad un trattamento di maggiore durata e soprattutto sulla resistenza farmacologica acquisita ad osimertinib.

Eppure nonostante queste riflessioni, è innegabile quanto vantaggiosa possa essere la diagnosi in stadio precoce e la conduzione di un trattamento adiuvante ottimale, personalizzato sulla base delle caratteristiche genetiche della patologia, al pari di quanto già accade in oncologia per altre neoplasie solide: questa è la sola strada che può condurre in futuro, si spera prossimo, alla guarigione del paziente con neoplasia polmonare. Lo sviluppo delle moderne tecniche di biologia molecolare, in particolar modo la maggior diffusione del sequenziamento genico di nuova generazione (NGS),

ha rapidamente consentito di ampliare la conoscenza in merito alle diverse alterazioni geniche di numerosi *pathway* molecolari. L'inserzione dell'esone 20 di EGFR (EGFR Ex20), sebbene classificata tra le mutazioni "non comuni", rappresenta la terza più frequente alterazione genica di EGFR (12%). A causa di una differente conformazione del dominio tirosino-chinasico del recettore, la malattia EGFR-mutata Ex20 risulta pressoché insensibile all'attività degli EGFR-TKI di vecchia e nuova generazione, che non trovano un adeguato sito d'azione; la chemioterapia a base di platino/pemetrexed rappresenta oggi il *gold standard* di trattamento per la malattia in stadio avanzato, che tuttavia ha una prognosi più infausta rispetto a quella del NSCLC EGFR-mutato con mutazione comune, per una maggiore aggressività clinica e per l'assenza finora di un adeguato trattamento. Amivantamab è un anticorpo bispecifico anti-EGFR anti-MET (fattore di transizione mesenchimale-epiteliale) in grado di esercitare la sua attività anti-tumorale con diversi meccanismi d'azione, tra i quali favorire l'endocitosi dei recettori di superficie EGFR e MET, l'ingaggio di cellule del sistema immunitario e l'apoptosi delle cellule tumorali. In particolare, nel NSCLC EGFR-Ex20, amivantamab può bypassare l'inibizione in corrispondenza del dominio tirosino-chinasico del recettore nei confronti dei farmaci anti-EGFR e reclutare cellule effettrici, esercitando così la sua azione anti-tumorale.

Lo studio PAPILLON<sup>3</sup> è uno studio randomizzato di fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di amivantamab in associazione a carboplatino/pemetrexed rispetto alla sola chemioterapia, per il trattamento del NSCLC EGFR-Ex20 in stadio avanzato di nuova diagnosi. Lo studio consentiva, in caso di assegnazione alla chemioterapia, il trattamento con amivantamab in caso di progressione di malattia. Su una popolazione di 308 pazienti, il PFS è risultato statisticamente superiore nel braccio di associazione rispetto al controllo (11,4 vs 6,7 mesi; HR 0,40; P<0,001), così come il tasso di risposta oggettiva pari al 73% vs 47%, e la durata media della risposta 9,7 vs 4,4 mesi, rispettivamente. La riduzione percentuale delle dimensioni tumorali è risultata del 53% vs 34%. Come atteso, entrambi i trattamenti si sono dimostrati non scevri da effetti collaterali: eventi avversi di grado 3 si sono manifestati nel 75% dei pazienti nel braccio amivantamab/chemioterapia vs 54%; la tossicità ematologica è risultata simile nei due bracci di studio, mentre le reazioni trasfusionali sono state per lo più relate all'uso di amivantamab (42% vs 1%).

In attesa dei dati di OS, immaturi al momento della pubblicazione dello studio, quello che colpisce non è solo il vantaggio in PFS della terapia di associazione, ma il precoce divaricarsi delle curve e la netta riduzione dei diametri tumorali, parametri che condizionano un tasso

di risposta significativo, duraturo e del tutto precoce rispetto all'avvio della terapia, fattore che clinicamente si traduce in un repentino controllo della sintomatologia di esordio, spesso intensa e di difficile gestione. Nonostante ciò, le criticità legate ad amivantamab non sono trascurabili: oltre ad un profilo di tossicità che richiede estrema cautela nella selezione del paziente, la schedula di somministrazione prevede un ripetuto accesso del paziente presso il centro oncologico e la disponibilità di personale infermieristico adeguatamente formato sulla gestione degli accessi vascolari per la somministrazione del farmaco e di eventuali reazioni infusive, fattori da non sottovalutare nella realtà clinica quotidiana. Tuttavia, trattandosi di una patologia "rara", al momento orfana di una terapia mirata, i dati dello studio PAPILLON hanno sicuramente posto le basi per migliorarne la terapia, condizionando in maniera significativa le prospettive di sopravvivenza.

Gli studi portati all'attenzione del lettore ci suggeriscono ancora una volta quanto sia importante per il paziente affetto da neoplasia polmonare approfondire le caratteristiche genetiche e molecolari di malattia, condurre un trattamento mirato, ma al tempo stesso limitare le collateralità del trattamento, al fine di preservare l'integrità della qualità di vita per una patologia così pesantemente gravata da prognosi infausta. L'oncologia moderna tende infatti allo sviluppo di farmaci nuovi (*antibody drug conjugates*, immunomodulanti, anticorpi bispecifici) al fine di limitare l'impiego della chemioterapia, da sempre emotivamente mal accolta al paziente. Ma sono i risultati degli studi di adiuvante, non solo di ADAURA, a catturare l'attenzione del lettore nel 2023, costringendolo a riflessioni di più ampio respiro: in particolare, la crescente necessità di prevenzione e diagnosi precoce, lasciandoci intendere che la guarigione possa essere possibile anche per le neoplasie polmonari, sebbene un tempo inattesa.

## Bibliografia

- 1 Planchard D, Janne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389:1935-1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434>
- 2 Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389:137-147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594>
- 3 Zhou C, Tang KJ, Cho BC, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med* 2023;389:2039-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441>