

Trattamento adiuvante nel NSCLC: l'inizio di una nuova era

**Luigi Della Gravara¹, Nicola Franzese²,
Rosa Cantile¹, Marina Gilli¹,
Ciro Battiloro¹, Danilo Rocco¹**

Introduzione

Se da un lato le terapie disponibili per il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer* - NSCLC) metastatico si sono drasticamente evolute negli ultimi dieci anni – grazie all'introduzione in pratica clinica della terapia *target* (2011), dell'immunoterapia (2015) e delle combinazioni chemio-immunoterapiche (2017) – purtroppo lo stesso non si può affermare per quanto riguarda il trattamento del NSCLC nel *setting* adiuvante. Infatti, l'unico trattamento disponibile per i pazienti operati di stadio IB-IIIa, dal 1995 – anno di pubblicazione della metanalisi LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*) – sino al 2020, è stato rappresentato dalle doppiette a base di cisplatino¹.

Metanalisi LACE:

“storico” *standard of care*

Il ruolo di *standard of care* di queste combinazioni è stato appunto stabilito grazie ai risultati derivanti dalla metanalisi *summen-*

zionata, che prendeva in considerazione i dati dei cinque più estesi *trial* clinici che comparavano la terapia adiuvante alla BSC disponibili fino ad allora (JBR.10, ALPI, ANITA, IALT, BLT), per un totale di 4.584 pazienti operati. Dopo un *follow-up* medio di 5,2 anni, i risultati si sono dimostrati in favore della chemioterapia adiuvante, con un beneficio in termini di *overall survival* (OS; *hazard ratio* - HR = 0,89) e di riduzione assoluta del rischio di morte a tre anni (riduzione del 3,9%) e a cinque anni (riduzione del 5,4%); nessuna combinazione si è dimostrata statisticamente superiore alle altre, anche se un *trend* favorevole in termini di OS è stato riportato in favore della combinazione cisplatino + vinorelbina (HR = 0,80; *p* = 0,11). I benefici in termini di OS associati alla chemioterapia adiuvante, tuttavia, variavano significativamente in base allo stadio del paziente: IA (HR = 1,40), IB (HR = 0,93), II (HR = 0,83), III (HR = 0,83)².

Dati a supporto dell'introduzione della terapia molecolare e dell'immunoterapia nel *setting* adiuvante

Questo *status quo* durato 25 anni, tuttavia, è venuto meno nel 2020, quando la Food and Drug Administration (FDA)

¹ U.O.C. Pneumologia a Indirizzo Oncologico, A.O.R.N. - Ospedali dei Colli, P.O. Monaldi danilorocco@yahoo.it

² Dipartimento di Medicina Sperimentale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

ha approvato l'osimertinib in monoterapia nel trattamento dei pazienti operati affetti da NSCLC stadio IB-IIIa, grazie ai dati derivanti del *trial* clinico ADAURA. In questo *trial* clinico in doppio cieco randomizzato di fase III, 682 pazienti operati affetti da NSCLC stadio IB-IIIa EGFR+ (del 19 o L858R) che avevano ricevuto o meno una chemioterapia adiuvante sono stati randomizzati (1:1) a ricevere osimertinib o placebo.

Al *cut-off* prestabilito di 24 mesi, i dati raccolti hanno sottolineato una chiara superiorità del braccio sperimentale su quello di controllo: % di *disease-free survival* (DFS) 89% vs 52% (HR = 0,20), mDFS non raggiunta vs 27,5 mesi. Inoltre, questo chiaro beneficio si è dimostrato costante in tutti i sottogruppi di pazienti: stadio IB (%DFS 88% vs 71%; HR = 0,39), stadio II (%DFS 91% vs 56%; HR = 0,17), stadio IIIa (%DFS 88% vs 32%; HR = 0,12). Infine, un miglior *trend* di OS si è rilevato per i pazienti trattati con chemioterapia adiuvante seguita da osimertinib, rispetto a quelli che avevano ricevuto solo osimertinib (HR = 0,16 vs 0,23)³.

Similmente, nel 2021 la FDA ha approvato l'atezolizumab in monoterapia nel trattamento dei pazienti operati e trattati con chemioterapia adiuvante affetti da NSCLC stadio II-IIIa con espressione di PD-L1 $\geq$ 1% in seguito agli ottimi risultati del *trial* IMpower010. In questo studio *open-label* randomizzato di fase III, 1.005 pazienti operati e sottoposti a trattamento con chemioterapia adiuvante affetti da NSCLC stadio IB-IIIa sono stati randomizzati (1:1) a ricevere atezolizumab o BSC.

Dopo un *follow-up* medio di 32,2 mesi, i risultati riportati hanno messo in luce le migliori prestazioni del braccio sperimentale sia nel sottogruppo di pazienti di stadio II-IIIa con espressione di PD-L1 $\geq$

1% (HR = 0,66), in quelli di stadio II-IIIa indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (HR = 0,79); tuttavia, ciò non si è verificato in maniera statisticamente significativa nella popolazione IB-IIIa indipendentemente dall'espressione di PD-L1⁴.

Conclusione e prospettive future

Per la prima volta da 25 anni, il *setting* adiuvante del NSCLC sta vivendo una vera e propria rivoluzione, l'utilizzo degli immunoterapici e delle terapie *target* infatti ci sta consentendo e ci consentirà ancor di più in futuro di razionalizzare l'uso di trattamenti più tossici come la chemioterapia tradizionale e di offrire terapie più efficaci, riducendo finalmente di più del 5% il rischio di morte nei pazienti in stadio IB-IIIa.

A oggi, infatti, disponiamo ancora di un armamentario limitato a un unico immunoterapico (atezolizumab) e a un solo farmaco a bersaglio molecolare (osimertinib); tuttavia, l'interesse nei confronti di nuovi farmaci è sempre crescente, così come l'obiettivo di ampliare la platea dei pazienti eleggibili. In tal senso, è significativo ed esemplificativo riportare alcuni tra i più avanzati e promettenti *trial* clinici di fase III attualmente in corso in questo *setting* (Tabella 1).

Nello studio ALINA, 255 pazienti operati ALK+ di stadio IB-IIIa saranno randomizzati (1:1) a ricevere alectinib in monoterapia o una chemioterapia a base di cisplatino, l'*endpoint* primario è rappresentato dalla DFS, il termine stimato dello studio è fissato a novembre 2026.

Nello studio BR.31, 1.360 pazienti operati trattati o meno con chemioterapia adiuvante di stadio IB-IIIa saranno randomizzati (1:1) a ricevere durvalumab o placebo, gli *endpoint* primari sono la DFS

Nome studio	Stadio pazienti	Braccio sperimentale	Braccio di controllo	Endpoint primario	Termine stimato
ALINA	IB-IIIa	alectinib	chemioterapia	DFS	novembre 2026
BR.31	IB-IIIa	durvalumab	placebo	DFS DFS nei PD-L1 ≥ 1%	gennaio 2023
PEARLS	IB-IIIa	pembrolizumab	placebo	DFS	febbraio 2024
ANVIL	IB-IIIa	nivolumab	bsc	DFS, OS	luglio 2024
MERMAID-1	II-IIIa	durvalumab + chemioterapia	chemioterapia + placebo	DFS	settembre 2026
MERMAID-2	II-IIIa	durvalumab	placebo	DFS nei PD-L1 ≥ 1%	ottobre 2027

Tabella 1. Studi di fase III con immunoterapici o farmaci *target* attualmente in corso nel *setting* adiuvante del NSCLC.

e la DFS nei pazienti con PD-L1 ≥ 1%, il termine stimato dello studio è gennaio 2023; similmente nello studio PEARLS 1.177 pazienti operati trattati o meno con chemioterapia adiuvante di stadio IB-IIIa saranno randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab o placebo, l’*endpoint* primario è la DFS e il termine stimato del *trial* è febbraio 2024; analogamente, nel *trial* ANVIL, 903 pazienti operati e trattati con chemioterapia adiuvante di stadio IB-IIIa verranno randomizzati (1:1) a ricevere nivolumab o BSC, gli *endpoint* primari sono la DFS e l’OS, il termine stimato dello studio è luglio 2024.

Infine, nello studio MERMAID-1 332 pazienti operati di stadio II-III saranno randomizzati (1:1) a ricevere durvalumab + chemioterapia adiuvante o chemioterapia adiuvante + placebo, l’*endpoint* primario è rappresentato dalla DFS e la conclusione del *trial* è stimata per settembre 2026; nello studio gemello MERMAID-2, invece,

284 pazienti operati e trattati o meno con chemioterapia adiuvante di stadio II-III saranno randomizzati (1:1) a ricevere durvalumab o placebo, l’*endpoint* primario è la DFS nei pazienti con PD-L1 ≥ 1% e il termine atteso dello studio è ottobre 2027⁵.

Bibliografia

- 1) ARTAL CORTÉS Á, CALERA URQUIZU L, HERNANDO CUBERO J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. Transl Lung Cancer Res 2015;4:191-7.
- 2) PIGNON JP, TRIBODET H, SCAGLIOTTI GV ET AL.; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008;26:3552-9.
- 3) WU YL, TSUBOI M, HE J, ET AL.; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020;383:1711-23.
- 4) FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C, ET AL.; for the IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021;398:1344-57.
- 5) LIM JU, YEO CD. Update on adjuvant therapy in completely resected NSCLC patients. Thorac Cancer 2022;13:277-83.