

Combinazione di immunoterapia e chemioterapia nel tumore polmonare: tutto e subito

Antonio Ungaro
Francesca Jacobs

Introduzione

Da alcuni anni, il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, in assenza di mutazioni che predispongano all'impiego di farmaci a bersaglio molecolare, viene scelto sulla base del livello di espressione del marcatore PD-L1 analizzato sul tessuto tumorale.

Dopo decenni in cui la chemioterapia a base di sali di platino era lo standard terapeutico, l'immunoterapia ha dimostrato ottimi risultati: dapprima, come opzione di seconda linea e poi come approccio di prima linea. L'immunoterapico pembrolizumab, anticorpo anti PD-1, impiegato in monoterapia, si è infatti dimostrato superiore alla chemioterapia *platinum-based* ed è stato approvato come trattamento *up-front* per il sottogruppo di pazienti con PD-L1 superiore al 50% (i cosiddetti *high expressors*). PD-1 è una proteina espressa in maniera predomi-

nante sulle cellule T attivate e la sua funzione principale è quella di modulare la risposta immunitaria in seguito al legame con il PD-L1. Le cellule tumorali sono capaci di esprimere PD-L1 per inibire la risposta immune e eludere la sorveglianza immunitaria.

Va tuttavia considerato che solo una minoranza di pazienti (circa il 25%) appartiene al sottogruppo degli *high expressors*, e che più della metà dei pazienti con PD-L1 minore del 50%, e pertanto trattati con chemioterapia di prima linea, subisce un deterioramento clinico così rapido da non poter accedere a una seconda linea di trattamento, non beneficiando così dell'immunoterapia come opzione di cura.

Associazione di chemio-immunoterapia in Oncologia toracica

Recenti studi hanno messo in evidenza come la combinazione di chemioterapia e immunoterapia possa determinare un effetto sinergico sul microambiente tumorale. In particolare, la modulazione della risposta immunitaria tramite l'inibizione del *checkpoint* PD-1/PD-L1 potrebbe essere stimolata dagli effetti immunogenici della

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

antonio.unga@gmail.com

Revisore: Enrica Capelletto, Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

chemioterapia, tra cui: la stimolazione della cross-presentazione antigenica da parte delle cellule dendritiche dopo la distruzione delle cellule tumorali, l'inibizione delle cellule soppressorie di derivazione mieloide, l'aumento del rapporto LyT citotossici/LyT regolatori, il blocco del *pathway* di STAT6 con il conseguente aumento dell'attività delle cellule dendritiche.¹

I principali studi di combinazione tra chemioterapia e immunoterapia condotti negli ultimi anni in Oncologia toracica sono riassunti in Tabella 1. Si differenziano per le caratteristiche dei pazienti arruolati (soprattutto in termini di istologia), immunoterapico impiegato, chemioterapia associata. Tutti prevedevano come *endpoint* primari e secondari la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Lo studio KEYNOTE-189 è un *trial* di fase 3, randomizzato in doppio cieco, che ha arruolato pazienti affetti da NSCLC non squamoso metastatico privi di "mutazioni *driver*" e non precedentemente trattati. Lo studio ha valutato l'efficacia di pembrolizumab in combinazione a chemioterapia

con platino-pemetrexed, rispetto alla sola chemioterapia, come trattamento di prima linea per 4 cicli seguiti da un mantenimento con pemetrexed in associazione a pembrolizumab o il solo pembrolizumab, fino a un massimo di 35 cicli. L'aggiunta dell'immunoterapia ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza globale, dimezzando il rischio di morte rispetto alla sola chemioterapia (mOS non raggiunta nel braccio con pembrolizumab vs 11,3 mesi nel braccio con chemioterapia; HR = 0,49; 95% CI, 0,38-0,64; $p < 0,00001$). Lo studio ha inoltre dimostrato un significativo miglioramento della PFS (8,8 vs 4,9 mesi; HR = 0,52; 95% CI, 0,43-0,64; $p < 0,00001$). Il beneficio si è mantenuto anche in termini di qualità di vita, con un vantaggio significativo a favore del braccio sperimentale rispetto a quello di controllo ($p = 0,014$).¹

Il KEYNOTE-407, studio di fase 3, randomizzato in doppio cieco, ha invece valutato la combinazione di pembrolizumab e chemioterapia *platinum-based* rispetto alla sola chemioterapia in pazienti affetti da tumore polmonare avanzato a istologia squa-

STUDIO	Keynote189 ¹	IMpower130 ³	IMpower150 ⁵	Checkmate 227 (parte 2) ⁹	Keynote407 ²	IMpower131 ⁴	Checkmate227 (parte 2) ⁹
ISTOLOGIA	NSCLC non squamoso				NSCLC squamoso		
BRACCIO SPERIMENTALE	pembrolizumab + chemioterapia	atezolizumab + chemioterapia	atezolizumab + chemioterapia + bevacizumab	nivolumab + chemioterapia	pembrolizumab + chemioterapia	atezolizumab + chemioterapia	nivolumab + chemioterapia
OS (HR) PD-L1 > 50%	0,59 (0,40-0,86)	0,84 (0,51-1,39)	0,70 (0,43-1,13)	0,56 (0,34-0,92)	0,64 (0,37-1,10)	0,48 (0,29-0,81)	NA
OS (HR) PD-L1 1-49%	0,66 (0,46-0,96)	0,70 (0,45-1,08)	0,80 (0,55-1,15)	NA	0,57 (0,36-0,90)	1,08 (0,81-1,45)	NA
OS (HR) PD-L1 < 1%	0,51 (0,36-0,71)	0,81 (0,61-1,08)	0,90 (0,71-1,14)	0,91 (0,66-1,25)	0,61 (0,38-0,98)	0,87 (0,67-1,13)	NA

Tabella 1. Principali studi di associazione chemioterapia e immunoterapia nel trattamento di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule.

mosa, che rappresentano il 20-30% dei casi di NSCLC e per i quali la terapia citotossica rimane la principale opzione terapeutica. Anche questo studio prevedeva un mantenimento con il solo pembrolizumab fino a un massimo di 35 cicli. L'aggiunta dell'immunoterapico ha garantito un vantaggio di 4,6 mesi in termini di OS (15,9 vs 11,3 mesi; HR 0,64; 95% CI, 0,49-0,85; $p < 0,001$) e di 1,6 mesi di PFS, rispetto alla sola chemioterapia (6,4 vs 4,8 mesi; HR 0,56; 95% CI, 0,45-0,70; $p < 0,001$), riducendo il rischio di morte del 36% e quello di progressione del 44%, garantendo un maggior tasso di risposta e un controllo più duraturo di malattia.² Pur a fronte di una maggior incidenza di effetti collaterali osservatisi nel braccio di combinazione, essi sono da correlare prevalentemente alla chemioterapia, e per lo più risultano gestibili con terapia di supporto.

Entrambi gli studi consentivano l'arruolamento di pazienti indipendentemente dal valore di espressione di PD-L1 e un dato importante emerso dall'analisi per sottogruppi è proprio che il vantaggio derivante dall'aggiunta dell'immunoterapia al trattamento chemioterapico standard è indipendente dai livelli di espressione di PD-L1, sebbene sia complessivamente maggiore per gli *high expressors* rispetto agli altri sottogruppi. In pratica clinica, PD-L1 rimane il *biomarker* predittivo principalmente utilizzato per selezionare i pazienti a cui proporre l'immunoterapia, da sola o in associazione a chemioterapia. Tuttavia, la sua utilità a questo scopo per il trattamento di combinazione è ancora oggi oggetto di discussione e altri potenziali biomarcatori sono in corso di valutazione.²

Sulla base di questi risultati, e di quelli dei numerosi altri studi in questo ambito, quali ad esempio IMpower130³, 131⁴ e 150⁵ che hanno indagato atezolizumab in asso-

ciamento a chemioterapia e/o antiangiogenico, e Checkmate227, che ha valutato nivolumab in associazione a chemioterapia, confermando tutti il vantaggio della combinazione, le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) hanno incorporato la chemio-immunoterapia nelle opzioni di trattamento di prima linea. In particolare, attualmente la rimborsabilità del trattamento è prevista per il sottogruppo di pazienti con NSCLC di istologia non-squamosa e livelli di espressione di PD-L1 $< 50\%$. In assenza di dati di confronto diretto tra l'associazione chemioterapia-immunoterapia e l'immunoterapia da sola per gli *high expressors*, questi ultimi continuano a ricevere pembrolizumab in monoterapia. Attualmente una criticità è rappresentata dalla non rimborsabilità in Italia della combinazione di chemio-immunoterapia per i tumori a istologia squamosa, nonostante gli studi ne abbiano evidenziato l'efficacia.

Una recente novità, seguita dall'approvazione in Europa e dalla rimborsabilità del trattamento in Italia, è stata la dimostrazione di efficacia della combinazione di chemioterapia e immunoterapia anche per il microcitoma polmonare, patologia che è rimasta per anni "orfana" di opzioni terapeutiche innovative e trattata fino a oggi per lo più con regimi di chemioterapia, sebbene con risultati assolutamente non soddisfacenti. Lo studio di fase 3 IMpower133, ha dimostrato la superiorità di atezolizumab in associazione a chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia in termini di sopravvivenza complessiva per pazienti con microcitoma avanzato naïve da trattamento (12,3 vs 10,3 mesi; HR 0,70, 95% CI; 0,54-0,91; $p = 0,0069$), riducendo il rischio di progressione o morte (5,2 vs 4,3 mesi; HR 0,77; 95% CI, 0,62-0,96; $p = 0,017$).⁶

Similmente, lo studio CASPIAN, che utilizzava l'anti PD-1 durvalumab, ha confermato il vantaggio della terapia di associazione per questa popolazione di pazienti.⁷

Oltre ai dati di efficacia sopra presentati, un dato importante che emerge dalla combinazione di chemio-immunoterapia nel trattamento delle neoplasie toraciche è sicuramente il sensibile vantaggio in termini di qualità della vita: questi pazienti vivono più a lungo e vivono meglio, proseguendo spesso la stessa terapia per molti mesi (anche grazie all'opzione del mantenimento, presente negli studi e mantenuta nelle linee guida); da questo deriva una migliore aderenza alle terapie e un minore "stress psicologico" per il paziente.

L'immunoterapia è pertanto rapidamente diventata una pietra miliare nella terapia del tumore polmonare, aprendo la strada a terapie di combinazione, che prevedono l'impiego di farmaci differenti, dalla chemioterapia, a farmaci che dovrebbero potenziare l'attività dell'immunoterapico. Tra le più interessanti strategie di associazione in corso di studio vi è tiragolumab, anticorpo monoclonale anti-TIGIT, proteina del *checkpoint* immunitario, il quale ha dimostrato risultati incoraggianti in combinazione con atezolizumab in pazienti affetti da NSCLC⁸. Altro *target* terapeutico in fase di sperimentazione è LAG-3, proteina espressa dai linfociti T in grado di regolarne negativamente la proliferazione e l'attivazione (NCT02817633).

La strategia terapeutica ottimale per i pazienti con tumore polmonare privi di mutazioni *target* sembra dunque essere la ricerca della "migliore combinazione di trattamenti" piuttosto che il "migliore trattamento", esplorando sinergie d'azione e meccanismi molecolari coinvolti nella crescita tumorale e nell'interazione del tumo-

re col suo microambiente. A tal proposito, sarà indispensabile continuare a esplorare bersagli molecolari e biomarcatori predittivi di risposta alle cure, al fine di aumentare le armi a nostra disposizione.

Bibliografia

- 1) GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, ET AL; for the KEYNOTE-189 Investigators. *Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2018;378:2078-92.
- 2) PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, ET AL; for the KEYNOTE-407 Investigators. *Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2018;379:2040-51.
- 3) WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, ET AL. *Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol 2019;20:924-37.
- 4) JOTTE R, CAPPUZZO F, VYNNYCHENKO I, ET AL. *Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial*. J Thorac Oncol 2020;15:1351-60.
- 5) SOCINSKI MA, JOTTE RM, CAPPUZZO F, ET AL; IMpower150 Study Group. *Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC*. N Engl J Med 2018;378:2288-301.
- 6) HORN L, MANSFIELD AS, SZCZĘSNA A, ET AL; IMpower133 Study Group. *First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2018;379:2220-9.
- 7) PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y, ET AL. *Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. Lancet 2019;394:1929-39.
- 8) RODRIGUEZ-ABREU D, JOHNSON ML, HUSSEIN MA, ET AL. *Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE)*. J Clin Oncol 2020;38:9503.
- 9) PAZ-ARES L, BRAHMER J, HELLMANN MD, ET AL. *CheckMate 227: a randomized, open-label phase 3 trial of nivolumab, nivolumab plus ipilimumab, or nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Ann Oncol 2017;28:1150-1.