

Sei qui: [Home \(/\)](#) ▶ [Editoria \(/editoria.html\)](#) ▶ [Lung Update \(/editoria/lung-update.html\)](#) ▶ [Oncologia Toracica \(/editoria/lung-update/oncologia-toracica.html\)](#) ▶ [Carcinoma polmonare non a piccole cellule \(NSCLC\) non squamoso metastatico: l'era della terapia di combinazione](#)

## Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non squamoso metastatico: l'era della terapia di combinazione (/editoria/lung-update/oncologia-toracica/1939-carcinoma-polmonare-non-a-piccole-cellule-nsclc-non-squamoso-metastatico-l-era-della-terapia-di-combinazione.html)

 **Pubblicazione il 02 Luglio 2018**

Attualmente nei pazienti con NSCLC avanzato senza mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK, la scelta del trattamento di I linea si basa principalmente sul livello di espressione di PD-L1, sull'istologia e sulle condizioni cliniche generali. Nei pazienti con buon *performance status* e con espressione di PD-L1  $\geq 50\%$  il trattamento di scelta è rappresentato dall'agente anti-PD-1 pembrolizumab (1). Invece nei pazienti con livello di espressione di PD-L1  $< 50\%$ , l'opzione terapeutica è ancora ad oggi la chemioterapia che assicura un beneficio in termini di sopravvivenza di alcuni mesi.

Tale scenario è però destinato a cambiare stante i risultati di uno studio di fase III recentemente presentato da Leena Gandhi al congresso annuale dell'*American Association for Cancer Research (AACR)*. Si tratta del KEYNOTE-189, contemporaneamente pubblicato sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine (NEJM)*. Il KEYNOTE-189 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III che fornisce ulteriori convincenti prove a supporto della terapia con la tripletta platino-pemetrexed-pembrolizumab, già valutata precedentemente nello studio di fase II KEYNOTE-021 (2, 3).

Sono stati arruolati 616 pazienti con NSCLC non squamoso avanzato non pretrattati e senza alterazioni EGFR o ALK, randomizzati 2:1 a ricevere pemetrexed e una chemioterapia platino-basata in combinazione con pembrolizumab (braccio sperimentale) o placebo (braccio di controllo). Nel braccio sperimentale, i pazienti hanno ricevuto pembrolizumab più il pemetrexed come terapia di mantenimento. Nel braccio di controllo, i pazienti hanno ricevuto pemetrexed come terapia di mantenimento, ma era consentito un cross-over al pembrolizumab in caso di progressione.

I pazienti arruolati sono stati stratificati anche sulla base dell'espressione del PDL1. Entrambi i bracci di trattamento erano ben bilanciati per caratteristiche demografiche e patologiche, con una lieve maggioranza di soggetti di sesso maschile nel braccio sperimentale (62% vs 52,9%).

I risultati mostrano un significativo beneficio sulla sopravvivenza globale (OS) dall'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia con un Hazard Ratio (HR) senza precedenti di 0,49. Dopo un *follow-up* mediano di 10,5 mesi la OS mediana non è stata ancora raggiunta nel braccio sperimentale, mentre è pari a 11,3 mesi nel braccio di controllo. Il risultato sorprendente è che tutti i sottogruppi hanno beneficiato dell'aggiunta di pembrolizumab, anche se il maggiore beneficio è stato raggiunto nel gruppo dei pazienti che con PDL1  $\geq 50\%$ .

Come precedentemente affermato, ai pazienti inclusi nel braccio di controllo era permesso il cross-over a ricevere pembrolizumab in caso di progressione di malattia. Malgrado un tasso di cross-over del 50%, si è osservato ancora un evidente beneficio di sopravvivenza tale da suggerire che la terapia di combinazione "upfront" può essere migliore della sola immunoterapia.

La PFS (*Progression Free Survival*) è risultata significativamente migliore nel braccio sperimentale in cui la PFS mediana è stata di 8,8 vs 4,9 mesi. Nonostante tali sorprendenti risultati, però, il tasso di PFS ad 1 anno si attesta solo al 34,1%.

Usando questo sito si accetta l'utilizzo dei cookie per analisi, contenuti personalizzati e annunci. Analizzando i sottogruppi, il beneficio in termini di PFS era maggiore nei pazienti con espressione di PDL1  $\geq 50\%$ , ma anche i pazienti con PDL1 compreso tra 1% e 49% avevano un beneficio significativo, meno evidente, invece, in

quelli con PDL1 < 1%. Un quadro simile è stato visto anche per il tasso di risposta obiettiva (ORR) pari al 47,6% nella terapia di combinazione, con percentuali maggiori nei pazienti con PD-L1 ≥ 50%.

Per quanto concerne il tasso di eventi avversi, non ci sono notevoli differenze nei due bracci. Le tossicità erano in linea con quanto atteso fatta eccezione per il danno renale acuto più frequente nella terapia di combinazione (5,2% vs 0,5%), ma comunque gestibile clinicamente. Da osservare che il tasso di nefrite era più alto in questo studio rispetto agli altri studi con il pembrolizumab, ma dobbiamo comunque ricordare che tutti e tre i farmaci del regime di combinazione possono causare tossicità renale. Eventi avversi di tipo immune si sono manifestati nel 22,7% vs 11,9% rispettivamente.

I risultati di questo studio sono potenzialmente in grado di cambiare la pratica clinica soprattutto nei pazienti con NSCLC avanzato con espressione di PDL1 < 50%, che non potrebbero giovare dell'immunoterapia in I linea. Infatti pembrolizumab in aggiunta a chemioterapia con platino-pemetrexed potrebbe essere un nuovo standard di cure per il trattamento di I linea, indipendentemente dall'espressione di PD-L1.

Secondo Leena Gandhi i risultati supportano l'ipotesi che la chemioterapia abbia proprietà immunogeniche che potrebbero aumentare l'attività degli agenti immunoterapici ed estendere i benefici del pembrolizumab anche a pazienti che non esprimono PD-L1. Tali benefici devono essere però ulteriormente indagati. Sebbene lo studio KEYNOTE-189 dimostri che la combinazione migliora la sopravvivenza in tutti i sottogruppi indipendentemente dall'espressione di PDL1, riteniamo comunque che il test PD-L1 al momento della diagnosi sia ancora fondamentale per impostare un'adeguata strategia terapeutica. Infatti si ribadisce che il beneficio del trattamento di combinazione risulta comunque essere maggiore nel sottogruppo di pazienti con PDL1 altamente espresso.

Alla luce dei nuovi dati di letteratura, si potrebbe però pensare di associare al PDL1 altri biomarcatori, come ad esempio il carico mutazionale tumorale (TMB) mediante metodiche di Next-Generation Sequencing (NGS) al fine di ottenere ulteriori informazioni per una più accurata scelta terapeutica nell'era di una medicina personalizzata.

Prima di cambiare davvero la pratica clinica sarà però necessario aspettare i risultati di questo studio alla luce di un *follow-up* più lungo.

## Bibliografia

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med 2016;375:1823-33.
2. Langer C, Gadgeel S, Borghaei H, et al. *Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: A randomized phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study*. Lancet Oncol 2016;17:1497-1508.
3. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, et al. *Updated results of KEYNOTE-021 cohort G: A randomized, phase II study of pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC*. ESMO Congress 2017 . Abstract LBA49. Presented September 8, 2017.



(<http://www.hon.ch/HONcode/Italian/?HONConduct605928>)

Aderiamo allo standard HONcode per l'affidabilità dell'informazione medica.

AIPO - Associazione Italiana Pneumologi  
Ospedalieri  
Via A. Da Recanate, 2 - 20124 MILANO  
Tutti i diritti riservati [www.aiponet.it](http://www.aiponet.it)  
Tel 02/36590350 - Fax 02/36590360  
P.IVA 12378920156 - C.F. 04425680727

Per inviare pareri, commenti e contributi scrivere a [redazione@aiporicerche.it](mailto:redazione@aiporicerche.it) (<mailto:redazione@aiporicerche.it>)

Termini e condizioni d'utilizzo (</termini-e-condizioni-d-utilizzo.html>) | Privacy Policy (</privacy-policy.html>) | Disclaimer (</disclaimer.html>)

AIPO Sostiene



(</attivita-istituzionali/corporate-golden-donor-fai.html>)

X (<http://www.sintexservizi.it>)

site powered by sintex servizi s.r.l. (<http://www.sintexservizi.it>)

Usando questo sito si accetta l'utilizzo dei cookie per analisi, contenuti personalizzati e annunci.

[Cookie Policy \(/privacy-policy.html\)](/privacy-policy.html) Accetto