

Trattamento neoadiuvante nel NSCLC: tra vecchie evidenze e nuove approvazioni

**Luigi Della Gravara¹, Ciro Battiloro²,
Antonietta Letizia², Rosa Cantile²,
Danilo Rocco²**

Introduzione

Secondo le più recenti e autorevoli linee guida internazionali, pubblicate dalla American Society of Clinical Oncology (ASCO) e dalla European Society for Medical Oncology (ESMO), una terapia neoadiuvante – definita come una terapia medica sistemica somministrata prima di una chirurgia a intento curativo – risulta essere raccomandata nei pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (*non-small-cell lung cancer* - NSCLC) in III stadio potenzialmente radicalizzabile (N2). Nello specifico, in questo sottogruppo di pazienti la terapia raccomandata è rappresentata da una doppietta chemioterapica contenente farmaci derivati dal platino associati o meno a un trattamento radioterapico¹.

L'era della chemioterapia a base di platino ± radioterapia

Queste indicazioni, tuttavia, sono basate su dati di letteratura piuttosto datati. Una delle più ampie e considerate metanalisi disponibili è stata stilata dal NSCLC Meta-

analysis Collaborative Group e raggruppa 15 *trial* internazionali randomizzati condotti dal 1985 al 2007, per un totale di 2.385 pazienti in stadio I-IIIa; i pazienti randomizzati a ricevere una terapia neoadiuvante hanno riportato una riduzione del rischio di morte del 13% pari a un aumento della sopravvivenza del 5% (HR: 0,87) e un beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival* - DFS) (HR: 0,85). Tuttavia, questa metanalisi non è riuscita a individuare né un sottogruppo specifico di pazienti che si beneficiasse della terapia neoadiuvante in modo particolare né un regime chemioterapico superiore agli altri; in aggiunta, l'uso della radioterapia non è stato associato a benefici significativi. Risultati simili sono stati raggiunti anche da una più recente metanalisi che analizzava il ruolo della chemioterapia neoadiuvante associata alla radioterapia *versus* la sola chemioterapia neoadiuvante in 334 pazienti affetti da NSCLC III stadio (N2) randomizzati tra il 2010 e il 2015, riportando benefici statisticamente significativi per il primo braccio in termini di risposta (OR: 0,51), *downstaging* linfonodale mediastinico (OR: 0,60), risposta patologica completa (*pathological complete response* - pCR) linfonodale media-

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

²U.O.C. Pneumologia ad Indirizzo Oncologico, A.O.R.N. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, danilorocco@yahoo.it



stinica (OR: 0,50) percentuale di chirurgie R0 (OR: 0,46), ma non in termini di sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival* - PFS) o sopravvivenza complessiva (*overall survival* - OS)¹.

La rivoluzione dell'immunoterapia: primi trial e conferme in fase III

Dall'introduzione in pratica clinica del primo immunoterapico sottoforma di *immune checkpoint inhibitors* (ICIs) nel trattamento del NSCLC avanzato (2015-nivolumab), l'interesse nei confronti dell'immunoterapia è aumentato esponenzialmente, coinvolgendo progressivamente nuovi farmaci e nuovi *setting*, neoadiuvante incluso. A partire dal 2018, diversi piccoli studi (tra 15 e 180 pazienti) in fase I-II hanno investigato il ruolo di diversi ICIs nel trattamento neoadiuvante di pazienti affetti da NSCLC in stadio IB (> 2 cm)-IIIB in monoterapia, così come in associazione ad altri immunoterapici, a doppiette chemioterapiche contenenti derivati del platino o a entrambi. I risultati, per quanto impossibili da standardizzare e confrontare in maniera rigorosa, si sono rivelati promettenti, con

tassi di risposta patologica maggiore (*major pathological response* - MPR) dal 15 all'80% e di pCR dal 5 al 60%, con i migliori risultati associati alle combinazioni con doppiette chemioterapiche contenenti derivati del platino e singoli immunoterapici. Sulla scorta di questi iniziali interessanti evidenze si è proceduto a disegnare studi di fase III randomizzati con un maggior numero di pazienti e, soprattutto, con la possibile aggiunta di un ICI in monoterapia con intento adiuvante in aggiunta alla chemio-immunoterapia a intento neoadiuvante.

Nello studio CheckMate 816, 358 pazienti affetti da NSCLC radicalizzabile in stadio IB (≥ 4 cm)-IIIA venivano randomizzati (1:1) a ricevere tre cicli di nivolumab più una doppietta chemioterapica contenente platino o tre cicli di una doppietta chemioterapica contenente platino prima della chirurgia radicale. I dati raccolti mostravano un chiaro beneficio per il braccio sperimentale in termini di chirurgie eseguite (83% vs 75%), resezioni R0 (83% vs 79%), sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival* - EFS) (31,6 mesi vs 20,8 mesi), pCR (24% vs 2%) e OS a due anni (83% vs 71%). Questi eccezionali risultati sono stati confermati al recentissimo convegno ESMO 2023, con un *update* a tre anni per EFS (57% vs 43%) e per OS (78% vs 64%). Grazie a questi risultati di portata storica, questa combinazione ha raggiunto l'altrettanto storico traguardo di risultare il primo trattamento approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel *setting* neoadiuvante [pazienti NSCLC radicalizzabili in stadio IB (≥ 4 cm)-IIIA] da più di quarant'anni².

Al contrario nel *trial* randomizzato di fase III KEYNOTE-671, 786 pazienti affetti da NSCLC radicalizzabile in stadio II-IIIB (N2) venivano randomizzati (1:1) a ricevere quattro cicli di pembrolizumab più

una doppietta chemioterapica contenente platino o quattro cicli di una doppietta chemioterapica contenente platino seguiti da chirurgia radicale e quindi da 13 cicli di pembrolizumab adiuvante o da 13 cicli di placebo in adiuvante. I risultati hanno favorito il braccio sperimentale sia per EFS a due anni (62% vs 41%) che per OS a due anni (81% vs 78%). Entrambi i dati sono stati ulteriormente confermati a quattro anni all'ultimo congresso ESMO 2023: 48% vs 26% e 67% vs 51,5%, rispettivamente. Alla luce di questi dati, la FDA ha garantito l'*approval* anche a questo schema, ma in pazienti NSCLC radicalizzabili in stadio II-IIIB (N2)³.

Conclusioni e prospettive future

Sebbene le linee guida internazionali non riflettano ancora questo cambiamento, la recente approvazione da parte della FDA di questi due schemi segna un'attesissima rivoluzione in un *setting* storicamente difficile come quello del NSCLC neoadiuvante. Naturalmente, dati così recenti lasciano aperte una serie di domande: come scegliere tra un trattamento perioperatorio e uno esclusivamente neoadiuvante? Qual è la migliore combinazione di farmaci? Qual è il miglior sottogruppo di pazienti da selezionare? È possibile individuare uno o più biomarcatori?

In ogni caso, questi nuovi schemi sono destinati a entrare in un futuro molto prossimo nella nostra pratica clinica e a influenzarla profondamente. Inoltre, verosimilmente il numero di regimi a disposizione aumenterà, grazie ai risultati preliminari ma favorevoli di altri due studi presentati ai Congressi International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ed ESMO 2023: AEGEAN e CheckMate 77T, che prevedono come braccio sperimentale in pazienti NSCLC in stadio IIA-IIIB ri-



spettivamente quattro cicli di durvalumab più una doppietta chemioterapica contenente platino seguiti da chirurgia e quindi da 12 cicli di durvalumab a intento adiuvante e quattro cicli di nivolumab più una doppietta chemioterapica contenente platino seguiti da chirurgia e quindi da 12 cicli di nivolumab a intento adiuvante^{4,5}.

Bibliografia

- 1) NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. *Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data*. Lancet 2014;383:1561-71.
- 2) PULLA MP, FORDE PM, SPICER JD, ET AL. *LBA57 Neoadjuvant nivolumab (N) + chemotherapy (C) in the phase III CheckMate 816 study: 3-y results by tumor PD-L1 expression*. Ann Oncol 2023;34: S1298-9.
- 3) SPICER JD, GAO S, LIBERMAN M, ET AL. *LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC)*. Ann Oncol 2023;34: S1297-8.
- 4) HEYMACH JV, MITSUDOMI T, HARPOLE D, ET AL. *Design and rationale for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab for the treatment of patients with resectable stages II and III non-small-cell lung cancer: the AEGEAN trial*. Clin Lung Cancer 2022;23:e247-51.
- 5) CASCONI T, AWAD MM, SPICER JD, ET AL. *LBA1 CheckMate 77T: phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIB NSCLC*. Ann Oncol 2023;34: S1295.