



NSCLC STADIO IV - PRIMA LINEA

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA NEI PAZIENTI "FIT"
CON MALATTIA AVANZATA PD-L1 < 50%
SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER?

178

CISPLATINO O CARBOPLATINO?

190

IL RUOLO DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

194

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA
PER I PAZIENTI ANZIANI CON MALATTIA AVANZATA,
PD-L1 < 50% E SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER?

200

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER
I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50%, SENZA
ALTERAZIONI GENICHE DRIVER E PERFORMANCE STATUS 2?

207

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON
MALATTIA AVANZATA E MUTAZIONI ATTIVANTI DI EGFR?

213

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON
MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ALK?

222

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON
MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ROS1 O
MUTAZIONE DI BRAF V600E?

225

QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI I LINEA
NEI PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA
SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER CON PD-L1 ≥ 50%?

228

QUALE ATTEGGIAMENTO TERAPEUTICO IN PAZIENTI

232

NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA NEI PAZIENTI “FIT” CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50% E SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER?

Nel 1995, un'importante meta-analisi basata su dati individuali ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto nel trattamento di I linea del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) [1]. Negli anni seguenti, numerosi studi randomizzati hanno dimostrato un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile per le differenti combinazioni a due farmaci comprendenti un derivato del platino (cisplatino o carboplatino) e un secondo farmaco di “III generazione” (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel) [2-4]. Varie meta-analisi, pubblicate negli ultimi anni, hanno valutato le eventuali differenze in efficacia tra le suddette combinazioni a due farmaci contenenti platino e un farmaco di III generazione [5-7]. La prima delle tre meta-analisi ha confrontato l'efficacia della combinazione di platino e gemcitabina rispetto ad altri schemi a base di platino, evidenziando un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale a favore della combinazione contenente gemcitabina. D'altra parte, tale vantaggio non risultava più significativo considerando i soli confronti con combinazioni contenenti un farmaco di “III generazione” [5]. In una seconda meta-analisi, che ha unito i dati di sette studi che confrontavano terapia con docetaxel con terapia contenente alcaloidi della vinca, il docetaxel è risultato superiore in termini di sopravvivenza globale e tossicità [6].

Infine, in una recente meta-analisi basata sui dati della letteratura, è stato valutato l'impatto dei differenti farmaci di III generazione sull'attività della chemioterapia di I linea, misurata in termini di risposte obiettive e progressioni precoci [7]. La possibilità di ottenere una risposta obiettiva si è dimostrata simile tra i vari farmaci, mentre per quanto riguarda la progressione precoce, l'impiego di gemcitabina e paclitaxel sono risultati associati rispettivamente a un rischio minore e maggiore. Valutati complessivamente, i risultati di tali meta-analisi suggeriscono una modesta superiorità degli schemi a base di platino con

gemcitabina o docetaxel rispetto alle altre combinazioni di III generazione, ma le eventuali differenze di efficacia sono modeste, e nella scelta della combinazione da impiegare in I linea pesano considerazioni relative al profilo di tossicità dei farmaci e alla convenienza di somministrazione. Per quanto riguarda la scelta tra cisplatino e carboplatino, si rimanda al quesito specifico. La combinazione di cisplatino e pemetrexed è stata confrontata, in uno studio randomizzato di fase III, con la combinazione di cisplatino e gemcitabina [8].

Lo studio, disegnato per dimostrare la non inferiorità della combinazione sperimentale in termini di sopravvivenza globale, si è concluso con un risultato positivo. In particolare, la sopravvivenza mediana è risultata pari a 10.3 mesi in entrambi i bracci (Hazard Ratio [HR] 0.94, intervallo di confidenza al 95% 0.84-1.05). La combinazione di cisplatino e pemetrexed determinava una minore incidenza di neutropenia severa, anemia severa, neutropenia febbrile, alopecia, a prezzo di una maggiore incidenza di nausea e vomito.

L'analisi per sottogruppi basata sull'istotipo ha evidenziato un'interazione statisticamente significativa tra istotipo e efficacia del trattamento, con un'efficacia maggiore di cisplatino + pemetrexed nel sottogruppo di pazienti con tumore non squamoso, associata a un'efficacia inferiore per la combinazione sperimentale nel sottogruppo di pazienti con tumore squamoso [8, 9] (**Tabella 1**). Nell'interpretare tali risultati, va tenuto conto che lo studio era disegnato per dimostrare la non inferiorità del trattamento sperimentale, e che l'evidenza relativa alla maggiore efficacia nei tumori non squamosi viene da analisi di sottogruppo. D'altro canto, tale risultato è del tutto consistente con la medesima interazione osservata negli studi in cui il pemetrexed è stato impiegato come trattamento di II linea [9] e come terapia di mantenimento dopo chemioterapia di I linea [10]. Uno studio di fase III ha confrontato il carboplatino in combinazione con il paclitaxel trisettimanale o il nab-paclitaxel settimanale in 1.052 pazienti affetti da NSCLC avanzato. La combinazione con il nab-paclitaxel ha riportato una ORR del 33% versus il 25% del regime con il paclitaxel ($p = 0.005$) e la ORR è stata più evidente nel sottogruppo di pazienti con NSCLC ad istologia squamosa (41% versus 24%; $p < 0.001$). La PFS mediana è stata di 6.3 versus 5.8 mesi (HR 0.90, 95% CI 0.76-1.06; $p = 0.89$) e la OS mediana di 12.1 versus 11.2 mesi (HR 0.92, 95% CI 0.79-1.06; $p = 0.27$), rispettivamente. Il profilo di tossicità è stato diverso con meno incidenza di grado > 3 neuropatia, neutropenia, artralgia e mialgia riportata nel braccio con

TABELLA 1. Studio randomizzato di confronto tra cisplatino + pemetrexed e cisplatino + gemcitabina: risultati complessivi e analisi di sottogruppo in base al sottotipo istologico [8, 9]

	Cisplatino + pemetrexed	Cisplatino + gemcitabina
Popolazione complessiva		
Numero di pazienti	862	863
Sopravvivenza globale		
Mediana	10.3 mesi	10.3 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	0.94 (0.84 – 1.05)	
PFS		
Mediana	4.8 mesi	5.1 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	1.04 (0.94 – 1.15)	
Analisi di sottogruppo in base all'istotipo del tumore		
A. Pazienti con tumori non squamosi		
Numero di pazienti	512	488
Sopravvivenza globale		
Mediana	11.8 mesi	10.4 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	0.81 (0.70 – 0.94)	
PFS		
Mediana	5.3 mesi	4.7 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	0.90 (0.79 – 1.02)	
B. Pazienti con tumori squamosi		
Numero di pazienti	244	229
Sopravvivenza globale		
Mediana	9.4 mesi	10.8 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	1.23 (1.00 – 1.51)	
PFS		
Mediana	4.4 mesi	5.5 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	1.36 (1.12 – 1.65)	

PFS: sopravvivenza libera da progressione

il nab-paclitaxel e meno piastrinopenia e anemia di grado > 3 nel gruppo trattato con paclitaxel [11]. In base ai risultati di questo studio FDA ed EMA hanno registrato il nab-paclitaxel in combinazione con il carboplatino per il trattamento di prima linea del NSCLC avanzato (in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida il nab-paclitaxel non è ancora registrato in questa indicazione). Una meta-analisi per dati individuali, ha confrontato 6 versus 3-4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una PFS mediana di 6.09 versus 5.33 mesi (HR 0.79, 95%CI 0.68-0.90; $p = 0.0007$) e una OS mediana di 9.54 versus 8.68 mesi (HR 0.94, 95% CI 0.83-1.07; $p = 0.33$), rispettivamente. La tossicità, soprattutto anemia di grado 3 è risultata lievemente peggiore nel braccio con 6 cicli di chemioterapia. I risultati di questa meta-analisi confermano che 4 cicli di schemi a base di platino sono sufficienti, come trattamento di prima linea, a prescindere dall'istologia di NSCLC [12]. L'aggiunta del bevacizumab alla combinazione di carboplatino e paclitaxel è stata sperimentata in uno studio randomizzato statunitense di fase III (ECOG 4599) in cui l'eleggibilità, in considerazione del rischio di sanguinamento legato all'impiego del bevacizumab nei tumori squamosi, era limitata ai pazienti con tumore non squamoso [13]. End-point primario era costituito dalla sopravvivenza globale.

L'anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor (VEGF) veniva somministrato, alla dose di 15 mg/kg, concomitante ai cicli di chemioterapia, e successivamente proseguito fino a progressione di malattia. Lo studio ha evidenziato un significativo beneficio in termini di prolungamento della sopravvivenza globale (sopravvivenza mediana 12.3 versus 10.3 mesi, HR 0.79, intervallo di confidenza al 95% 0.67-0.92, $p = 0.003$). In un'analisi esplorativa condotta successivamente alla pubblicazione dello studio, nel sottogruppo di pazienti con adenocarcinoma l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia è risultato associato a un vantaggio di circa 4 mesi di prolungamento della sopravvivenza globale (14.2 versus 10.3 mesi, HR 0.69, intervallo di confidenza al 95% 0.58-0.83) [14].

In un secondo studio randomizzato europeo denominato AVAiL, il bevacizumab è stato aggiunto, in due livelli di dose (7.5 e 15 mg/kg), alla combinazione di cisplatino e gemcitabina, determinando un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione, end-point primario dello studio, senza dimostrare però un beneficio in termini di sopravvivenza globale [15, 16]. Nel dettaglio, la

TABELLA 2. Studi randomizzati di fase III che hanno sperimentato l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia di I linea per NSCLC avanzato

	ECOG 4599 [13]	AVAIL [15, 16]
Braccio di controllo	Carboplatino + paclitaxel	Cisplatino + gemcitabina + placebo
Braccio sperimentale	Carboplatino + paclitaxel + bevacizumab	Cisplatino + gemcitabina + bevacizumab
Numero di pazienti (controllo)	444	347
Numero di pazienti (bevacizumab)	434	345: 7.5 mg/kg 351: 15 mg/kg:
Endpoint primario	Overall survival	Progression-free survival
Criteri di eleggibilità		
Età	Nessun limite superiore	Nessun limite superiore
Performance Status	ECOG 0 – 1	ECOG 0 – 1
Istologia	No tumori a predominante istologia squamosa	Solo NSCLC non squamosi
Principali criteri di esclusione	Emottisi Metastasi encefaliche Provata diatesi emorragica o coagulopatia Uso di anticoagulanti Uso regolare di aspirina o FANS Ipertensione non controllata	Emottisi Metastasi encefaliche Storia di patologie trombotiche o emorragiche Uso di anticoagulanti Uso recente o in corso di aspirina Ipertensione non controllata Massa tumorale adiacente o infiltrante i grossi vasi
Risultati principali		
Sopravvivenza globale		
Mediana (bevacizumab)	12.3 mesi	n.a.
Mediana (controllo)	10.3 mesi	n.a.
Hazard Ratio (95% CI)	0.79 (0.67 – 0.92)	0.80 (0.68 – 1.14): 7.5 mg/kg 1.02 (0.79 – 1.31): 15 mg/kg
P (log rank test)	0.003	n.a.
Sopravvivenza libera da progressione		
Mediana (bevacizumab)	6.2 mesi	6.7 mesi: 7.5 mg/kg 6.5 mesi: 15 mg/kg
Mediana (controllo)	4.5 mesi	6.1 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	0.66 (0.57 – 0.77)	0.75 (0.62 – 0.91): 7.5 mg/kg vs placebo 0.82 (0.68 – 0.98): 15 mg/kg vs placebo
P (log rank test)	<0.001	0.003: 7.5 mg/kg vs placebo 0.03: 15 mg/kg vs placebo

PFS era pari a 6.1, 6.7 e 6.5 mesi rispettivamente nel braccio di sola chemioterapia, chemioterapia + bevacizumab 7.5 mg/kg e chemioterapia + bevacizumab 15 mg/kg, rispettivamente.

L'HR di progressione rispetto al braccio di controllo era pari a 0.75 (intervallo di confidenza al 95% 0.62-0.91) e 0.82 (intervallo di confidenza al 95% 0.68-0.98), rispettivamente per la dose più bassa e più alta di bevacizumab. Le caratteristiche dei 2 studi randomizzati che hanno testato l'efficacia del bevacizumab alla chemioterapia di I linea sono riassunte nella **Tabella 2**.

Vi sono alcune considerazioni da fare relative agli studi con bevacizumab:

- In primo luogo, bevacizumab, mentre ha prodotto un rilevante prolungamento della sopravvivenza globale quando aggiunto a carboplatino + paclitaxel, in aggiunta a cisplatino + gemcitabina ha dimostrato un modesto beneficio in un obiettivo surrogato (la PFS), senza peraltro dimostrare un prolungamento della sopravvivenza globale. Analisi retrospettive e grandi studi osservazionali condotti in migliaia di pazienti hanno documentato la buona tollerabilità del bevacizumab in aggiunta a numerosi farmaci impiegati come trattamento di I linea [17], ma non disponiamo di studi randomizzati che documentino l'efficacia del farmaco con combinazioni chemioterapiche diverse da quelle dei due studi randomizzati descritti.
- In secondo luogo, gli studi in questione prevedevano la somministrazione di bevacizumab come agente singolo al termine dei cicli di chemioterapia, fino a progressione di malattia, anche se non esistono studi randomizzati che abbiano provato l'efficacia di tale prosecuzione di trattamento.

CHEMIOTERAPIA E IMMUNOTERAPIA

Lo studio KEYNOTE-189 ha randomizzato 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa e non selezionati per l'espressione di PD-L1, a ricevere platino/pemetrexed con o senza pembrolizumab. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS. Lo studio prevedeva il crossover al pembrolizumab o ad altro immunoterapico nel gruppo di pazienti in progressione alla prima linea di chemioterapia/placebo [18]. La OS mediana è stata di 10.7 mesi nel braccio di sola chemioterapia e 22

mesi nel braccio con il pembrolizumab (HR 0.56; 95% CI, 0.45 to 0.70). Il miglioramento della OS è stato indipendente dall'espressione di PD-L1. La PFS mediana è stata di 4.9 e 9 mesi, rispettivamente (HR 0.48; 95% CI, 0.40 to 0.58) [19]. La ORR è stata di 47.6% e 18.9%, rispettivamente. La combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha riportato una percentuale di tossicità di grado 3-4 del 67.2% rispetto al 65.8% della sola chemioterapia [18].

La combinazione di pembrolizumab con platino/pemetrexed nel trattamento del NSCLC metastatico ad istotipo non-squamoso è attualmente rimborsata in Italia per i tumori con espressione di PD-L1 < 50%.

Lo studio KEYNOTE-407 ha randomizzato 559 pazienti con NSCLC ad istologia squamosa, a ricevere carboplatino e paclitaxel (o nab-paclitaxel) con o senza pembrolizumab. Anche in questo caso era ammesso il crossover. I due obiettivi primari, OS e PFS, sono stati raggiunti, con un vantaggio di 4.6 mesi in OS per il braccio sperimentale (15.9 vs 11.3 mesi, HR 0.64, p .001), con un tasso di incidenza di tossicità di grado 3-4 sovrapponibile tra i due bracci [20]. Questa terapia di combinazione è approvata EMA, al momento della stesura delle seguenti linee guida in discussione AIFA per la rimborsabilità in Italia.

L'associazione di una doppietta a base di platino e atezolizumab è stata valutata in due studi di fase III nell'istologia non-squamosa, IMpower 130, e IMpower 150, quest'ultimo con un regime che prevedeva anche l'aggiunta di bevacizumab [21-22]. Entrambi gli studi sono risultati positivi per un vantaggio in OS della terapia di combinazione [21-22].

Questi regimi di combinazione chemio-immunoterapica sono approvati EMA ma non sono rimborsabili in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida.

Un altro farmaco anti-PD1, sintilimab, è stato valutato in due studi cinesi di fase III, ORIENT-11 e ORIENT-12, nell'istologia non-squamosa e squamosa, in associazione alla chemioterapia standard in prima linea (sale di platino e pemetrexed o sale di platino e gemcitabina, rispettivamente). Un incremento significativo in PFS, obiettivo principale, è stato raggiunto in entrambi gli studi [23,24]

Lo studio CheckMate 227 ha valutato la combinazione di due immunoterapici, nivolumab ed ipilimumab (anti-PD1 e anti-CTLA4), in due sottostudi: la parte 1, nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab, chemioterapia standard; la parte 2, nei pazienti con PD-L1 < 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-

ipilimumab, nivolumab più chemioterapia, chemioterapia standard [25]. I risultati di questo studio sono stati positivi in favore della combinazione immunoterapica, con una OS mediana di 17.1 mesi contro 13.9 mesi nel braccio di chemioterapia standard. L'obiettivo primario dello studio, OS nei pazienti con PD-L1 \geq 1%, è stato raggiunto, con una OS di 17.1 mesi contro 14.9 mesi ($p=0.007$) [25]. Alla luce di questi risultati, la combinazione di nivolumab ed ipilimumab in prima linea è stata approvata da FDA per i pazienti con PD-L1 \geq 1%. Sulla base dei risultati positivi dello studio CheckMate 227, un altro studio di fase III, il CheckMate 9LA, ha confrontato l'associazione di nivolumab e ipilimumab con due cicli di chemioterapia verso la sola chemioterapia standard [26]. Questa associazione ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio, un vantaggio in OS (15.6 vs 10.9 mesi, HR 0.66, 95% CI: 0.55–0.80) rispetto alla sola chemioterapia, indipendentemente dal PD-L1 [26], e questo regime è stato approvato da FDA. Un'altra combinazione di immunoterapici, durvalumab e tremelimumab (anti-PDL1 e anti-CTLA4) è stata valutata nello studio di fase III MYSTIC, dove non ha ottenuto un vantaggio in OS rispetto alla chemioterapia standard [27]. La stessa combinazione è stata anche valutata in associazione alla chemioterapia, rispetto alla sola combinazione immunoterapica, nello studio BR.34 di fase II, senza ottenere un vantaggio in termini di OS [28].

I risultati dei principali studi di combinazione chemio-immunoterapica e immuno-immunoterapica sono riassunti nella **Tabella 3**.

Sebbene la immunoterapia di combinazione non sia attualmente registrata in Europa ed in Italia, i risultati positivi di questi studi porteranno nel prossimo futuro ad una modifica dello standard di pratica clinica, aggiungendo un'opzione di trattamento di prima linea nei pazienti senza alterazioni geniche driver.

TABELLA 3. Principali studi di fase III di associazione di chemioterapia e immunoterapia in I linea nei pazienti con NSCLC avanzato.

	Setting	Biomarcatore	Bracci di trattamento	N	Overall Survival HR (95% CI)
KEYNOTE 407²⁰	1L Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	(Nab)-paclitaxel + CBDCA + pembrolizumab	278	0.64 (0.49-0.85)
			(Nab)-paclitaxel + CBDCA	281	
KEYNOTE 189¹⁹	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Pemetrexed + platino + pembrolizumab	410	0.49 (0.38-0.68)
			Pemetrexed + platino	206	
IMpower 130²¹	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab	483	0.80 (0.65-0.99)
			Nab-paclitaxel + CBDCA	240	
IMpower 131²⁹	1L Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab	343	0.88 (0.73-1.05)
			Nab-paclitaxel + CBDCA	340	
IMpower 132³⁰	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Pemetrexed + platino + pembrolizumab	292	0.81 (0.64 -1.03)
			Pemetrexed + platino	286	
IMpower 150²²	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel + atezolizumab	400	0.78 (0.64-0.96)
			Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel	400	
Checkmate 227 - parte 2³¹	1L Non-Squamoso 72% Non-Squamoso 28%	PD-L1 (stratificazione)	Chemioterapia (in base a istologia) + nivolumab	377	0.81 (0.67-0.97)
			Chemioterapia (in base a istologia)	378	
Checkmate 227 - parte 1²⁵	1L Squamoso 28% Non-Squamoso 72%	PD-L1 e TMB (stratificazione)	Nivolumab + Ipilimumab	583	0.73 (0.64-0.84)
			Chemioterapia (in base a istologia)	583	
MYSTIC²⁷	1L Squamoso 32% Non-Squamoso 68%	PD-L1 \geq 25% #	Durvalumab + Tremelimumab	163	D+T vs CT 0.85 (0.61-1.17)
			Durvalumab	163	
			Chemioterapia (in base a istologia)	162	
Checkmate 9LA²⁶	1L Squamoso 31% Non-Squamoso 69%	PD-L1 (stratificazione)	Nivolumab + Ipilimumab + (2 cicli) chemioterapia	361	0.66 (0.55-0.80)
			Chemioterapia (in base a istologia)	358	
BR.34²⁸	1L Squamoso 18% Non-Squamoso 82%	PD-L1 (stratificazione)	(Nab)-paclitaxel + CBDCA + pembrolizumab	150	0.88 (0.67-1.16)
			(Nab)-paclitaxel + CBDCA	151	

#PD-L1 fattore di stratificazione. Dati riportati per il sottogruppo con PDL1 \geq 25%.

RACCOMANDAZIONI

- Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di platino/pemetrexed e pembrolizumab rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia adenocarcinoma, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego. Sono raccomandati quattro cicli di chemio-immunoterapia seguiti da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab fino a progressione.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di platino/paclitaxel e pembrolizumab per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia squamosa, PD-L1 < 50%, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego, non è ancora rimborsata in Italia.
Il trattamento standard in questo setting è, al momento della stesura delle presenti linee guida, rappresentato dalla chemioterapia con sale di platino + chemioterapico di III generazione (ad esclusione del pemetrexed).

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311:899-909.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
3. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non—small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-3218.
4. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291.
5. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47:69-80.
6. Douillard JY, Laporte S, Fossella F, et al. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; 2:939-946.
7. Grossi F, Aita M, Defferrari C, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist* 2009; 14:497-510.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-3551.
9. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14:253-263.
10. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-1440.
11. Socinski M, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:2055-2062.
12. Rossi A, Chiodini P, Sun J-M, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014;15:1254-1262.
13. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
14. Sandler A, Yi J, Dahlborg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1416-1423.
15. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27:1227-1234.
16. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol* 2010; 21:1804-1809.
17. Crinò L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010; 11:733-740.
18. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078-2092.

19. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020 38:14, 1505-1517
20. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051.
21. 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;29(7):924–937.
22. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378:2288-2301
23. Tyvyt® (Sintilimab Injection) Combined with Gemzar® (Gemcitabine for Injection) and Platinum Chemotherapy Met the Predefined Primary Endpoint in the Phase 3 ORIENT-12 Study as First-Line Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Published May 6, 2020. <https://prn.to/2WdVsKN>. Accessed May 7, 2020.
24. Tyvyt (Sintilimab Injection) Combined with ALIMTA (Pemetrexed) and Platinum Met Predefined Primary Endpoint in Phase 3 ORIENT-11 Study as First-Line Therapy in Nonsquamous NSCLC. Published Jan 12, 2020. <https://www.prnewswire.com/news-releases/tyvyt-sintilimab-injection-combined-with-alimta-pemetrexed-and-platinum-met-predefined-primary-endpoint-in-phase-3-orient-11-study-as-first-line-therapy-in-nonsquamous-nscl-300985407.html>. Accessed May 22, 2020.
25. Hellmann M.D , Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(21):2020-2031.
26. Reck M, Ciuleanu TE, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9501)
27. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):661–674.
28. Leighl NB, Laurie SA, Goss GD, et al. CCTG BR.34: A randomized trial of durvalumab and tremelimumab +/- platinum-based chemotherapy in patients with metastatic (Stage IV) squamous or non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9502)
29. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Abreu DR, Hussein M, et al. OA14.02 IMpower131: Final OS Results of Carboplatin + Nab-Paclitaxel ± Atezolizumab in Advanced Squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* 2019;14:S243-S4.
30. Barlesi F, Nishio M, Cobo M, Steele N, Paramonov V, Parente B, et al. LBA54IMpower132: Efficacy of atezolizumab (atezo) + carboplatin (carbo)/cisplatin (cis) + pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology.* 2018;29.
31. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Yu X, Salman P, Pluzanski A, Nagrial A, et al. LBA3 Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (tx) for advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): CheckMate 227 - part 2 final analysis. *Annals of Oncology.* 2019;30:xi67-xi8.

NSCLC - STADIO IV CISPLATINO O CARBOPLATINO?

Il trattamento standard di I linea in pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato è rappresentato da schemi di combinazione di III generazione contenenti platino [1]. Tuttavia, ancora oggi è oggetto di discussione se i regimi a base di cisplatino o di carboplatino siano egualmente efficaci nel trattamento del NSCLC. In realtà, questi due sali di platino differiscono tra loro per il profilo di tollerabilità essendo il cisplatino associato a maggiore tossicità gastro-intestinale, neurologica e renale ed il carboplatino maggiormente mielotossico [2, 3]. Nella maggior parte dei casi la scelta del platino nella pratica clinica dipende proprio dal loro diverso profilo di tossicità.

Numerosi studi randomizzati hanno confrontato regimi contenenti cisplatino con schemi contenenti carboplatino nel trattamento del NSCLC avanzato senza riportare alcun sostanziale vantaggio a favore di nessuno dei due sali di platino [4-12] **(Tabella 1)**.

Questi studi sono stati oggetto di due meta-analisi di cui una condotta sui dati pubblicati in letteratura [13] e l'altra condotta per dati individuali di pazienti [14]. La meta-analisi condotta su dati individuali ha valutato un totale di 2.968 pazienti da 9 studi randomizzati. La risposta obiettiva è stata statisticamente più elevata nel braccio contenente cisplatino rispetto al carboplatino (30% versus 24%, rispettivamente; odds ratio [OR] = 1.37; intervallo di confidenza al 95% 1.16-1.61; $p < 0.001$). Gli schemi contenenti carboplatino erano associati ad un incremento non statisticamente significativo nell'hazard ratio (HR) di mortalità rispetto ai regimi contenenti cisplatino (HR = 1.07; intervallo di confidenza al 95% 0.99-1.15; $p = 0.100$). Nei pazienti con istologia non-squamosa e quelli trattati con regimi di III generazione, gli schemi contenenti carboplatino erano associati con un incremento statisticamente significativo di mortalità (HR = 1.12; intervallo di confidenza al 95% 1.01-1.23 e HR = 1.11; intervallo di confidenza al 95% 1.01-1.21, rispettivamente). Come nelle aspettative il cisplatino è stato maggiormente correlato con una più severa nausea e vomito e nefrotossicità mentre una maggiore incidenza di piastrinopenia è stata associata con il carboplatino [14]. Quindi, la chemioterapia a base di cisplatino risulta superiore rispetto ai regimi contenenti carboplatino

TABELLA 1. Studi di fase III randomizzati con regimi a base di carboplatino versus regimi a base di cisplatino nel trattamento del NSCLC avanzato di I linea

Autore	Terapia	N. pz	RO %	SM mesi	S 1-anno %
Klasterky 1990 [4]	PE vs CE	114	24	7.1	33
		114	14	6.9	22
Jelic 2001 [5]	PMVd vs CMVd	112	37	7.8	21
		104	35	7.9	37
Bisset 2001 [6]	P-TPZ vs C-TPZ	20	25	6.3	21
		21	14	10.3	33
Rosell 2002 [7]	PT vs CT	309	27	9.7	38
		309	25	8.2	32
Schiller 2002 [8]	PT vs CT	303	21	7.9	32
		299	16	8.4	35
Zatloukal 2003 [9]	PG vs CG	87	41	8.8	31
		89	29	8.0	35
Fossella 2003 [10]	PD vs CD	408	32	10.9	45
		406	24	9.1	37
Mazzanti 2003 [11]	PG vs CG	62	42	10.4	43
		58	31	11	43
Paccagnella 2004 [12]	PMVb vs CMVb	74	42	10	33
		79	35	7.2	25

N. pz: numero pazienti; RO: risposta obiettiva; SM: sopravvivenza mediana;
 S 1-anno: sopravvivenza ad 1 anno; P: cisplatino; E: etoposide; C: carboplatino; M: mitomicina;
 Vd: vindesine; TPZ: tirapazamina; T: paclitaxel; G: gemcitabina; D: docetaxel; Vb: vinblastina

in termini di risposte obiettive e, in certi sottogruppi di pazienti, anche in termini di sopravvivenza senza essere associata a tossicità inaccettabile. Pertanto, gli schemi di III generazione contenenti cisplatino rappresentano lo standard di trattamento per pazienti affetti da NSCLC avanzato.

RACCOMANDAZIONI

- **Per i pazienti affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, con PS 0-1 e senza patologie concomitanti maggiori che ne controindichino l'impiego, la chemioterapia con regimi di III generazione a base di cisplatino è il trattamento raccomandato.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Per i pazienti affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, con PS 0-1 e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, la chemioterapia con regimi di III generazione a base di carboplatino rappresenta una opzione terapeutica in caso di controindicazioni all'uso del cisplatino.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl. 5):v1-v27
2. Johnson SW, O'Dwyer PJ. Pharmacology of cancer chemotherapy: cisplatin and its analogues. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 344–358.
3. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17:409–422.
4. Klastersky J, Sculier J, Lacroix J, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8:1556-1562.
5. Jelic S, Mitrovic L, Radosavljevic D, et al. Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesine and mitomycin C for stage IIIB and IV squamous-cell bronchogenic carcinoma: a randomized phase III study. *Lung Cancer* 2001; 34:1–13.
6. Bisset D, Nicolson M, Falk S, et al. Randomized phase II study of tirapazamine with either cisplatin or carboplatin in advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:346a (abstr. 1381).
7. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13:1539–1349.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92–98.
9. Zatlouk P, Petruzella L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003; 41:321–231.
10. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs vinorelbine plus cisplatin for advanced non- small cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016–3024.
11. Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi MBL, et al. Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41:81–89.
12. Paccagnella A, Favaretto A, Oniga F, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with mitomycin and vinblastine in advanced non-small cell lung cancer. A multicenter, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43:83–91.
13. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3852-3859.
14. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:847-857.

NSCLC - STADIO IV IL RUOLO DELLA TERAPIA DEL MANTENIMENTO

In seguito alla dimostrazione di efficacia della terapia di II linea, negli ultimi anni la strategia standard di trattamento dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato si è basata sulla somministrazione di 4-6 cicli di chemioterapia di I linea seguita da follow-up fino a documentata progressione di malattia e, nei pazienti ancora eleggibili per un trattamento specifico, da una terapia di II linea.

Numerosi studi randomizzati hanno valutato l'efficacia del prolungamento della terapia di I linea oltre i 4-6 cicli standard. Le strategie sperimentate in tali studi, pur avendo in comune la maggiore durata della chemioterapia di I linea rispetto ai bracci di controllo, erano diverse tra loro, e riconducibili a 3 diversi quesiti sperimentali:

- 1) confronto tra un numero definito di cicli e la prosecuzione della medesima chemioterapia fino a progressione di malattia;
- 2) confronto tra un numero definito di cicli e un numero sempre definito ma maggiore di cicli della medesima chemioterapia;
- 3) confronto tra un numero definito di cicli e il medesimo numero di cicli seguiti dal trattamento (per un numero definito di cicli o fino a progressione) con un farmaco diverso dai precedenti.

Una meta-analisi basata sui dati di 13 studi randomizzati comprendenti una delle 3 suddette strategie, ha dimostrato un discreto prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) (Hazard Ratio [HR] 0.75, intervallo di confidenza al 95% 0.69–0.81, $p < 0.00001$), ma un beneficio in termini di sopravvivenza globale molto modesto, anche se statisticamente significativo (HR 0.92, intervallo di confidenza al 95% 0.86–0.99, $p = 0.03$) [1]. Al risultato statisticamente positivo della suddetta meta-analisi contribuiscono i dati di uno studio randomizzato di fase III, che ha valutato l'efficacia della terapia di mantenimento con pemetrexed in pazienti che avevano completato 4 cicli di una doppietta a base di cisplatino o carboplatino + un secondo farmaco a scelta tra gemcitabina, docetaxel o paclitaxel ("switch maintenance") [2]. Obiettivo primario dello studio era la PFS. I risultati sono molto interessanti, non solo in termini di obiettivo primario, ma soprattutto in termini di sopravvivenza globale, con un vantaggio a favore del braccio spe-

rimentale rispetto al placebo, non solo statisticamente significativo, ma anche rilevante sul piano clinico. La sopravvivenza mediana è risultata pari a 13.4 mesi per il braccio che riceveva pemetrexed di mantenimento, rispetto a 10.6 mesi per il braccio di controllo (HR 0.79, intervallo di confidenza al 95% 0.65–0.95, $p = 0.012$). Quando il dato è stato analizzato nei sottogruppi corrispondenti ai diversi istotipi, il vantaggio a favore del pemetrexed nel sottogruppo di pazienti con tumore non squamoso è risultato ancora più netto rispetto al risultato complessivo (15.5 versus 10.3 mesi). Nessun vantaggio, invece, nei pazienti con tumore squamoso. Quest'ultimo risultato è consistente con le simili analisi di interazione tra efficacia del trattamento e istotipo tumorale realizzate negli studi registrativi di pemetrexed sia in I che in II linea [3]. Lo studio PARAMOUNT ha confrontato, in 539 pazienti con NSCLC non-squamoso e non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con cisplatino e pemetrexed, la terapia di mantenimento con pemetrexed versus placebo ("continuous maintenance"). L'obiettivo primario era la PFS che è stata statisticamente superiore con il pemetrexed, 4.1 versus 2.8 mesi del placebo (HR 0.62, intervallo di confidenza al 95% 0.49-0.79; $p < 0.0001$) [4]. I dati di sopravvivenza sono stati particolarmente interessanti riportando un vantaggio statisticamente significativo a favore di pemetrexed, 14 versus 16.9 mesi del placebo (HR 0.78). Sulla base di questi risultati di sopravvivenza, il pemetrexed è stato registrato come terapia di mantenimento ("switch e continuous maintenance") in pazienti con NSCLC non-squamoso non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino. I risultati dei due principali studi sul mantenimento con il pemetrexed sono riassunti nella **Tabella 1**.

TABELLA 1. Studi randomizzati di fase III, con risultato formalmente positivo, di terapia di mantenimento in pazienti senza progressione dopo trattamento di prima linea per NSCLC avanzato

	JMEN [2]	PARAMOUNT [4]
Braccio di controllo	Placebo	Placebo
Braccio sperimentale	Pemetrexed	Pemetrexed
N. pz braccio di controllo	222	180
N. pz braccio sperimentale	441	359
Obiettivo primario	PFS	PFS
Criteria di eleggibilità		
Trattamento di I linea	Chemioterapia con platino x 4 cicli	Chemioterapia platino e pemetrexed x 4/6 cicli
Età	No limite superiore	No limite superiore
Performance Status	ECOG 0 – 1	ECOG 0 – 1
Istologia	NSCLC, tutti gli istotipi	NSCLC, non squamosi
Risultati principali		
Sopravvivenza globale Mediana		
Braccio sperimentale	13.4 mesi	16.9
Braccio controllo	10.6 mesi	14.0
HR (95% CI)	0.79 (0.65-0.95)	0.78 (0.64-0.96)
P (log rank test)	0.012	0.0191
PFS mediana		
Braccio sperimentale	4.0 mesi	4.4 mesi
Braccio controllo	2.0 mesi	2.8 mesi
HR (95% CI)	0.60 (0.49-0.73)	0.60 (0.50-0.73)
P (log rank test)	<0.00001	< 0.001

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; CI: intervallo di confidenza; PFS: sopravvivenza libera da progressione

Questi risultati hanno dimostrato che il mantenimento è una valida opzione terapeutica ed efficace nei pazienti affetti da NSCLC avanzato a istologia non-squamosa. Sulla base di tali evidenze, lo studio KEYNOTE 189 di combinazione chemio-immunoterapica nel NSCLC avanzato ad istologia non squamosa, ha previsto, dopo la terapia di induzione con doppietta platino/pemetrexed e pembrolizumab, un mantenimento con

pemetrexed e pembrolizumab fino a progressione, dimostrando un vantaggio in OS rispetto alla sola chemioterapia seguita da pemetrexed di mantenimento [5]. Questo regime di trattamento è attualmente approvato in Italia per la prima linea di trattamento nel NSCLC ad istologia non-squamosa. Inoltre, tutti i principali studi positivi di fase III che hanno valutato la combinazione chemio-immunoterapica, sia nell'istologia squamosa che non-squamosa, hanno previsto un mantenimento con immunoterapia dopo la fase di induzione con doppietta a base di platino e immunoterapia [6,7,8]. Tra questi, lo studio IMpower 150 ha valutato l'aggiunta di atezolizumab alla chemioterapia con carboplatino/paclitaxel e bevacizumab, seguiti da un mantenimento con atezolizumab e bevacizumab fino a progressione, dimostrando un vantaggio in OS (HR 0.78, p .02) [8]. Questo regime di trattamento, al momento della stesura delle presenti linee guida, non è ancora rimborsato in Italia per la prima linea di trattamento nel NSCLC ad istologia non-squamosa.

Relativamente al mantenimento con bevacizumab dopo l'associazione con una doppietta a base di platino nell'istologia non squamosa, i due studi registrativi di questo regime sono stati lo studio ECOG4599 (in associazione a sale di platino e pemetrexed) e lo studio AVAIL (in associazione a sale di platino e gemcitabina) [9,10]. Va sottolineato, tuttavia, che nessuno dei due studi prevedeva un braccio di controllo con interruzione del bevacizumab dopo la terapia di induzione in associazione alla chemioterapia. Studi più recenti hanno valutato l'associazione di un mantenimento con pemetrexed e bevacizumab rispetto al mantenimento con solo bevacizumab o switch a solo pemetrexed dopo una terapia con sale di platino, pemetrexed e bevacizumab: la combinazione nel mantenimento ha dimostrato un vantaggio in PFS, in assenza di un vantaggio in OS, al prezzo di una tossicità più elevata [11,12].

RACCOMANDAZIONI

- Nei pazienti affetti da NSCIC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, a istotipo non-squamoso e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, rispondenti o stabili al completamento della chemioterapia di I linea non comprendente pemetrexed, il mantenimento con pemetrexed fino a progressione è raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti affetti da NSCIC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, a istotipo non-squamoso e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, rispondenti o stabili al completamento della chemioterapia di I linea comprendente pemetrexed, il mantenimento con pemetrexed fino a progressione è raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Nei pazienti affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene addicted, a istotipo non squamoso e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, rispondenti o stabili al completamento della chemio-immunoterapia di I linea comprendente pembrolizumab e pemetrexed, il mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab fino a progressione è raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, et al. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3277-3283.
2. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-40.
3. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14:253-263.
4. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2895-902.
5. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078-2092.
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051.
7. 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(7):924–937.
8. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378:2288-2301.
9. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550
10. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1804-1809.
11. Ramalingam S, Dahlberg SE, Belani CP, et al. ECOG-ACRIN 5508: Pemetrexed, bevacizumab or the combination as maintenance therapy for advanced non-squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2019 37:15_suppl, 9002-9002
12. Seto T, Azuma K, Yamanaka T, et al. A randomized phase III study of continuous maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after induction therapy with carboplatin (Car), pemetrexed (Pem), and bevacizumab (Bev) for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nSQ-NSCLC) without sensitizing EGFR mutations: The COMPASS study (WJOG5610L). *J Clin Oncol* 2019 37:15_suppl, 9003-9003

NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA PER I PAZIENTI ANZIANI CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50% SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

Il carcinoma polmonare è un tumore frequente nell'età avanzata. Difatti, oltre il 50% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare ha più di 65 anni e circa il 30% ha più di 70 anni [1]. Il limite di età oltre il quale il paziente può essere definito anziano resta ancora controverso. Gli studi epidemiologici indicano i 65 anni come età limite per individuare un anziano, ma generalmente negli studi clinici vengono utilizzati i 70 anni, età in cui si cominciano ad evidenziare maggiormente i processi della senescenza [2]. Un altro aspetto da considerare è una ridotta funzionalità d'organo, soprattutto quella renale, epatica e midollare, che potrebbero determinare un incremento degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia. A questo, vanno poi aggiunte le patologie concomitanti, soprattutto quelle cardiovascolari. Tutti fattori da tenere in considerazione per la scelta della chemioterapia della malattia metastatica poiché essa si avvale di regimi a base di platino con tutte le problematiche di tossicità ad esso correlate. La chemioterapia con agente singolo è stato il primo approccio terapeutico all'anziano affetto da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) metastatico. Infatti, il primo studio randomizzato di fase III mai condotto negli anziani, denominato ELVIS (Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study), ha evidenziato su 161 pazienti che la vinorelbina (30 mg/m² al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane) era in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (sopravvivenza mediana 27 versus 21 settimane; $p = 0.04$) senza gravare sulla tossicità [3]. Al momento è stato condotto un solo studio randomizzato di fase III, che ha confrontato direttamente due monochemioterapie. In questo studio, la vinorelbina (25 mg/m², giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) è stata confrontata con il docetaxel (60 mg/m², al giorno 1, ogni 3 settimane). Sono stati arruolati un totale di 182 pazienti. Il docetaxel ha riportato una risposta obiettiva (22.7% versus 9.9%; $p = 0.019$) e una sopravvivenza libera da progressione (5.4 versus 3.1 mesi; $p < 0.001$)

statisticamente superiori alla vinorelbina. Inoltre, il docetaxel ha determinato una sopravvivenza mediana migliore della vinorelbina (14.3 versus 9.9 mesi; $p = 0.065$) anche se non statisticamente significativa con la sopravvivenza ad un anno del 58.6% e del 36.7%, rispettivamente. La principale tossicità è stata la neutropenia di grado 3-4 (82.9% per il docetaxel e 69.3% per la vinorelbina; $p = 0.031$) [4]. Nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con la monochemioterapia, sono state sviluppate combinazioni non a base di platino. Il regime più studiato è quello di gemcitabina più vinorelbina. Due studi di fase III hanno raffrontato tale combinazione con la monochemioterapia [5, 6]. Il più ampio studio randomizzato di fase III mai condotto nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato è lo studio MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) che ha randomizzato oltre 700 pazienti a ricevere la combinazione di gemcitabina (1000 mg/m^2) + vinorelbina (25 mg/m^2), somministrate al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane, versus una monochemioterapia con gemcitabina (1200 mg/m^2 , giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure vinorelbina (30 mg/m^2 , al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). Tale combinazione non ha mostrato alcun vantaggio in termini di risposte obiettive, tempo alla progressione, sopravvivenza mediana e qualità di vita rispetto alla terapia con agente singolo, differendo solo per il profilo di tossicità che nel complesso è stato accettabile [6]. Pertanto, la monochemioterapia con farmaco di terza generazione è raccomandata nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato. La scelta dell'agente singolo dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità del farmaco, sulla farmacocinetica e sulle comorbidità del paziente da trattare [7] **(Tabella 1)**.

Lo standard di trattamento nella I linea metastatica nella popolazione generale è rappresentato da combinazioni a base di platino. Il cisplatino, rispetto al carboplatino, è un farmaco che induce maggiore tossicità renale, neurologica e gastroenterica. Per contro, il carboplatino determina una maggiore tossicità midollare con problemi di associazione con altri farmaci mielotossici. I primi dati sulla terapia a base di platino nei pazienti anziani con NSCLC in fase avanzata, provengono da analisi retrospettive di grandi studi randomizzati.

Complessivamente questi dati non hanno trovato differenze in attività ed efficacia, seppur con un peggiore profilo di tossicità, tra i pazienti anziani e quelli più giovani suggerendo che l'età avanzata di per sé non dovrebbe precludere la chemioterapia a base di platino. Tuttavia, queste analisi potrebbero essere affette da un "bias" di selezione.

TABELLA 1. Risultati di studi randomizzati di fase III condotti in pazienti anziani con NSCLC avanzato in I linea

Autore	Trattamento	Età anni	N. pz	RO %	SM mesi	Tossicità di grado > 4 %
ELVIS 1999 [3]	Vinorelbina vs Terapia di supporto	≥ 70	76	20	6.5	6.5
			78	NA	4.8	NA
Frasci 2000 [5]	Vinorelbina vs Vinorelbina + Gemcitabina	≥ 70	60	15	4.2	6.6
			60	22	6.7	13.3
Gridelli 2003 [6]	Vinorelbina o Gemcitabina vs Vinorelbina + Gemcitabina	≥ 70	233	18	8.3	6.5
			233	16	6.5	2.2
			232	21	6.9	4.8
Kudoh 2006 [4]	Vinorelbina vs Docetaxel	≥ 70	91	9.9	9.9	60.5
			88	22.7	14.3	64.7

N. pz: numero di pazienti; ELVIS: Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study; RO: risposta obiettiva; SM: sopravvivenza mediana; NA: non applicabile.

Infatti, i pazienti anziani arruolati in questo tipo di studi non sono rappresentativi dell'intera popolazione anziana, bensì, di un piccolo sottogruppo che i ricercatori ritengono selezionato per trattamenti aggressivi [8]. Tre studi randomizzati di fase III prospettici hanno testato combinazioni a base di platino in pazienti con età > 70 anni. Lo studio francese ha arruolato 451 pazienti a ricevere vinorelbina (25 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure gemcitabina (1150 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) versus carboplatino (area sotto la curva 6 mg/ml al giorno 1, ogni 4 settimane) + paclitaxel (90 mg/m², al giorno 1, 8 e 15, ogni 4 settimane). I risultati sono stati favorevoli al trattamento di combinazione con una sopravvivenza mediana di 10.3 mesi versus

6.2 mesi della monochemioterapia ma a costo di una elevata tossicità [9]. In uno studio randomizzato condotto in Giappone, 272 pazienti anziani potevano ricevere docetaxel (60 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) versus cisplatino (25 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 4 settimane) + docetaxel (20 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 4 settimane). Lo studio è stato chiuso anticipatamente durante una "interim analysis" per scarsa efficacia dello schema di combinazione a base di cisplatino che risultava gravato di maggiore tossicità [10]. Infine, uno studio Europeo ha confrontato in 181 pazienti due schemi contenenti carboplatino (area sotto la curva 6 mg/ml al giorno 1, ogni 4 settimane) in combinazione con paclitaxel (175 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) o gemcitabina (1250 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). I risultati sono stati piuttosto deludenti in termini di sopravvivenza con 8.6 mesi per la combinazione contenente gemcitabina e 6.9 mesi per quella con il paclitaxel. L'obiettivo primario dello studio era la qualità di vita che è risultata analoga tra i due trattamenti [11]. Complessivamente questi studi hanno sottolineato che l'approccio terapeutico ai pazienti anziani mediante schemi a base di platino con dosi piene, normalmente impiegate anche per pazienti più giovani, pur non riportando risultati particolarmente interessanti risultano anche gravati di importanti tossicità. Pertanto, è auspicabile ristudiare schemi a base di platino nuovamente nella popolazione anziana. Diversi studi clinici, prospettici, di fase II, dedicati specificamente alla popolazione anziana, hanno testato combinazioni di platino con farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, taxani) esplorando schemi innovativi e dosi attenuate di platino. Le combinazioni con il cisplatino, hanno riportato risposte obiettive tra il 32% e il 50% e sopravvivenze mediane tra i 7.5 e i 15.8 mesi con tossicità accettabile. Anche le combinazioni con il carboplatino hanno riportato risultati interessanti e buona tollerabilità con risposte obiettive tra 14% e 60.9% e sopravvivenze mediane tra 6.5 e 13 mesi [8]. Due studi paralleli di fase I/II hanno valutato quale dose di cisplatino potesse essere attiva e ragionevolmente sicura da somministrare ai pazienti anziani con NSCLC avanzato in combinazione con dosi fisse di gemcitabina (1000 mg/m², giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure vinorelbina (25 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). La dose di cisplatino da somministrare è stata di 40 mg/m² in combinazione con la vinorelbina, e 60 mg/m² in combinazione con la gemcitabina. Un totale di 60 pazienti sono stati trattati con cisplatino e gemcitabina riportando il 43.3% di risposte obiettive, una sopravvivenza mediana di 43.6 setti-

mane e tossicità inaccettabile nel 16.7% dei casi. Con lo schema cisplatino e vinorelbina, le risposte obiettive sono state del 36.1%, sopravvivenza mediana di 33.1 settimane e tossicità inaccettabile nel 18% dei casi. Pertanto, la combinazione di cisplatino e gemcitabina è stata ritenuta la terapia di scelta da testare in un successivo studio di fase III [12]. I risultati cumulativi di due studi di fase III, denominati MILES 3 e 4, di confronto tra cisplatino in combinazione con pemetrexed, nell'istologia non squamosa, o con gemcitabina versus pemetrexed o gemcitabina come agente singolo, a fronte di un vantaggio in PFS (HR 0.76; $p = 0.005$) e risposte obiettive (15.5% versus 8.5%; $p = 0.02$) a favore degli schemi a base di cisplatino, non ha riportato alcuna differenza in OS (HR 0.86; $P = 0.14$) con un peggioramento del profilo di tossicità [13]. Pertanto solo in pazienti anziani ben selezionati con un buon performance status e senza patologie concomitanti maggiori una combinazione a base di platino con dosi attenuate potrebbe essere una valida opzione terapeutica. Numerosi studi clinici hanno testato diversi nuovi farmaci biologici come l'erlotinib, il gefitinib e il bevacizumab nei pazienti anziani. I risultati sono stati particolarmente interessanti anche se non sono disponibili dati da studi clinici di fase III che possano essere di impatto nella pratica clinica [14]. Una consensus di esperti sull'argomento ha individuato dei fattori considerati rilevanti per definire lo stato generale del paziente: età, performance status, funzionalità renale, cardiopatia, accidenti vascolari cerebrali, ipertensione non controllata, neuropatia, perdita dell'udito, metastasi cerebrali sintomatiche, disturbi psichiatrici severi, assenza del supporto di un badante. Sulla valutazione di questi fattori è stato tracciato un algoritmo che può essere di aiuto nella pratica clinica consentendo di suddividere i pazienti con NSCLC "unfit" in tre gruppi principali: pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti cisplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti carboplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con monochemioterapia [15].

Per quanto riguarda la combinazione di chemio-immunoterapia, non esistono studi clinici randomizzati pubblicati che ne valutino il profilo di efficacia e sicurezza nella popolazione anziana. Tuttavia, dati di real-world sulla monoterapia con immunoterapia sembrano supportarne l'utilizzo in anziani "fit", in assenza di controindicazioni cliniche [16].

RACCOMANDAZIONI

- Per i pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, nella pratica clinica la monochemioterapia con un farmaco di III generazione è il trattamento raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti anziani non fragili affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, ben selezionati con un buon performance status (PS 0-1), senza patologie concomitanti maggiori e con adeguata funzionalità d'organo, nella pratica clinica la chemioterapia con regimi di III generazione a base di platino con dosi attenuate in associazione o meno ad immunoterapia a seconda dell'istotipo del tumore (squamoso versus non squamoso) è una opzione terapeutica alternativa alla monochemioterapia.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36:1741-1754.
3. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72.
4. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 24:3657-3663.
5. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18, 2529-2536.
6. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362-372.
7. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005; 23:3125-3137.
8. Rossi A, Gridelli C. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Ann Oncol* 2006; 17 (suppl. 2), ii58-ii60.
9. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1079-1088.
10. Abe T, Takeda K, Ohe Y, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol* 2015; 33:575-581.
11. Biesma B, Wymenga ANM, Vincent A, et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncol* 2011; 22:1520-1527.
12. Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for elderly patients with advanced non small-cell lung cancer: the MILES-2P studies. *J Clin Oncol* 2007; 25:4663-4669.
13. Gridelli C, Morabito A, Cavanna L, et al. Cisplatin-based first-line treatment for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: joint analysis of MILES-3 and MILES-4 phase III trials. *J Clin Oncol* 2018, in press.
14. Gridelli C, Rossi A, Maione P, et al. Overview of clinical trials for lung cancer in the elderly. *Aging Health* 2008; 4:629-642.
15. De Marinis F, Bria E, Baas P, et al. Treatment of unfit patients with advanced non-small-cell lung cancer: definition criteria according an expert panel. *Clin Lung Cancer* 2015; 16:399-405.
16. Grossi F, Crinò L, Logroscino A, et al. Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non -small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme. *Eur J Cancer*. 2018

NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50%, SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER E PERFORMANCE STATUS 2?

La classificazione del “performance status” (PS) dei pazienti oncologici proposta dall’Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ampiamente adottata in tutto il mondo, definisce PS 2 come pazienti sintomatici e costretti a letto, anche se per meno del 50% della giornata [1]. Tali pazienti rappresentano una significativa proporzione dei casi di carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, già alla diagnosi, sia a causa dei sintomi legati alla malattia sia per la presenza di patologie concomitanti sintomatiche [2, 3]. I pazienti con PS 2 hanno una prognosi nettamente peggiore rispetto a quelli che alla diagnosi presentano un PS migliore: la sopravvivenza mediana è, infatti, nell’ordine di 3-5 mesi, con una percentuale di sopravvissuti a 12 mesi inferiore al 20% [4]. Il sottogruppo di pazienti con PS 2 è sicuramente sotto-rappresentato nella popolazione di pazienti inseriti in sperimentazione clinica, e questo, ad oggi, pregiudica moltissimo la forza delle raccomandazioni possibili per questo tipo di pazienti [5].

Ad esclusione di due studi randomizzati pubblicati nel 2013, la maggior parte delle evidenze disponibili sul trattamento di questa categoria di pazienti, è basata sulle analisi del limitato sottogruppo di pazienti con PS 2 inseriti in studi non dedicati a tale popolazione, ma in cui i pazienti PS 2 erano eleggibili insieme con i pazienti considerati “fit” (PS 0, PS 1). Naturalmente, l’analisi di tali sottogruppi è confusa da un inevitabile “bias” di selezione, e un’evidenza più solida può venire solo da studi dedicati [5]. Il primo studio comparava il trattamento con carboplatino e pemetrexed al solo pemetrexed come prima linea di terapia, per i pazienti con NSCLC e PS 2, con obiettivo primario la sopravvivenza (OS). I risultati hanno evidenziato che la risposta obiettiva (ORR) era 23.8% vs. 10.3% ($p = 0.32$) a favore della combinazione. I risultati in sopravvivenza hanno confermato la maggiore efficacia della doppietta verso la monoterapia: sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana 5.8 vs. 2.8 (HR, 0.46; 95% CI, 0.35 to 0.63; $P < .001$); OS mediana 9.3 vs. 5.3 mesi (HR, 0.62; 95% CI, 0.46 to

0.83; $P = .001$). Il profilo di tossicità ha evidenziato una maggiore incidenza di anemia nel braccio di combinazione. Questo studio ha confermato che i pazienti con ECOG PS 2 possono beneficiare di un trattamento con doppietta a base di platino in prima linea, con miglioramento statisticamente significativo in ORR, PFS ed OS [6].

Il secondo studio, il CAPPA-2, aveva come obiettivo primario quello di valutare la differenza in efficacia tra il trattamento standard con gemcitabina 1200 mg/mq g1,8 q 21 ed il braccio sperimentale con cisplatino 60 mg/mq e gemcitabina 1000 mg/mq 1,8 q 21. I risultati ottenuti su 57 pazienti, hanno dimostrato che i pazienti trattati con l'associazione di cisplatino e gemcitabina hanno avuto un miglioramento in PFS (mediana 1.7 vs. 3.3 mesi, HR 0.49, 95% CI 0.27-0.89, $p=0.017$), in OS (mediana 3.0 mesi vs. 5.9 con cisplatino gemcitabina HR 0.52, 95% CI 0.28-0.98, $p=0.039$) ed in tasso di risposta (4% vs. 18% $p=0.19$) [7]. Pur non esistendo ulteriori studi dedicati ai pazienti con PS 2 che abbiano dimostrato l'efficacia della chemioterapia rispetto alla sola terapia di supporto, un'importante evidenza in tal senso veniva già dalla meta-analisi del 1995, che ha dimostrato per i pazienti con NSCLC avanzato un significativo beneficio per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto, in termini di prolungamento della sopravvivenza globale [8]. L'analisi per sottogruppi in base al PS confermava il beneficio del trattamento contenente platino sia per i pazienti con buon PS che per quelli con PS scaduto. Va sottolineato però che la chemioterapia contenente platino, è comunque associata ad una tossicità non trascurabile, e probabilmente tale da non rendere fattibile il trattamento in molti pazienti che presentino condizioni scadute. L'analisi è stata poi confermata nell'aggiornamento della meta-analisi, pubblicato nel 2008 [9], e basato su 16 studi dedicati al NSCLC avanzato. L'aggiornamento era basato su tutti gli studi di confronto tra chemioterapia e terapia di supporto nella malattia avanzata: alcuni degli studi prevedevano l'impiego del cisplatino, altri invece il trattamento con altri farmaci (ad esempio, monochemioterapia con vinorelbina, o con gemcitabina, o con paclitaxel). Nell'analisi per sottogruppi, anche in questa meta-analisi aggiornata, non si evidenziava alcuna interazione tra il PS e l'efficacia del trattamento chemioterapico rispetto alla terapia di supporto. In termini assoluti, l'incremento della percentuale di sopravvissuti a 1 anno risultava simile nelle varie categorie di PS (8% nei pazienti con PS 0, 8% nei pazienti con PS 1 e 6% nei pazienti con PS 2). Naturalmente, la prognosi assoluta dei pazienti con PS 2 si conferma peggiore rispetto ai pazienti in migliori condizioni, essen-

do la proporzione di pazienti vivi a 1 anno nel gruppo trattato con chemioterapia pari al 34%, 26% e 14%, rispettivamente nei pazienti con PS 0, 1 e 2. Numerosi farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel), che quando somministrati come agenti singoli sono sicuramente caratterizzati da un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla poli-chemioterapia contenente platino, hanno dimostrato, in studi randomizzati, vantaggio in termini di sopravvivenza globale e/o qualità di vita rispetto alla sola terapia di supporto [9-12]. Pur ribadendo che nessuno di questi studi era dedicato ai pazienti con PS 2, la mono-chemioterapia con un farmaco di terza generazione appare quindi, per questi pazienti, un trattamento efficace e fattibile in termini di tollerabilità. La scelta del farmaco specifico dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità e sul tipo di co-morbidity presentate dal paziente. Dati a sostegno dell'impiego di una combinazione a 2 farmaci contenente carboplatino vengono dall'analisi per sottogruppi di uno studio CALGB (Cancer And Leukemia Group B) di confronto tra carboplatino + paclitaxel versus paclitaxel da solo [14].

Tale studio prevedeva l'inclusione di pazienti con PS compreso tra 0 e 2. In particolare, 107 pazienti (il 18% della popolazione in studio) presentavano PS 2. La combinazione di carboplatino e paclitaxel ha prodotto, nel sottogruppo di pazienti con PS 2, un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto al paclitaxel da solo. Come già detto, le analisi per sottogruppi di studi come questo, non dedicati ai pazienti con PS 2, presentano un rischio elevato di "bias" di selezione. Peraltro, la combinazione era associata, come prevedibile, ad un rischio più elevato di tossicità ematologica, di nausea e/o vomito e di tossicità severa in generale.

In conclusione, pur essendo dimostrata l'efficacia della chemioterapia anche nei pazienti con PS 2, esistono poche dimostrazioni solide, ovvero ottenute in studi dedicati, dell'opportunità - in termini di rapporto rischio/beneficio - di somministrare a questi pazienti la poli-chemioterapia contenente platino, che rappresenta invece il trattamento standard per i pazienti "fit".

I risultati di una consensus di esperti ha individuato dei fattori considerati rilevanti per definire i pazienti con NSCLC avanzato "unfit" per un trattamento specifico: età, performance status, funzionalità renale, cardiopatia, accidenti vascolari cerebrali, ipertensione non controllata, neuropatia, perdita dell'udito, metastasi cerebrali sintomatiche, disturbi psichiatrici severi, assenza del supporto di un badante. Sulla valutazione di questi fattori è stato tracciato un algoritmo che può essere di aiuto nella pratica clinica

consentendo di suddividere i pazienti con NSCLC “unfit” in tre gruppi principali: pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti cisplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti carboplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con monochemioterapia [15].

I pazienti con PS 2 sono stati esclusi dai principali studi clinici di chemioimmunoterapia in associazione, per cui non vi sono dati a riguardo.

RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCIC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, e PS 2 secondo la classificazione ECOG (sintomatici e costretti a letto ma per meno del 50% della giornata), la chemioterapia produce un beneficio rispetto alla sola terapia di supporto in termini di sopravvivenza globale e qualità di vita. Tali pazienti sono pertanto candidati a ricevere un trattamento chemioterapico di I linea.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Una mono-chemioterapia con un farmaco di III generazione appare la scelta preferibile. Combinazioni contenenti platino (carboplatino oppure dosi ridotte di cisplatino) rappresentano una possibile alternativa in particolare la combinazione di carboplatino e pemetrexed nel NSCIC non squamoso.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

BIBLIOGRAFIA.

1. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649–655.
2. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1135–1141.
3. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20.651 cases. *Ann Oncol* 2002; 13:1087–1093.
4. Jiroutek M, Johnson D, Blum R, et al. Prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials from 1981–1992. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:461 (abstr. 1774).
5. Gridelli C, Arzidoni A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15:419-426.
6. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 10;31(23):2849-53.
7. Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs.gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: The CAPPA-2 study. *Lung Cancer* 2013, Jul; 81(1):77-83.
8. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899–909.
9. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617-4625.
10. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer: a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer* 2000; 83:447–453.
11. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66–72.
12. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1074–1080.
13. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 27:145–157.

14. Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol.* 2005; 23:190-196.
15. De Marinis F, Bria E, Baas P, et al. Treatment of unfit patients with advanced non-small-cell lung cancer: definition criteria according an expert panel. *Clin Lung Cancer* 2015;

NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA E MUTAZIONI ATTIVANTI DI EGFR?

L'utilizzo degli inibitori della tirosin-chinasi (TKIs) del recettore dell'Epidermal Growth Factor (EGFR) quali gefitinib, erlotinib ed afatinib ha radicalmente cambiato l'approccio al trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) esprime le mutazioni di EGFR.

Lo studio randomizzato di fase III denominato IPASS (Iressa Pan-Asian Study) ha confrontato gefitinib versus carbo- platino + paclitaxel in 1.217 pazienti asiatici, candidati a trattamento di I linea per NSCLC avanzato [1]. I pazienti erano selezionati sulla base di caratteristiche cliniche (adenocarcinoma, pazienti non fumatori oppure ex fumatori con storia di fumo leggero), ma non era prevista alcuna selezione sulla base di fattori molecolari.

Lo studio IPASS era disegnato per dimostrare la non-inferiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia, e l'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Il risultato nella popolazione complessiva non solo ha dimostrato la non-inferiorità del gefitinib rispetto a carboplatino + paclitaxel, ma il farmaco biologico ha ottenuto anche una superiorità statisticamente significativa in termini di PFS (Hazard Ratio [HR] 0.74, intervallo di confidenza al 95% 0.65–0.85, $p < 0.0001$). La PFS mediana era simile tra i due bracci di trattamento (5.7 versus 5.8 mesi per gefitinib e chemioterapia, rispettivamente), ma l'andamento del tempo delle curve di Kaplan-Meier presentava in realtà un marcato incrocio, con un evidente vantaggio a favore del gruppo assegnato a chemioterapia nei primi sei mesi, e un evidente vantaggio per il gruppo assegnato a gefitinib successivamente.

Nessuna differenza è stata riportata in termini di sopravvivenza globale (OS) tra i due bracci di trattamento con una mediana di 18.6 mesi per gefitinib e 17.3 mesi per la chemioterapia (HR 0.90) [2]. Gefitinib evidenziava inoltre un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla chemioterapia, con un vantaggio significativo in termini di qualità di vita. L'analisi dei fattori molecolari, condotta sul sottogruppo limitato di pazienti per i quali era disponibile materiale tumorale sufficiente per le

analisi di laboratorio (campione pari a circa un terzo della popolazione totale in studio), ha evidenziato un'interazione significativa tra efficacia del trattamento e presenza di mutazioni dell'EGFR.

Infatti, in termini di PFS, gefitinib risultava significativamente più efficace della chemioterapia nel sottogruppo di pazienti con tumore positivo per mutazioni dell'EGFR (HR 0.48, intervallo di confidenza al 95% 0.36–0.64, $p < 0.0001$), mentre la chemioterapia risultava significativamente più efficace nel sottogruppo di pazienti con tumore negativo per mutazione (HR 2.85, intervallo di confidenza al 95% 2.05–3.98, $p < 0.0001$).

Uno studio randomizzato condotto in Giappone (NEJ 002, North East Japan), che confrontava gefitinib versus carboplatino + paclitaxel come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [3, 4] è stato interrotto precocemente perché l'analisi "ad interim" ha evidenziato la superiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia (PFS mediana 10.8 versus 5.4 mesi; HR 0.30, intervallo di confidenza al 95% 0.22–0.41, $p < 0.001$).

Un secondo studio randomizzato anch'esso condotto in Giappone (WJTOG 3405, West Japan Thoracic Oncology Group), che come il precedente confrontava gefitinib versus chemioterapia (in questo caso, cisplatino + docetaxel) come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [5] ha prodotto risultati simili (PFS mediana 9.2 versus 6.3 mesi; HR 0.489, intervallo di confidenza al 95% 0.336–0.710, $p < 0.0001$).

In tutti gli studi riportati la OS è stata simile tra i due bracci di trattamento. A giustificazione di questo dato va, però, sottolineato che in tutti gli studi il cross-over è stato molto alto consentendo alla quasi totalità dei pazienti arruolati di ricevere un inibitore dell'EGFR. Guardando alla OS mediana si evince come sia estremamente elevata con risultati mai raggiunti in studi randomizzati condotti in pazienti con NSCLC avanzato.

Anche l'erlotinib è stato testato versus chemioterapia in I linea di trattamento in pazienti con mutazioni attivanti di EGFR [6, 7]. Nello studio OPTIMAL, condotto in Cina, 154 pazienti sono stati randomizzati a erlotinib versus la combinazione di carboplatino e gemcitabina. L'obiettivo primario, la PFS, è stato raggiunto con una mediana di 13.1 mesi per erlotinib e 4.6 mesi per la chemioterapia (HR 0.16, intervallo di confidenza al 95% 0.10–0.26; $p < 0.0001$) [6]. L'unico studio ad oggi condotto esclusivamente su in pazienti Caucasiche con NSCLC e con muta-

zioni attivanti di EGFR è lo studio EUR- TAC. Un totale di 174 pazienti sono stati randomizzati a erlotinib versus doppiette a base di platino (cisplatino o carboplatino in associazione a docetaxel o gemcitabina). Anche in questo studio l'obiettivo primario è stato il PFS che è risultato essere a favore di erlotinib con una mediana di 9.7 mesi versus 5.2 mesi della chemioterapia (HR 0.37, 95% CI, 0.25-0.54; $p < 0.0001$) [7]. Un altro studio cinese, denominato ENSURE, ha confrontato erlotinib versus cisplatino + gemcitabina in 217 pazienti con mutazione attivante di EGFR. Anche questo studio ha confermato il vantaggio in PFS, obiettivo primario, di erlotinib rispetto alla chemioterapia con 11.0 versus 5.5 mesi (HR 0.34, 95% CI, 0.22-0.51; $p < 0.0001$) [8]. Pertanto anche l'erlotinib si è dimostrato attivo in pazienti selezionati per le mutazioni attivanti di EGFR ed è l'unico inibitore ad essere stato testato anche nei pazienti Caucasici.

In aggiunta ai risultati positivi ottenuti con gefitinib ed erlotinib, afatinib si è confermato molto efficace quando utilizzato in prima linea nei pazienti il cui tumore esprimeva la mutazione di EGFR. Due studi randomizzati (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) hanno valutato l'efficacia di afatinib nei confronti della chemioterapia di prima linea.

Il disegno dello studio LUX-Lung 3 [9], condotto su una popolazione mista (caucasica ed asiatica), richiama quello dei precedenti trials registrativi per gefitinib ed erlotinib. A differenza dei precedenti, lo studio randomizza i pazienti a ricevere afatinib alla dose di partenza di 40 mg, verso una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino/pemetrexed, trattamento considerato ormai come standard in prima linea e mai utilizzato prima come braccio di controllo. I risultati hanno dimostrato che i pazienti trattati con afatinib, hanno ottenuto una PFS di 11.1 mesi rispetto ai 6.9 mesi ottenuti con la chemioterapia (HR 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.78; $p = 0.001$). In aggiunta a questi risultati, lo studio ha valutato l'efficacia di afatinib e della chemioterapia nel sottogruppo dei pazienti con mutazioni comuni (delezione dell'esone 19 e mutazione L858R, $n=308$), dimostrando una PFS di 13.6 mesi per i pazienti trattati con afatinib e 6.9 per quelli trattati con la chemioterapia (HR, 0.47; 95% CI, 0.34 to 0.65; $p = 0.001$).

Il trattamento con afatinib è stato associato a diarrea nel 95%, rash cutaneo nell'89% e stomatite nel 72% dei casi di ogni grado. In aggiunta si è dimostrato statisticamente efficace nel migliorare la qualità di vita e ridurre i sintomi correlati alla malattia, quali tosse, dispnea e dolore [10].

In aggiunta ai risultati riportati dallo studio LUX-Lung 3, anche lo studio LUX-Lung 6 ha confermato l'efficacia di afatinib come terapia di prima linea nei pazienti mutati. Lo studio è stato condotto in 36 centri asiatici (Cina, Thailandia, Corea del Sud) che hanno randomizzato 364 pazienti a ricevere afatinib versus una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino/gemcitabina con un rapporto di 2:1 e testati centralmente. Il trattamento con afatinib (starting dose 40 mg) ha confermato un'alta efficacia nei pazienti in esame, mostrando una PFS di 11 mesi versus 5.6 per i pazienti trattati con la chemioterapia convenzionale. Come per il precedente studio gemello, le tossicità più rilevanti in corso di afatinib sono state la diarrea nell'88%, il rash cutaneo nell'80% e la stomatite nel 50% dei pazienti [11]. Una pooled analisi dei due studi con afatinib (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) ha dimostrato un miglioramento dell'overall survival tra i pazienti trattati con afatinib verso quelli che avevano ricevuto un trattamento chemioterapico di prima linea. Il prolungamento di sopravvivenza è stato di circa 3 mesi (27.3 vs. 24.3 mesi) con un HR=0.081, $p = 0.0037$. Nei pazienti che presentavano la mutazione comune di EGFR dell'esone 19, si è registrata una riduzione del rischio di morte del 41% (HR=0.59, CI 0.45 – 0.77), mentre per pazienti che esprimevano la mutazione L858R dell'esone 21 di EGFR, non si è registrato in miglioramento della overall survival (HR=1.25, CI 0.92-1.71) [12]. I risultati degli studi randomizzati su EGFR TKIs sono riassunti nella **Tabella 1**.

Tutti gli studi precedentemente citati hanno confrontato la piccola molecola anti-EGFR con la chemioterapia in pazienti con mutazione attivante di EGFR. Uno studio randomizzato di fase IIb, denominato LUX-Lung 7, ha confrontato testa a testa l'afatinib con il gefitinib nel trattamento di pazienti con NSCLC avanzato esprimente mutazioni comuni di EGFR (del19, L858R). Lo studio prevedeva tre obiettivi primari rappresentati dalla PFS, dal tempo al fallimento del trattamento e dalla sopravvivenza. La PFS mediana è stata di 11.0 per afatinib e 10.9 mesi per gefitinib (HR 0.73, 95% CI 0.57-0.95; $p = 0.0165$) mentre il tempo al fallimento del trattamento è stato di 13.7 e 11.5 mesi, rispettivamente (HR 0.73, 95% CI 0.58-0.92; $p = 0.0073$). Il tasso di risposta è stato del 72.5% versus 56%, rispettivamente ($p = 0.0018$) con il profilo di tossicità tipico delle due molecole, maggiore tossicità gastrointestinale per afatinib e maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi per gefitinib [13, 14]. Alla luce dei dati riportati è essenziale che nei pazienti in cui la probabilità di mutazione di EGFR è più

TABELLA 1. Studi randomizzati registrativi di fase III, di EGFR TKIs verso chemioterapia

Studio	TKI	CTx	N #	PFS mesi	HR 95% CI	OS mesi
IPASS	GEFITINIB	Cb/Pac	261	9.5 vs. 6.3	0.48 0.36-0.64	21.6 vs. 21.9
NEJ002	GEFITINIB	Cb/Pac	194	10.8 vs. 5.4	0.35 0.22-0.41	30.5 vs 23.6
WJTOG 3405	GEFITINIB	Cis/Doc	172	9.2 vs. 6.3	0.49 0.33-0.71	35.5 vs 38.8
OPTIMAL	ERLOTINIB	Cis/Gem	164	13.1 vs. 4.6	0.16 0.10-0.26	22.6 vs 28.8
EURTAC	ERLOTINIB	Cis/doc or gem	174	10.4 vs 5.1	0.34 0.23-0.49	25.8 vs 20.8
ENSURE	ERLOTINIB	Cis/ gem	217	11.0 vs. 5.6	0.42 0.27-0.66	26.3 vs 25.5
LUX-LUNG 3	AFATINIB	Cis/Pem	308	11.1 vs. 6.9	0.58 0.43-0.78	28.2 vs 28.2
LUX-LUNG 6	AFATINIB	Cis/Gem	364	11.0 vs. 5.6	0.28 0.20-0.39	23.1 vs 23.5

elevata (paziente non fumatore, adenocarcinoma) reperire una adeguata quantità di tessuto tumorale per consentirne la determinazione. Uno studio di fase III ha confrontato il gefitinib versus dacomitinib in prima linea in pazienti con mutazioni comuni di EGFR. Il dacomitinib è un altro inibitore irreversibile di seconda generazione. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata di 14.7 mesi con il dacomitinib e 9.2 mesi con il gefitinib (HR 0.59, 95% CI 0.47-0.74; $p < 0.0001$) [15]. La OS mediana è statisticamente migliore nel braccio dacomitinib con 34.1 mesi versus 26.8 mesi del braccio gefitinib (HR 0.76, 95% CI 0.58-0.99; $p = 0.043$) [16]. La risposta obiettiva è stata del 75% e 72%, rispettivamente con il dacomitinib più tossico in termini di rash cutaneo

e diarrea e il gefitinib ha riportato una maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi. Al momento della stesura delle correnti linee guida il dacomitinib non è disponibile in Italia.

Un discorso a parte meritano le mutazioni non comuni di EGFR che rappresentano circa il 10%. Un'analisi retrospettiva dell'attività dell'afatinib in questo gruppo di mutazioni, con dati estrapolati da vari studi LUX-Lung, ha diviso queste mutazioni in tre principali gruppi: mutazioni puntiformi o duplicazioni degli esoni 18-21, da sole o in combinazione tra loro (gruppo 1); mutazione T790M dell'esone 20 da sola in combinazione con altre mutazioni (gruppo 2); inserzioni dell'esone 20 (gruppo 3). Afatinib si è dimostrato attivo nei pazienti del gruppo 1 (risposta obiettiva 71.1%, PFS mediana 10.7 mesi, OS mediana 19.4 mesi), meno nel gruppo 2 (risposta obiettiva 14.3%, PFS mediana 2.9 mesi, OS mediana 14.9 mesi) e nel gruppo 3 (risposta obiettiva 8.7%, PFS mediana 2.7 mesi, OS mediana 9.2 mesi) [17]. Dati analoghi sono riportati anche per gefitinib ed erlotinib [18]. Pertanto, gli anti-EGFR di prima e seconda generazione sono attivi nei pazienti con NSCLC e mutazioni di EGFR sensibilizzanti non comuni, ma non sono attivi nei pazienti con mutazioni di EGFR di resistenza (inserzione dell'esone 20 o mutazione T790M de novo).

Nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con le piccole molecole anti-EGFR nei pazienti con mutazioni attivanti di EGFR è stato condotto uno studio randomizzato di fase II di prima linea che ha confrontato in 150 pazienti con adenocarcinoma del polmone EGFR mutato la combinazione di erlotinib e bevacizumab verso il solo erlotinib. L'obiettivo primario, la PFS, è stato statisticamente migliore per la combinazione con 16 mesi versus 9.7 mesi del solo erlotinib (HR 0.54, 95% CI 0.36-0.79, $p = 0.0015$). Un altro studio, BELIEF, di fase II, ha valutato l'aggiunta di bevacizumab ad erlotinib, ottenendo, nel sottogruppo con mutazione di T790M al basale, una PFS di 16 mesi [20]. Lo studio RELAY, di fase III, ha randomizzato in prima linea i pazienti con NSCLC e mutazione attivante di EGFR, a erlotinib vs erlotinib e ramucirumab, ottenendo un vantaggio in PFS (19.4 vs 12.4 mesi, HR 0.59, 95% CI 0.46-0.76) [21]. Sulla base di questo risultato, FDA ha approvato la combinazione.

L'osimertinib è una piccola molecola anti-EGFR di terza generazione che risulta particolarmente attiva nei confronti della T790M quale meccanismo acquisito di resistenza agli anti-EGFR di prima e seconda generazione [22]. Lo studio di fase III denominato FLAURA ha confrontato in prima linea l'osimertinib versus gefitinib oppure erlotinib. La PFS

mediana, obiettivo primario, è stata nettamente a favore dell'osimertinib con 18.9 mesi rispetto agli inibitori di prima generazione con 10.2 mesi (HR 0.46, 95% CI 0.37-0.57; $p < 0.001$). La risposta obiettiva è stata di 80% e 76%, rispettivamente. Il profilo di tossicità ha favorito l'osimertinib [23].

I dati di sopravvivenza hanno dimostrato un vantaggio di 7 mesi in favore di osimertinib (OS 38.6 vs 31.8 mesi, HR 0.80, $p 0.046$) [24]. Sulla base di questi dati, osimertinib è approvato e rimborsato in Italia per la prima linea di trattamento nel NSCLC con mutazione di EGFR e rappresenta l'opzione di trattamento di prima scelta in questo setting.

RACCOMANDAZIONI

- **In caso di NSCLC avanzato con mutazione classica dell'EGFR (del19, L858R), il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da osimertinib..**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In caso di NSCLC avanzato con mutazioni non comuni dell'EGFR ((mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21) il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato dal gefitinib, erlotinib, afatinib o osimertinib.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **In caso di NSCLC avanzato con inserzione dell'esone 20 di EGFR non T790M, il trattamento I linea con gefitinib, erlotinib o afatinib non deve essere considerato.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **In caso di NSCLC avanzato con mutazione T790M de novo di EGFR il trattamento raccomandato di I linea è osimertinib**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin – paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-957.
2. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29:2866-2874.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-2388.
4. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24:54-59.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:121-128.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12:735-742.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239- 246.15.
8. Wu YL, Zhou C, Liang CK et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015; 26:1883-1889.
9. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013; 20;31(27):3327-3334.
10. Yang JC, Hirsh V, Schuler M et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013; 20;31(27):3342-3350.
11. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 Feb; 15(2):213-22.
12. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16:141-151.
13. Park K, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:577-589.
14. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIB LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017;28:270-277.

15. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1454-1466.
16. Mok TS, Cheng Y, Zhou Z, et al. Improvement in overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl):9004 (abstract).
17. Yang JC, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015;16:830-838.
18. Yang CH, Yu CJ, Shih JY et al. Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage IIIB/IV patients with chemotherapy naive non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2745-2753.
19. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15:1236-1244.
20. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 May;5(5):435-444
21. Nagakawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12):1655-1669
22. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
23. Soria JC, Ohe J, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.
24. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382:41-50.

NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ALK?

Il gene di fusione echinoderm microtubule-associated protein like-4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) è presente in circa il 3-5% dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di EML4-ALK sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [1-3].

Il crizotinib, piccola molecola, inibitore dell'attività tirosin-chinasica di EML4-ALK, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con traslocazione di ALK. Lo studio randomizzato PROFILE 1007, ha comparato il crizotinib ad una chemioterapia di seconda linea (docetaxel o pemetrexed) nei pazienti ALK-riarrangiati, dopo fallimento di una prima linea di chemioterapia con schemi a base di platino. I risultati hanno dimostrato che il trattamento con crizotinib è stato associato ad un prolungamento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS), obiettivo primario dello studio, con una mediana di 7.7 mesi per il crizotinib e 3.0 mesi per la chemioterapia (hazard ratio [HR] 0.49, 95% intervallo di confidenza [IC] 0.37-0.64; $p < 0.001$). Un risultato simile è stato osservato anche per quanto riguarda la risposta al trattamento (ORR), che è stata del 65% versus 20% a favore del trattamento con crizotinib ($p < 0.001$). I pazienti trattati con crizotinib hanno riportato un maggior controllo dei sintomi correlati alla neoplasia con un significativo miglioramento della qualità di vita (QoL) [4]. Lo studio PROFILE 1014 ha confrontato, in prima linea di trattamento, il crizotinib con la combinazione di platino/pemetrexed in pazienti con NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK. I risultati, hanno dimostrato un miglioramento della PFS con una mediana di 10.9 mesi per il crizotinib e 7.0 mesi per la chemioterapia (HR 0.454, 95% IC 0.346-0.596; $p < 0.0001$) [5]. Il disegno dello studio consentiva il crossover a crizotinib per i pazienti in progressione nel braccio della chemioterapia. La sopravvivenza mediana non è stata ancora raggiunta nel braccio crizotinib mentre è risultata di 47.5 mesi nel braccio chemioterapia [6].

Un altro inibitore di ALK, di seconda generazione, è stato confrontato

con la chemioterapia secondo lo schema platino/pemetrexed, in prima linea di trattamento in 376 pazienti con NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK. Lo studio ASCEND-4 aveva come obiettivo primario la PFS mediana che è stata di 16.6 mesi a favore di ceritinib e 8.1 mesi con la chemioterapia (HR 0.55, 95% IC 0.42-0.73; $p < 0.00001$) [7]. Due studi di fase III hanno confrontato il crizotinib con l'alectinib, inibitore di ALK di seconda generazione, nel trattamento di prima linea in questo sottogruppo di pazienti. Lo studio J-ALEX, è stato condotto in Giappone su 207 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato, non pretrattati con chemioterapia o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico. La PFS mediana, obiettivo primario, non è stata raggiunta con alectinib versus i 10.2 mesi con crizotinib (HR 0.34, 95% IC 0.17-0.71; $p < 0.0001$) [8]. Lo studio ALEX, ha arruolato 303 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato riportando una PFS mediana, obiettivo primario, non raggiunta nel braccio alectinib e di 11.1 mesi nel braccio crizotinib (HR 0.47; 95% IC 0.34-0.65; $p < 0.001$) [9]. In entrambi gli studi l'incidenza di eventi avversi di grado 3-5 è risultata inferiore con alectinib rispetto al crizotinib. L'analisi aggiornata dello studio ha evidenziato una PFS mediana di 34.8 vs 10.9 mesi in favore di alectinib (HR 0.43, 95% CI 0.32-0.58; $p < 0.0001$), con un dato ancora immaturo per quanto riguarda la OS (HR 0.69, 95% CI 0.47-1.02) [10]. L'analisi aggiornata dello studio ha evidenziato una PFS mediana di 34.8 vs 10.9 mesi in favore di alectinib (HR 0.43, 95% CI 0.32-0.58; $p < 0.0001$), con un dato ancora immaturo per quanto riguarda la OS (HR 0.69, 95% CI 0.47-1.02) [10].

Crizotinib e alectinib sono approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK. Al momento della stesura delle presenti linee guida, l'alectinib non è rimborsato in Italia in questa indicazione.

Lo studio di fase III ALTA-1L, ha randomizzato 275 pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato a ricevere in prima linea brigatinib o crizotinib. In questo studio, brigatinib ha dimostrato un vantaggio in PFS (HR 0.49, 95% CI, 0.33 to 0.74; $P < 0.001$), e una risposta intracranica nei pazienti con metastasi encefaliche misurabili del 78% a fronte del 29% con crizotinib [11]. Brigatinib è stato approvato da FDA per il trattamento di prima linea del NSCLC con riarrangiamento di ALK, è in fase di approvazione EMA, ma non ancora rimborsabile in Italia con questa indicazione.

Uno studio di fase III con endpoint principale OS è in corso per valutare lorlatinib rispetto a crizotinib in prima linea nello stesso setting, visti i risultati positivi dello studio di fase II [12,13].

RACCOMANDAZIONI

- **In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da alectinib.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693-1703.
2. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561-566.
3. Antoniu SA. Crizotinib for EML4-ALK positive lung adenocarcinoma: a hope for advanced disease? *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15:351-353.
4. Shaw AT, KIM DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Eng J Med* 2013;368:2385-2394.
5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177.
6. Mok TS, Kim D, Wu Y et al. Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: Updated results from PROFILE 1014. *Ann Oncol* 2017;28(suppl. 5):LBA50 (abstract).
7. Soria JC, Tan DSW, Chiari R et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917-929.
8. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:29-39.
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-838.
10. Mok TSK, Shaw AT, Camidge R, et al. FINAL PFS, UPDATED OS AND SAFETY DATA FROM THE RANDOMISED, PHASE III ALEX STUDY OF ALECTINIB (ALC) VERSUS CRIZOTINIB (CRZ) IN UNTREATED ADVANCED ALK+ NSCLC. *Ann Oncol* (2019) 30 (suppl_5): v602-v660. 10.1093/annonc/mdz260
11. Camidge R, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2018; 379:2027-2039
12. Shaw AT, Bauer T, Takahashi T, et al. P1.13-06 First-Line Lorlatinib Versus Crizotinib for Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13 (10): S584
13. Solomon BJ, Besse B, Bauer T, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): P1654-1667.

NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ROS1 O MUTAZIONE DI BRAF V600E?

La presenza di un riarrangiamento dell'oncogene c-ros 1 (ROS1) è stata valutata in circa il 1-2% dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di EML4-ALK sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [1]. Il crizotinib, piccola molecola, inibitore dell'attività tirosin-chinasi dei riarrangiamenti di ROS1, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con questa alterazione genetica. Nello studio PROFILE1001, oltre ad arruolare pazienti ALK-riarrangiati, sono stati trattati con il crizotinib anche 50 pazienti ROS1-riarrangiati. La risposta obiettiva (ORR) è stata del 72% con una sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) di 19.2 mesi [2]. Lo studio EUROS1 ha valutato retrospettivamente 31 pazienti con NSCLC ROS1-riarrangiati e trattati con crizotinib. La ORR è stata dell'80% con una PFS mediana di 9.1 mesi [3]. Lo studio italiano METROS ha valutato il crizotinib in pazienti con NSCLC metastatico in presenza di riarrangiamenti di ROS1 e alterazioni del gene MET. Nei 26 pazienti ROS1-riarrangiati la ORR è stata del 65% con una PFS mediana di 22.8 mesi [4]. Il profilo di tossicità del crizotinib in questi studi è stato sovrapponibile a quello riportato nel trattamento dei pazienti ALK-riarrangiati. Sulla base dei risultati ottenuti, sebbene in studi di fase II, il crizotinib è stato registrato per il trattamento di prima linea o linee successive dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e con presenza di riarrangiamenti di ROS1.

Il BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) è un gene che risulta mutato in circa il 1-5% dei pazienti con NSCLC. La mutazione più frequente è la V600E [5]. Due studi di fase II hanno valutato la combinazione di dabrafenib, piccola molecola somministrata oralmente alla dose di 150 mg due volte al giorno, e trametinib, altra piccola molecola assunta oralmente alla dose di 2 mg/die, sia in seconda linea [6] che in prima linea [7] in pazienti con NSCLC avanzato con mutazione V600E di BRAF. Lo studio di seconda linea ha 57 pazienti pretrattati

con una linea di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una ORR del 63% e una PFS mediana di 8.6 mesi [6]. L'altro studio di prima linea ha arruolato 36 pazienti con ORR del 61% e PFS mediana 14.6 mesi [7]. In entrambi gli studi la tossicità di grado 3-4 è stata di circa il 60% e prevalentemente ipertensione, incremento delle transaminasi, anemia. Sono stati descritti anche due casi in cui si è avuta la comparsa di carcinoma cutaneo a cellule squamose.

La combinazione di dabrafenib e trametinib è attualmente registrata da EMA e rimborsata in Italia per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato e con mutazione V600E di BRAF.

RACCOMANDAZIONI

- **In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato dal crizotinib.**

LIVELLO DI EVIDENZA II B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **La determinazione della mutazione V600E di BRAF è mandatoria, alla prima diagnosi di NSCLC avanzato.**

LIVELLO DI EVIDENZA II B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

In caso di NSCLC avanzato con mutazione V600E di BRAF, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato dalla combinazione di dabrafenib e trametinib.

LIVELLO DI EVIDENZA II B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

BIBLIOGRAFIA

1. Davies KD, Le AT, Theodoro MF et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:4570-4579.
2. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.
3. Mazieres J, Zalcman G, Crino L et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: Results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:992-999.
4. Landi L, Chiari R, Dazzi C et al. Crizotinib in ROS1 rearranged or MET deregulated non-small-cell lung cancer (NSCLC): final results of the METROS trial. *Ann Oncol* 2017;28(suppl. 6):vi54 (abstract E1).
5. Naoki K, Chen TH, Richards WG et al. Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7001-7003.
6. Planchard D, Besse B, groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:984-993.
7. Planchard D, Smit EF, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1307-1316.

NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI I LINEA NEI PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER CON PD-L1 \geq 50%?

Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato non oncogene-addicted la scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione di PD-L1 (programmed cell death-ligand 1), indipendentemente dall'istologia.

Lo studio di fase III KEYNOTE-024 ha randomizzato 305 pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 \geq 50%, e con performance status secondo ECOG di 0-1 a ricevere pembrolizumab, un anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 (programmed cell death-1), alla dose totale di 200 mg endovena ogni tre settimane, fino ad un massimo di 35 cicli, o con una chemioterapia standard in base all'istotipo. La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) era l'obiettivo primario dello studio. Il pembrolizumab ha riportato un tasso di risposte obiettive del 44.8% versus il 27.8% della chemioterapia con una PFS mediana di 10.3 versus 6.0 mesi, rispettivamente (hazard ratio [HR] 0.50, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.37-0.68; $p < 0.001$) [1]. La sopravvivenza non è stata raggiunta nel braccio pembrolizumab mentre è stata di 14.5 mesi con la chemioterapia (HR 0.63, IC 95% 0.46-0.88; $p = 0.003$), nonostante ci sia stato un crossover superiore all'80% [2]. Il pembrolizumab è stato meglio tollerato con eventi avversi di grado 3-5 riportati nel 26.6% dei pazienti rispetto al 53.3% della chemioterapia. Gli eventi avversi più frequenti riscontrati con il pembrolizumab sono stati la diarrea, la fatigue e il rialzo febbrile (10.4%). Per le tossicità immunorelate di grado 3-4 sono state riportate nel 9.7% e nello 0.7% dei pazienti trattati, rispettivamente, con pembrolizumab e con chemioterapia [1]. Inoltre, sia il controllo dei sintomi correlati alla malattia che la qualità di vita sono state maggiormente controllate con il pembrolizumab rispetto alla chemioterapia [3].

Importante sottolineare che sono stati esclusi dallo studio i pazienti in trattamento sistemico con corticosteroidi o con altri farmaci immunosoppressori, con metastasi cerebrali non trattate, con malattie

autoimmuni in fase attiva trattate con farmaci specifici nei due anni precedenti, con malattia interstiziale polmonare in fase attiva, o con storia di polmonite trattata con terapia steroidea nei due anni precedenti. Questi aspetti dovrebbero essere considerati anche nella pratica clinica per ottimizzare il trattamento del pembrolizumab.

Il pembrolizumab è registrato e rimborsato per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$.

Il trattamento con pembrolizumab è stato inoltre recentemente approvato in Italia anche con schedula ogni 6 settimane al dosaggio di 400 mg. Tale schedula di somministrazione può quindi essere considerata in pazienti selezionati.

Lo studio IMpower110 ha valutato atezolizumab in monoterapia in prima linea nei pazienti con NSCLC ad istologia sia squamosa che non-squamosa con PD-L1 positivo ($\geq 1\%$). Nella popolazione ($n=205$) con PD-L1 iperespresso ($\geq 50\%$ sulle cellule tumorali, TC, o $\geq 10\%$ sulle cellule dell'infiltrato immunitario, IC), si è osservato un vantaggio in OS di 7.1 mesi (20.2 vs 13.1 mesi, HR 0.59; 95% CI: 0.40, 0.89; $p=0.0106$) [4]. Alla luce di questi risultati, atezolizumab ha ricevuto l'approvazione da FDA per l'utilizzo in prima linea nei pazienti con iperespressione di PD-L1 determinata mediante il companion assay VENTANA SP142. È interessante notare come in questo studio, nonostante il beneficio dell'atezolizumab sia mantenuto nei due sottogruppi di pazienti con età < 65 anni, lo stesso beneficio non si mantiene nel sottogruppo, sebbene piccolo, di pazienti ≥ 65 anni (HR 1.04, 95% CI: 0.19-5.70) [4].

Lo studio KEYNOTE-189 ha randomizzato 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa e non selezionati per l'espressione di PD-L1, a ricevere platino/pemetrexed con o senza pembrolizumab. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS. Lo studio prevedeva il crossover al pembrolizumab o ad altro immunoterapico nel gruppo di pazienti in progressione alla prima linea di chemioterapia/placebo. La OS mediana è stata di 10.7 mesi nel braccio di sola chemioterapia e 22 mesi nel braccio con il pembrolizumab (HR 0.56; 95% CI, 0.45 to 0.70). Il miglioramento della OS è stato indipendente dall'espressione di PD-L1. La PFS mediana è stata di 4.9 e 8 mesi, rispettivamente (HR 0.48; 95% CI, 0.40 - 0.58) [5]. La ORR è stata di 47.6% e 18.9%, rispettivamente. La combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha riportato una percentuale di tossicità di

grado 3-4 del 67.2% rispetto al 65.8% della sola chemioterapia [6]. Uno studio analogo, KEYNOTE-407, è stato condotto nel NSCLC ad istologia squamosa, osservando un vantaggio in OS in favore dell'associazione di pembrolizumab e platino/(nab)paclitaxel rispetto alla sola chemioterapia (HR 0.64, p .001), indipendentemente dall'espressione di PD-L1 [7]. Il regime di combinazione nell'istologia adenocarcinoma è rimborsato da AIFA solamente per PD-L1 < 50%, mentre nell'istologia squamosa la combinazione, approvata EMA, non è ancora rimborsata da AIFA in Italia. Lo studio CheckMate 227 ha valutato la combinazione di due immunoterapici, nivolumab ed ipilimumab, in due sottostudi: la parte 1, nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab, chemioterapia standard; la parte 2, nei pazienti con PD-L1 < 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab più chemioterapia, chemioterapia standard [8]. I risultati di questo studio sono stati positivi in favore della combinazione immunoterapica, con una OS mediana di 17.1 mesi contro 13.9 mesi nel braccio di chemioterapia standard. L'obiettivo primario dello studio, OS nei pazienti con PD-L1 $\geq 1\%$, è stato raggiunto, con una OS di 17.1 mesi contro 14.9 mesi (p=0.007) [8]. Alla luce di questi risultati, la combinazione di nivolumab ed ipilimumab in prima linea è stata approvata da FDA per i pazienti con PD-L1 $\geq 1\%$.

Particolare attenzione tuttavia va posta nella selezione del paziente candidato a monoterapia con pembrolizumab in prima linea, per diversi motivi. In primo luogo, sempre più dati emergono a supporto di una ridotta efficacia dell'immunoterapia in pazienti portatori di mutazioni driver [9,10]. In secondo luogo, sebbene lo studio PePS 2 abbia valutato positivamente la tollerabilità e l'attività di pembrolizumab in pazienti con ECOG PS2, solamente 9/60 pazienti inclusi in questo studio hanno ricevuto il trattamento in prima linea [11]. Inoltre, diversi studi di real-world sull'utilizzo di immunoterapia in linee successive, evidenziano una OS dimezzata per i pazienti con PS 2 rispetto a quelli con PS 0-1 [12,13,14].

La combinazione di pembrolizumab con platino/pemetrexed nel trattamento del NSCLC metastatico ad istotipo non-squamoso, tuttavia non è rimborsabile in Italia per i tumori con PD-L1 $\geq 50\%$.

RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1 \geq 50% indipendentemente dall'istologia, il trattamento con il pembrolizumab deve essere considerato, in assenza di driver genici identificati e ricercati su un ampio pannello genico.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Nei pazienti fragili, PS 2, affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1 $>$ 50%, il trattamento immunoterapico in prima linea non è raccomandato.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

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;375:1823-1833.
2. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS $>$ 50% enrolled in KEYNOTE-024. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl):9000 (abstract).
3. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1600-1609.
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078-2092.
5. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non -Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020 38:14, 1505-1517
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051.
7. Hellmann M.D , Paz_Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non -Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(21):2020-2031.
8. Mazieres J, Drlon A, Lusque A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET Registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1321-1328.
9. Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol* 2020; 31(5):599-608.
10. Middleton G, Brock K, Savage J, et al. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Resp Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30033-3).
11. Crino L, Bronte G, Bidoli P, et al., Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population. *Oncologist*, 2019. 24(11): p. e1165-e1171.
12. Juergens RA, Mariano C, Jolivet J, et al., Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr Oncol*, 2018. 25(6): p. 384-392.
13. Passaro A, Spitaleri G, Gyawali G, et al., Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence. *J Clin Oncol*, 2019. 37(22): p. 1863-1867.

NSCLC - STADIO IV QUALE ATTEGGIAMENTO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON ALTERAZIONI GENICHE NON EGFR/ALK/ROS1/BRAF?

Ad oggi, oltre a EGFR, ALK, ROS1, BRAF, diversi altri geni sono stati identificati come driver oncogenici nel NSCLC e terapie mirate all'inibizione di questi driver sono oggetto di studi clinici.

L'alterazione del gene MET è stata identificata, sia come meccanismo di resistenza nei pazienti EGFR mutati sottoposti a terapia con EGFR TKI, sia come driver oncogenico de novo (2-8% dei NSCLC). Esistono due principali alterazioni di MET: l'amplificazione, definita da un incremento del gene copy number (GCN), da cui deriva un incremento del numero di recettori funzionanti, e la mutazione di skipping dell'esone 14 del gene MET, che comporta l'incapacità di ubiquitinare e quindi degradare il recettore funzionante [1]. Diversi MET inibitori tirosino-chinasici (TKIs) sono stati valutati nel trattamento del NSCLC con alterazioni di MET. Crizotinib, inibitore multi-target attivo sulle alterazioni di MET/ALK/ROS1, ha dato risultati poco incoraggianti, ottenendo nello studio PROFILE 1001, in pazienti pre-trattati con skipping dell'esone 14 e amplificazione di MET una PFS mediana rispettivamente di 7.3 mesi e 6.7 mesi [2,3]. In uno studio italiano di fase II, METROS, crizotinib ha ottenuto una PFS mediana di 4.4 mesi in pazienti pretrattati con amplificazione o skipping dell'esone 14 di MET [4]. Due inibitori selettivi di MET, tepotinib e capmatinib, hanno dato risultati incoraggianti in due studi di fase II. Tepotinib è stato valutato, nello studio di fase II VISION, in pazienti con MET skipping dell'esone 14 identificato su tessuto o mediante biopsia liquida, ottenendo una PFS mediana di 9.5-12.2 mesi nei due sottogruppi [5]. Lo studio GEOMETRY mono-1 di fase II ha invece valutato Capmatinib in pazienti con MET skipping dell'esone 14 [6]. L'overall response rate (ORR) nei pazienti non pre-trattati è stata del 68%, mentre nei pazienti pre-trattati del 41%. La PFS mediana è stata di 9.7 mesi nei pazienti non pre-trattati [6]. Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato nel 2020 Capmatinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con alterazione skipping esone 14 di MET, in qualsiasi linea di trattamento.

Una fusione del gene RET è identificabile in circa il 2% dei NSCLC, con due farmaci che ad oggi hanno dimostrato risultati promettenti [7,8]. BLU-667 è un RET inibitore selettivo, che ha dimostrato un tasso di controllo di malattia (DCR) del 91% nello studio ARROW, con un ORR del 60% in pazienti pre-trattati [7]. Selpercatinib, LOXO-292, è stato valutato nello studio di fase I/II LIBRETTO-001: l'ORR è stato del 68% nei 105 pazienti inclusi, di cui quelli non pre-trattati hanno ottenuto un ORR del 85%, con una PFS mediana non ancora raggiunta [8]. Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato nel 2020 Selpercatinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC riarrangiato in stadio avanzato, in qualsiasi linea di trattamento.

Tra i nuovi target troviamo il gene NTRK, che risulta riarrangiato in circa 1% dei NSCLC, con inibitori tirosin-chinasici che hanno dimostrato attività: entrectinib (ORR del 57% negli studi ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2), larotrectinib (ORR 79% in tumori solidi con fusioni del gene NTRK), entrambi con approvazione FDA [9,10].

Per quanto concerne le alterazioni di HER2 (mutazioni o amplificazioni), sono stati presentati ad ASCO 2020 i risultati dell'interim analisi dello studio di fase 2 DESTINY-Lung01 [11]. Lo studio in corso, sta valutando l'efficacia di trastuzumab-deruxtecan (Antibody-drug conjugate ADC: anti-HER2 con inibitore della topoisomerasi 1) in pazienti con NSCLC non-squamoso HER2 mutato o amplificato, pretrattati. L'interim analisi su 42 pazienti ha dimostrato un ORR del 61.9% (95% CI, 45.6%-76.4%), con una PFS mediana stimata di 14.0 mesi (95% CI, 6.4-14.0 mesi), a fronte di un profilo di tossicità caratterizzato dal 64.3% di eventi avversi di grado ≥ 3 [11]. Alla luce di questi risultati, FDA ha concesso la "breakthrough therapy designation" per questo farmaco nel NSCLC.

Sebbene non esistano in Italia farmaci registrati per il trattamento in I linea di pazienti con NSCLC e queste alterazioni geniche, la identificazione di una di queste alterazioni driver è utile al clinico per la selezione del trattamento di prima linea, essendovi sempre maggiori evidenze a supporto della limitata efficacia della immunoterapia in monoterapia in questo setting di trattamento [12,13].

RACCOMANDAZIONI

- Nei pazienti con NSCLC ed alterazione in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF la terapia di prima linea, al di fuori di studi clinici, è da identificarsi nella chemioterapia a base di sali di platino (se PD-L1 \geq 50%), o nella combinazione di chemio-immunoterapia (se adenocarcinoma, PD-L1 < 50%).

LIVELLO DI EVIDENZA IIIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

BIBLIOGRAFIA

1. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, et al. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol* 2017;12:15-26.
2. Drilon A, Clark J, Weiss J, et al. OA12.02 Updated Antitumor Activity of Crizotinib in Patients with MET Exon 14-Altered Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13:S348.
3.]Camidge DR, Otterson GA, Clark JW, et al. Crizotinib in patients (pts) with MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated safety and efficacy findings from a phase 1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:9062-9062.
4. Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res* 2019;25:7312-7319.
5. Paik PK, Veillon R, Cortot AB, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:9005-9005.
6. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib (INC280) in MET Δ ex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:9004-9004.
7. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9008)
8. Drilon A, Oxnard G, Wirth L, et al. PL02.08 Registrational Results of LIBRETTO-001: A Phase 1/2 Trial of LOXO-292 in Patients with RET Fusion-Positive Lung Cancers. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 14, Issue 10, S6 - S7
9. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020 Feb;21(2):271-282.
10. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):531-540.
11. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9504)
12. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET Registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1321-1328.
13. Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol* 2020; 31(5):599-608.