

Adenocarcinoma polmonare metastatico. Il nivolumab come trattamento di seconda linea: tra problemi irrisolti e un promettente futuro. Un caso clinico

DIEGO LUIGI CORTINOVIS¹

¹ASST Ospedale San Gerardo, Monza.

Pervenuto l'11 dicembre 2017.

Riassunto. Negli ultimi anni l'immunoterapia è diventata parte integrante del trattamento di molte neoplasie solide e non solo, tra cui il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC). Grazie ai risultati dei trial che hanno valutato il ruolo in particolare degli anticorpi monoclonali diretti contro gli immuno-checkpoint, oggi questi farmaci sono entrati a far parte della pratica clinica di tutti i giorni, anche se tanti restano ancora i quesiti e le domande irrisolte (durata ottimale del trattamento, ruolo prognostico e predittivo di biomarcatori, gestione delle tossicità immuno-correlate). Riportiamo qui il caso di un nostro paziente affetto da adenocarcinoma polmonare metastatico "non oncogene driven" trattato con successo in seconda linea con nivolumab, e affrontiamo quelle che sono le problematiche e gli interrogativi che più frequentemente insorgono in corso di trattamento con queste nuove molecole.

Parole chiave. Anticorpi monoclonali, immunoterapia, nivolumab, tossicità immuno-correlate, tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC).

Metastatic lung adenocarcinoma. Nivolumab as second line treatment: between unresolved issues and promising future. A case report.

Summary. In recent years immunotherapy has become a fundamental part of the treatment of many solid tumors, including non-small cell lung cancer (NSCLC). With the results of trials investigating the role of monoclonal antibodies against immuno-checkpoints in particular, today these drugs have become part of everyday clinical practice, even though many questions still remain unresolved (optimal duration of treatment, prognostic and predictive role of biomarkers, management of immuno-related toxicity). Here we report the case of our patient with diagnosis of metastatic lung adenocarcinoma "non oncogene driven" successfully treated in second line with nivolumab, analyzing the problems and the questions most frequently evidenced during treatment with these new molecules.

Key words. Immuno-related toxicity, immunotherapy, monoclonal antibodies, nivolumab, non-small cell lung cancer (NSCLC).

Introduzione

La nuova frontiera dell'immunoterapia sta rivoluzionando il trattamento di molte neoplasie solide, tra cui il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) orfano fino a pochi anni fa di terapie in grado di impattare significativamente sulla sopravvivenza e sulla prognosi, specie nel sottogruppo di pazienti con neoplasia "non oncogene adected".

Questa rivoluzione è avvenuta grazie agli sforzi effettuati nella comprensione del funzionamento del sistema immunitario che hanno portato allo sviluppo di farmaci in grado di potenziare e indirizzare la risposta immunitaria nei confronti delle cellule tumorali.

Gli immuno-checkpoint (per es., CTLA-4, PD-1, PD-L1) si riferiscono a una serie di vie inibitorie nel sistema immunitario che sono cruciali per il mantenimento dell'autotolleranza e la prevenzione dell'eccessiva, prolungata e potenziale attività deleteria delle cellule immunitarie nei tessuti periferici¹. Le cellule tumorali utilizzano questi immuno-checkpoint per eludere la risposta immunitaria anti-tumorale.

È proprio attraverso il blocco di questi pathway che questa nuova categoria di farmaci riesce a "riattivare" la risposta immunitaria dell'ospite e a consentirgli di riconoscere e distruggere le cellule neoplastiche² (figura 1).

Il nivolumab, uno dei farmaci capostipiti della categoria degli anti PD-1, ha recentemente ricevuto l'approvazione da parte dell'ente regolatorio italiano (AIFA) ed è rimborsabile dal nostro SSN per la terapia di seconda-terza linea dei pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata sia nell'istologia squamosa sia in quella non squamosa dopo fallimento di un trattamento chemioterapico a base di platino e indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1 sul tessuto tumorale. L'approvazione in questo setting è avvenuta in seguito alla dimostrazione della superiorità di nivolumab sulla chemioterapia in due studi di fase III randomizzati; efficacia che si è dimostrata non solo in termini di sopravvivenza globale e progressione libera da malattia ma anche in termini di miglioramento della qualità di vita dei pazienti rispetto a chi riceveva un trattamento chemioterapico standard^{3,4}.

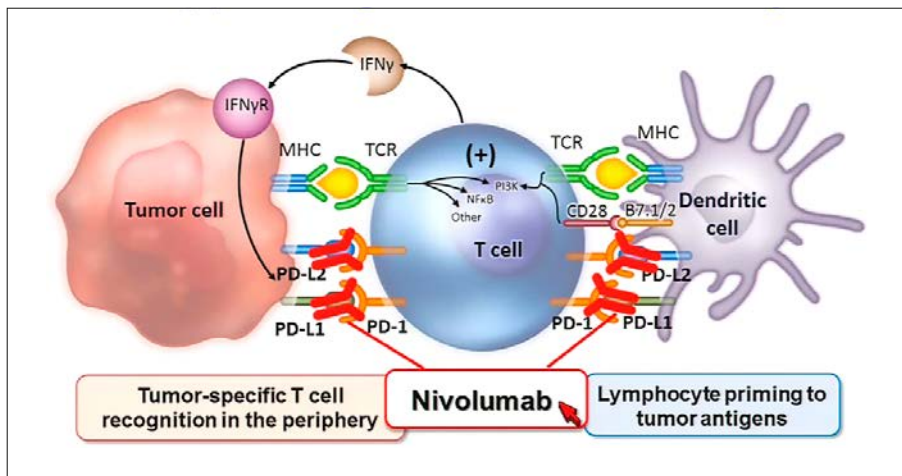


Figura 1. Molecole co-inibitorie come il PD-1 si legano a PDL-1 e PDL-2 e bloccano l'attivazione del linfocita; nivolumab evita il legame inibitorio e permette alle cellule immunitarie di uccidere la cellula tumorale.

Caso clinico

R.V., uomo di 70 anni, giungeva alla nostra osservazione presso il Day Hospital di oncologia toracica inviati dai colleghi pneumologi in seguito a diagnosi di adenocarcinoma polmonare TTF1+ su ago biopsia polmonare (07/10/13). Tale diagnosi avveniva in seguito ad accertamenti eseguiti per insorgenza di astenia, dolore all'emitorace destro e saltuari episodi di emottisi da luglio 2013.

Alla visita di presa in carico le condizioni generali del paziente erano ottime (PS ECOG: 0); in anamnesi da segnalare unicamente l'asportazione di polipo di una corda vocale nel 1987, ipertensione arteriosa controllata da terapia medica e una BPCO; ex fumatore, circa 80 pacchetti/anno (ha smesso nel 1990).

La TC total body con mdc di stadiazione evidenziava due nodulazioni polmonari al lobo superiore destro più un nodulo satellite al lobo inferiore omolaterale; erano presenti diverse linfadenopatie ilo-mediastiniche destre e coinvolgimento di linfonodi retroclavari e sovraclavari omolaterali; il quadro di malattia suddetto è stato confermato alla PET-TC di completamento stadiativo. In data 23/10/13 il paziente veniva sottoposto a svuotamento linfonodale sovraclaveare dx che confermava la metastatizzazione massiva da parte di cellule di adenocarcinoma a origine polmonare (in 3 su 10 dei linfonodi asportati). La malattia era pertanto inquadrabile in stadio IIIB (cT4 N3 M0). Non sono state evidenziate alterazioni molecolari a carico dei geni EGFR e ALK; status di PD-L1 negativo.

Il paziente veniva pertanto avviato a trattamento chemio-radioterapico sequenziale. Dal 28/11/13 veniva intrapresa una chemioterapia secondo lo schema cisplatino/pemetrexed per quattro cicli, seguiti da due cicli di mantenimento con solo pemetrexed. La TC e la PET di rivalutazione già dopo due cicli di chemioterapia mostravano un quadro di risposta parziale in ambito polmonare e linfonodale, quadro confermato alla rivalutazione di malattia dopo ulteriori

quattro cicli. Seguiva pertanto un trattamento radio-terapico dall'08/05/14 al 25/06/14 sia a livello polmonare (5992 cGy/28 frazioni) sia a livello linfonodale sovraclaveare destro e ilo-mediastinico omolaterale (4984 cGy/28 frazioni).

Veniva proposta al paziente la prosecuzione di terapia di mantenimento con pemetrexed, terapia che portava avanti fino a gennaio 2015 quando esprimeva il desiderio di interrompere il trattamento, con conferma del quadro di risposta parziale alle rivalutazioni di novembre 2014 e gennaio 2015.

La successiva rivalutazione di malattia, nel maggio 2015, mostrava, in presenza di un quadro di assoluta stabilità di malattia toracica e linfonodale, la comparsa di una lesione cerebellare vermiana confermata alla RMN encefalo con mdc, e di una sospetta lesione ossea a carico del soma di L1, entrambe asintomatiche. Si decideva, in accordo col paziente, di rivalutare il quadro radiologico a breve. Il carico di malattia è rimasto invariato alla TC successiva di settembre, ma, per comparsa di lombalgia scarsamente controllata dalla terapia medica impostata, veniva avviato a trattamento radioterapico palliativo-antalgico su L1.

A gennaio 2016 la rivalutazione di malattia evidenziava un quadro di progressione sistemica per incremento numerico e dimensionale delle lesioni ripetitive polmonari, con comparsa di nuove lesioni secondarie in ambito encefalico. Per cui il paziente si sottoponeva a radioterapia con Gamma-Knife sulle lesioni cerebrali più voluminose.

Terminato il trattamento loco-regionale a livello encefalico, il nostro paziente avviava trattamento sistemico di seconda linea con nivolumab (09/03/16) al dosaggio di 3 mg/kg ogni due settimane. Un aspetto interessante da sottolineare è il miglioramento in outcome dimostrato in pazienti che ricevono farmaci immunoterapici e che sono stati precedentemente radiotrattati come nel caso descritto⁵. Diversi studi preclinici hanno infatti messo in evidenza come la radioterapia possa in qualche modo incrementare la risposta antitumorale da parte del sistema immunitario, grazie al rilascio da parte del tumore in seguito a

irradiazione, di antigeni che producono una risposta immunogenica (processo descritto come “vaccinazione in situ”)6,7. In aggiunta, diversi studi preclinici hanno dimostrato il possibile effetto sinergico tra radioterapia e anti PD-18

La prima rivalutazione radiologica di malattia dopo quattro cicli con anti PD-1 (27/04/16) evidenziava un quadro di sospetta progressione di malattia in ambito polmonare; ma come indicato in quelli che sono i criteri RECIST immuno-relati, il trattamento veniva proseguito fino a conferma dell'eventuale progressione di malattia dopo ulteriori quattro settimane di terapia in modo da evitare e confondere un quadro di reale progressione con un quadro di pseudoprogressione, tipico pattern radiologico in pazienti che ricevono questa tipologia di trattamento. Infatti, proprio per il meccanismo d'azione innovativo con l'attivazione del sistema immunitario, questi farmaci possono dare pattern di risposta che ricordano il tumor-flare e che in alcuni tra i primi trial con immunoterapici gli investigatori descrivevano proprio come pseudoprogressione; alcuni pazienti cioè sperimentavano un quadro di progressione radiologica secondo i criteri RECIST e che in realtà andavano poi incontro a quadri di risposta più lenti ma profondi e duraturi nel tempo. Per questo sono stati introdotti nuovi criteri per valutare la risposta radiologica a questa categoria di farmaci, gli iRC (immune-related response criteria) (figura 2), per meglio caratterizzare e cogliere il beneficio di queste molecole9.

In effetti, la successiva ristadiazione con TC tb con mdc (30/05/16) dopo sei somministrazioni totali di nivolumab evidenziava la riduzione numerica e dimensionale dei noduli polmonari secondari. Un ulteriore quadro di risposta parziale toracica con quadro di stabilità di malattia encefalico veniva confermato alla TC dopo 10 infusioni di nivolumab (25/07/16) (figura 3).

Un'altra grande questione dibattuta quando si utilizzano in clinica questi farmaci riguarda la durata ottimale del trattamento stesso, sia dei pazienti che hanno ottenuto una risposta obiettiva al trattamento e sia di coloro che continuano il trattamento oltre la conferma di progressione radiologica. Come dimostrato in alcune casistiche, per es. quella riportata da Kazandjian et al.10 che evidenzia come solo una piccola quota di pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata che proseguiva terapia con anti-PD1 oltre progressione sperimentasse un'ulteriore riduzione dimensionale tumorale di durata prolungata, la decisione di proseguire va attentamente soppesata alla luce dei possibili effetti avversi di questi farmaci, nonché delle altre chance terapeutiche di cui il paziente potrebbe usufruire.

Infatti, anche questi farmaci sono associati a uno spettro di effetti avversi, differente da quelli tipici dei farmaci citotossici e degli inibitori chinasi. Tra questi ricordiamo la tossicità cutanea (prurito, rash, dermatiti, eritema etc.), quella gastrointestinale (coliti, diarrea), le polmoniti ed epatiti immuno-mediate, le

	RECIST 1.1	iRECIST
Definitions of measurable and non-measurable disease; numbers and site of target disease	Measurable lesions are ≥ 10 mm in diameter (≥ 15 mm for nodal lesions); maximum of five lesions (two per organ); all other disease is considered non-target (must be ≥ 10 mm in short axis for nodal disease)	No change from RECIST 1.1; however, new lesions are assessed as per RECIST 1.1 but are recorded separately on the case report form (but not included in the sum of lesions for target lesions identified at baseline)
Complete response, partial response, or stable disease	Cannot have met criteria for progression before complete response, partial response, or stable disease	Can have had iUPD (one or more instances), but not iCPD, before iCR, iPR, or iSD
Confirmation of complete response or partial response	Only required for non-randomised trials	As per RECIST 1.1
Confirmation of stable disease	Not required	As per RECIST 1.1
New lesions	Result in progression; recorded but not measured	Results in iUPD but iCPD is only assigned on the basis of this category if at next assessment additional new lesions appear or an increase in size of new lesions is seen (≥ 5 mm for sum of new lesion target or any increase in new lesion non-target); the appearance of new lesions when none have previously been recorded, can also confirm iCPD
Independent blinded review and central collection of scans	Recommended in some circumstances—eg, in some trials with progression-based endpoints planned for marketing approval	Collection of scans (but not independent review) recommended for all trials
Confirmation of progression	Not required (unless equivocal)	Required
Consideration of clinical status	Not included in assessment	Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after iUPD

*i indicates immune responses assigned using iRECIST. RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. iUPD=unconfirmed progression. iCPD=confirmed progression. iCR=complete response. iPR=partial response. iSD=stable disease.

Figura 2. iRC (immune-related response criteria).



Figura 3. Terza rivalutazione dopo 10 cicli (25/07/2016):TC t/a: RP polmonare (SD encefalica mantenuta).

endocrinopatie (ipo- e ipertiroidismo, ipofisiti, diabete, insufficienza cortisurrenalica), oltre alle reazioni di ipersensibilità. Alcuni eventi avversi come le polmoniti o le endocrinopatie possono insorgere anche a distanza di tempo e questo richiede un attento monitoraggio del paziente anche dopo l'eventuale interruzione del trattamento. Il precoce riconoscimento è importante per gestire al meglio e rendere reversibili questi eventi e richiede nei casi più gravi l'impiego di terapie immunosoppressive oltre a una pronta terapia di supporto¹¹.

Nel caso del nostro paziente il trattamento con anti-PD-1 è stato generalmente ben tollerato. Da segnalare unicamente l'insorgenza di ipotiroidismo subclinico per progressivo incremento del TSH (18,64-> 51,72->48,27uUI/ml), e contestuale riduzione di fT3 ed fT4 (6,3 pg/ml) con positività di Ab antitireoglobulina e antitireoperossidasi. Dopo avvio di terapia sostitutiva con levotiroxina sodica, in progressivo incremento fino al dosaggio di 100 mmc/die, vi è stato un rapido rientro nei limiti di norma dell'fT4 (ottobre 2016) e lento ma progressivo rientro del TSH (gennaio 2017).

Dal 22/02/2017 il paziente è stato arruolato all'interno del trial Checkmate-384 volto a confrontare due differenti dosaggi di nivolumab (240 mg ogni due settimane versus 480 mg ogni quattro settimane in pazienti precedentemente trattati con lo stesso immuno-checkpoint inhibitor al dosaggio di 3 mg/mq o 240 mg ogni due settimane per più di dodici mesi); il nostro paziente sta proseguendo nivolumab al dosaggio di 240 mg q14 mantenendo un quadro di risposta parziale di malattia a livello toracico e di stabilità encefalica.

Storicamente le terapie sistemiche per i pazienti affetti da tumore del polmone con secondarietà encefaliche hanno limitata attività a livello cerebrale, fatta eccezione per la target therapy nei pazienti oncogene addected. L'immunoterapia ha dimostrato risultati incoraggianti anche nel caso di coinvolgimento encefalico¹².

Conclusioni

L'immunoterapia rappresenta da ormai qualche tempo una nuova alternativa terapeutica per la cura del tumore del polmone nel setting di malattia metastatica sia in prima sia in seconda linea nel nostro Paese. A differenza delle terapie oncologiche tradizionali (chemioterapia, radioterapia, chirurgia), non agisce direttamente sulle cellule tumorali per distruggerle, ma spinge il sistema immunitario a farlo. Recentemente all'American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2017 sono stati riportati i risultati aggiornati dello studio CA209-003, studio dose-escalation di fase I che valutava l'efficacia di nivolumab in pazienti pretrattati¹³. I risultati, a un follow-up di 5 anni che rappresenta il più lungo follow-up di sopravvivenza con immuno-checkpoint inhibitor nel tumore del polmone in fase metastatica, riportano tassi di sopravvivenza del 16%, quadruplicando quelli che sono i tassi di sopravvivenza a lungo termine ottenuti con la chemioterapia (figura 4). Questi dati, oltre a mostrarci come il tempo di risposta possa essere tanto duraturo, offrono importanti informazioni circa il profilo clinico di sicurezza legato a questi farmaci nel lungo periodo; si tratta di dati emersi da un campione esiguo di pazienti analizzati in fase I, ma anche gli studi registrativi di fase III sembrano andare in questa direzione.

I risultati dello studio CheckMate 003 sono stati ulteriormente corroborati dall'efficacia emersa dai dati di follow-up a 3 anni dei due studi registrativi CheckMate 017 e 057 sugli istotipi squamoso e non squamoso recentemente riportati al congresso ESMO 2017. Nell'istologia squamosa nivolumab presenta un tasso di pazienti liberi da progressione del 12% rispetto allo 0% dei pazienti trattati con docetaxel; mentre la percentuale di soggetti vivi a 3 anni è stata del 16% rispetto al 6% per nivolumab e docetaxel rispettivamente¹⁴. Anche nell'istologia non squamosa l'impatto di nivolumab è stato determinante con il 10% dei soggetti liberi da progressione rispetto al <1% del braccio

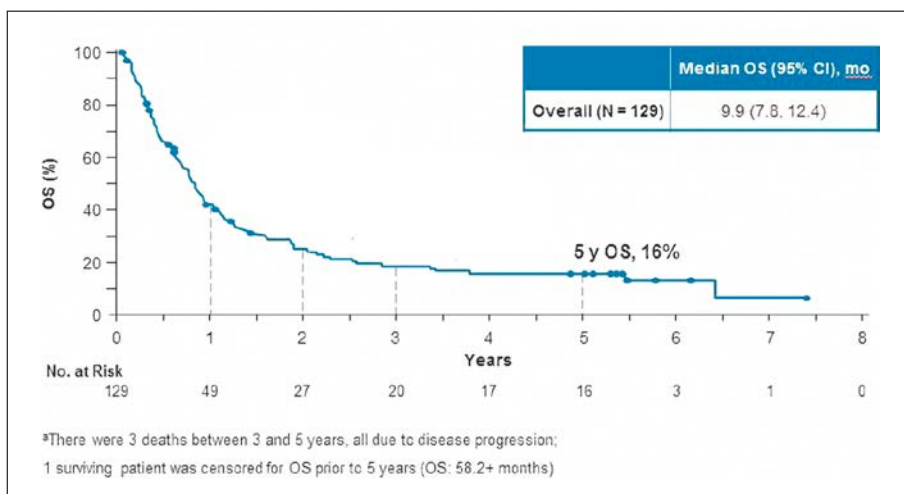


Figura 4. Dati di sopravvivenza a 5 anni di nivolumab in pazienti affetti da NSCLC precedentemente pretrattati (trial CA209-003)¹³.

docetaxel e per quanto riguarda la sopravvivenza il 18% dei pazienti vivi rispetto al 9% del braccio docetaxel sempre a un follow-up mediano di 3 anni¹⁴. Le prossime sfide sono già orientate e lo saranno sempre più nel prossimo futuro a integrare i vari trattamenti immunoterapici, combinando più meccanismi immunologici e quindi varie molecole sin dalla fase iniziale del loro sviluppo e di individuare dei fattori predittivi che possano selezionare meglio i pazienti da trattare, quelli che probabilmente risponderanno meglio al trattamento.

Conflitto di interessi: D.L. Cortinovi ricopre il ruolo di advisor per Boehringer Ingelheim, Roche/Roche Diagnostics, MSD; è relatore e consulente per Novartis e Astra Zeneca; riceve diritti di autore per Pensiero Medico Scientifico, Accademia di Medicina, Medica Editoria e Diffusione Scientifica.

Bibliografia

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-64.
2. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-61.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
5. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 895-903.
6. Formenti SC, Demaria S. Radiation therapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 879-80.
7. Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy. *JAMA Oncol* 2015; 1: 1325-32.
8. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015; 520: 373-7.
9. Wolchock Jd, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-20.
10. Kazandjian D, Keegan P, Suzman DL, et al. Characterization of outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with programmed cell death protein 1 inhibitors past RECIST version 1.1-defined disease progression in clinical trials. *Semin Oncol* 2017; 44: 3-7.
11. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 7-18.
12. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 976-83.
13. Brahmer J, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term. Abstract CT077.
14. Felip Font E, Gettinger SN, Burgio MA, et al. Three-year follow-up from CheckMate 017/057: nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 5): v460-v496.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Diego Luigi Cortinovi
ASST Ospedale San Gerardo
Via Giovanni Battista Pergolesi 33
Monza (MB)
E-mail: d.cortinovi@asst_monza.it