

INTRODUZIONE E OBIETTIVO

Per trattare il tumore polmonare metastatico, una delle principali cause di decesso per tumore, sono state recentemente sviluppate terapie a bersaglio molecolare ed immunostimolanti.¹ In particolare, pembrolizumab (anticorpo anti PD-1) si è dimostrato efficace in prima linea nei pazienti con *non-small cell lung cancer* (NSCLC) che presentano un livello di espressione tumorale di PD-L1 $\geq 50\%$, in assenza di mutazione EGFR (Epidermal growth factor receptor) o ALK (Anaplastic Lymphome Kinase).^{2,3} Questo studio pilota osservazionale si propone di verificare gli esiti (*progression free survival* -PFS e *overall survival* -OS) nei pazienti trattati con pembrolizumab in prima linea nella "real oncology practice", in assenza o in presenza di tossicità.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra il 01/07/2017 e il 31/12/2018 sono stati identificati i pazienti con NSCLC, eleggibili in prima linea a pembrolizumab (200 mg q3w dose fissa) secondo registro AIFA. Questi pazienti sono stati seguiti fino al 31/07/2019, e i dati estratti dalla cartella clinica oncologica informatizzata (OncoSys), per espressione di PDL1, performance status-PS (ECOG), durata di trattamento, tossicità (CTCAE v.4.0) ed esiti. Il confronto tra sottogruppi di pazienti (con o senza tossicità, per età, sesso, peso ed espressione PD-L1) è stato eseguito impiegando le OS, rappresentate mediante curve di Kaplan-Meier e confrontate con il *log-rank test* (analisi statistica con software STATA); sono stati considerati statisticamente significativi i valori di p (p -value) < 0.05 .

RISULTATI

Nel lavoro sono mostrati i risultati preliminari dei 40 pazienti osservati: si tratta prevalentemente di maschi (65%), età media 69 anni (DS: 8,53) e peso medio 70 kg (DS: 13,48). Nel 75% dei casi il PS (indice ECOG) era compreso tra 0 e 1; nel 30% dei pazienti il PDL-1 era $>90\%$. La durata mediana di trattamento è stata 7 cicli. Il tempo mediano di sopravvivenza è di 10,5 mesi (IQR=3,8-13,6). Bisogna però evidenziare che la sopravvivenza ad 1 anno è stata del 46,3% e alla data di fine osservazione (31/07/2019) il 40% dei pazienti era ancora in vita. Si sono verificati eventi avversi immuno-relati (irAEs) nel 75% dei pazienti (28% cutanea, 18% gastrointestinale, 10% endocrinologica). I pazienti che hanno manifestato tossicità hanno mostrato un OS mediano statisticamente significativa rispetto a quelli senza tossicità di rilievo (12,1 vs 5,5 mesi; $p=0.044$).

Fig.1 Il grafico sottostante rappresenta la sopravvivenza globale (OS) di tutti i pazienti.

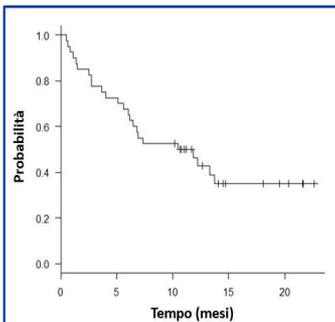


Fig.2 Il grafico sottostante riportata la curva di sopravvivenza dei pazienti suddivisi tra coloro che hanno manifestato tossicità e non ($p=0,044$).

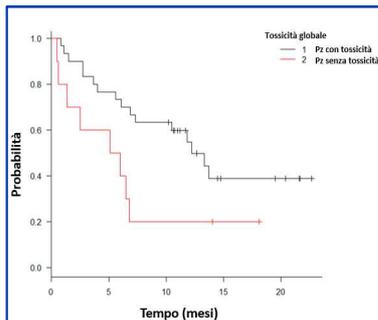


Fig.3 (sotto) Curve di sopravvivenza dei pazienti trattati con pembrolizumab suddivisi in base al livello di espressione di PD-L1 ($p=0,733$).

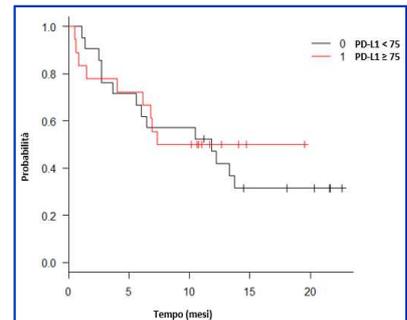


Fig.4 Il grafico rappresenta le curve di sopravvivenza dei pazienti suddivisi in base al sesso ($p=0,856$).

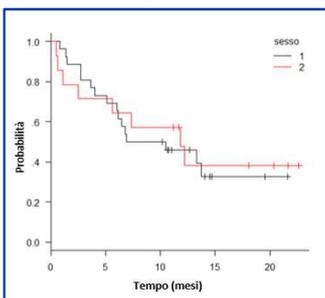


Fig.5 Il grafico sottostante riporta le curve di sopravvivenza dei pazienti suddivisi in base all'età ($p=0,62$).

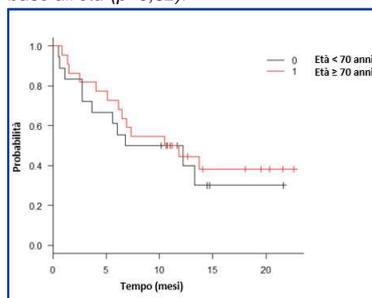
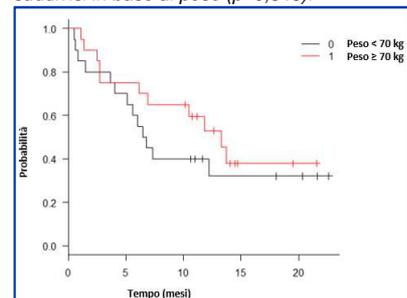


Fig.6 Nel grafico sottostante le due curve di sopravvivenza rappresentano i pazienti suddivisi in base al peso ($p=0,345$).



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nel presente studio, le caratteristiche dei pazienti (es.: 13% con ECOG ≥ 2), la numerosità limitata, e il modesto follow-up, hanno influenzato l'OS mediana che è inferiore rispetto ai dati presenti in letteratura (10,5 vs 30 mesi nel KEYNOTE-024).^{4,5} Infatti al termine dell'osservazione gli eventi si sono manifestati in poco più della metà dei pazienti. La % di eventi avversi è risultata invece paragonabile (75% vs 73.4% nel KEYNOTE-024). La OS mediana più lunga rilevata nei pazienti che hanno manifestato tossicità può essere studiata con maggiore dettaglio aumentando la numerosità (studio policentrico) e aumentando il periodo d'osservazione per verificare se questo beneficio permane nel tempo.

Bibliografia:

- Assi HI, Kamphorst AO, Moukalled NM, Ramalingam SS. Immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2018 Jan 15;124(2):248-261. doi: 10.1002/cncr.31105. Epub 2017 Dec 6. Review. PubMed PMID: 29211297.
- Tamiya M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer with at least 50% PD-L1 positivity: a multicenter retrospective cohort study (HOPE-001). *Invest New Drugs*. 2019 Aug 7.
- Pembrolizumab (Keytruda). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8. PubMed PMID: 27718847.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):537-546. doi: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8. PubMed PMID: 30620668.