

## Tumori polmonari non a piccole cellule con istotipo non squamoso. Nuove prospettive nel trattamento di seconda linea

FRANCESCO GROSSI

UOS Tumori Polmonari, IRCCS AOU San Martino IST – Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova.

*Pervenuto su invito il 7 novembre 2016.*

**Riassunto.** Per lungo tempo le opzioni di trattamento nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con istotipo non squamoso in seconda linea sono state limitate. Docetaxel, pemetrexed ed erlotinib sono stati il trattamento standard di seconda linea. Di questi, il docetaxel è il più utilizzato, sebbene sia associato a un profilo di sicurezza sfavorevole. Recentemente, i risultati dello studio CheckMate 057 con nivolumab, un anti-PD-1 inibitore, hanno reso possibile l'aumento delle opzioni terapeutiche per i pazienti con NSCLC non squamoso in seconda linea. I risultati dello studio randomizzato di fase III, che ha confrontato nivolumab a docetaxel, hanno profondamente cambiato la nostra pratica clinica corrente. Questa revisione della letteratura esplora le recenti scoperte su nivolumab in questo setting, analizzando i risultati del CheckMate 057 e discutendo le implicazioni nella pratica clinica. Particolare attenzione è stata posta sull'efficacia, la selezione dei pazienti, il profilo di tossicità e la qualità della vita.

**Parole chiave.** Checkpoint inibitori, espressione di PD-L1, eventi avversi immuno-correlati, nivolumab, qualità di vita.

*New perspectives in second-line treatment in non-squamous non-small cell lung cancer*

**Summary.** The treatment options for patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in second-line have been limited for a long time. Docetaxel, pemetrexed and erlotinib are the standard second-line treatment. Docetaxel is frequently used although it is associated with an unfavorable safety profile. Recently, the results from the trial CheckMate 057 with nivolumab, an anti-PD-1 inhibitor, has increased the therapeutic options for patients with non-squamous NSCLC in the second-line setting. The results of this randomized phase III trial comparing nivolumab vs docetaxel have deeply changed our current clinical practice. This review explores the recent findings about nivolumab in this setting by analyzing the results of CheckMate 057 trial findings and discussing their implications in clinical practice. Particular attention has been given to efficacy, patients selection, toxicity profile, and quality of life.

**Key words.** Immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, nivolumab, PD-L1 expression, quality of life.

### Lo scenario della seconda linea nel NSCLC con istotipo non squamoso

Nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato si è iniziato a proporre una seconda linea di trattamento a progressione di malattia dopo chemioterapia di prima linea solo all'inizio di questo secolo, grazie a un primo studio che dimostrava un vantaggio in sopravvivenza significativo per il docetaxel rispetto alla migliore terapia di supporto<sup>1</sup>. Successivamente sono entrati nella pratica clinica un chemioterapico, il pemetrexed<sup>2</sup>, e un farmaco biologico, l'erlotinib<sup>3</sup>. Complessivamente questi tre farmaci hanno ottenuto risultati modesti e sovrapponibili tra loro, sia in termini di risposta (inferiore al 10%), sia di sopravvivenza libera da progressione (2 mesi) e sopravvivenza globale (7-8 mesi). Recentemente, in Europa, l'EMA ha approvato l'utilizzo del nintedanib, un farmaco orale inibitore dell'angiogenesi, che, in un uno studio di fase III randomizzato, ha dimostrato di poter offrire un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza nei pazienti con adenocarcinoma

in associazione a docetaxel rispetto al solo docetaxel<sup>4</sup>. Analogamente, negli USA, l'FDA ha registrato il ramucirumab, un anticorpo monoclonale inibitore dell'angiogenesi – già registrato nelle neoplasie dello stomaco –, sulla base di uno studio che ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza significativo seppure di modesta entità a favore della combinazione di questo farmaco in associazione a docetaxel<sup>5</sup>.

Nella pratica clinica, soprattutto nella realtà europea e italiana, si tende a somministrare in prima linea, nei pazienti con buon performance status, una combinazione con platino (cisplatino o carboplatino) in associazione a pemetrexed seguita in alcuni casi, dopo quattro cicli di induzione, dal solo pemetrexed come mantenimento fino a progressione. Alla progressione di malattia prima dell'avvento di nivolumab, nella seconda linea del NSCLC con istotipo non squamoso, le opzioni terapeutiche alla luce della prima linea erano di fatto limitate a due farmaci con il docetaxel che, a causa della frequente tossicità di grado elevato (come la neutropenia, l'astenia etc.), poteva essere riservato solo a pazienti in buone condizioni generali. Quando nel prossimo futuro le nuove com-

binazioni di docetaxel con inibitori dell'angiogenesi entreranno nella pratica clinica, pur offrendo risultati migliori rispetto al solo docetaxel, potranno però essere somministrate a pazienti molto selezionati a causa della tossicità maggiore rispetto al solo docetaxel.

### **Il ruolo di nivolumab in seconda linea nei NSCLC non squamosi: dagli studi clinici alla pratica clinica**

Il nivolumab è stato il primo anticorpo monoclonale anti-PD1 registrato per il trattamento del NSCLC avanzato. Il farmaco ha ottenuto la registrazione dall'FDA americana e dall'EMA in Europa grazie agli studi CheckMate 017 nell'istotipo squamoso e CheckMate 057 nel non squamoso. Nivolumab è stato inizialmente studiato nel NSCLC in un trial di fase I in 129 pazienti in buona parte pretrattati (54% trattati con  $\geq 3$  linee di terapia). La sopravvivenza mediana è stata di 9,9 mesi, con una risposta del 17% che è durata per lungo tempo (mediana di 17 mesi) indipendentemente dal tipo istologico di NSCLC e con un buon profilo di tossicità (tossicità di grado 3-4 è stata riportata nel 14% dei pazienti). La dose di 3 mg/kg ogni due settimane è stata quindi selezionata per gli studi successivi<sup>6</sup>.

Lo studio CheckMate 057, nei pazienti con istotipo non squamoso, ha randomizzato 582 pazienti a nivolumab o docetaxel. La sopravvivenza (OS) mediana è stata significativamente maggiore per il nivolumab rispetto al docetaxel (12,2 vs 9,4 mesi) con un hazard ratio (HR) di 0,73 e una p value di 0,002<sup>7</sup>. È importante sottolineare l'elevata percentuale di pazienti vivi a 1 anno nel gruppo trattato con nivolumab rispetto a docetaxel (51 vs 39%); questo risultato positivo per nivolumab si è riconfermato favorevole a 18 mesi (39 vs 23%) e permane a 2 anni (29 vs 16%) con una differenza del 13% a favore di nivolumab<sup>8</sup>. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 2,9 mesi per nivolumab rispetto a 4,2 mesi per docetaxel, con iniziale incrocio delle curve, ma la PFS a 1 anno è stata del 19% per nivolumab e dell'8%, per docetaxel. Questo risultato in PFS mediana inizialmente favorevole a docetaxel potrebbe essere in parte spiegato dalle caratteristiche degli immunoterapici, che hanno un'efficacia più tardiva, ma anche dallo stesso valore di PFS mediana del docetaxel che è risultata essere più lunga di quella riportata in altri studi. L'assenza di progressione a 1 anno nettamente superiore per nivolumab conferma anche come il beneficio che si ottiene da questo farmaco, non solo in termini di risposte (19 vs 12%), ha una durata nettamente superiore rispetto alla chemioterapia, che si traduce con una durata della risposta mediana di 17,2 mesi per nivolumab rispetto a 5,6 mesi per docetaxel (tabella 1).

Un altro aspetto da considerare come chiave di lettura di questo studio è l'eterogeneità della popolazione con istotipo non squamoso rispetto alla maggiore omogeneità dello squamoso. Nel CheckMate 057 erano presenti alcuni sottogruppi con mutazione di EGFR o traslocazione di ALK non presenti nell'istotipo

**Tabella 1.** Principali risultati di efficacia di nivolumab nell'istotipo non-squamoso (CheckMate 057).

|                               | Nivolumab | Docetaxel |
|-------------------------------|-----------|-----------|
| Pazienti in studio            | 292       | 290       |
| OS mediana                    | 12,2 mesi | 9,4 mesi  |
| OS a 12 mesi                  | 51%       | 39%       |
| OS a 18 mesi                  | 39%       | 23%       |
| OS a 24 mesi                  | 29%       | 16%       |
| PFS mediana                   | 2,3 mesi  | 4,2 mesi  |
| PFS a 1 anno                  | 19%       | 8%        |
| Tasso di risposte             | 19%       | 12%       |
| Durata mediana della risposta | 17,2 mesi | 5,6 mesi  |

squamoso, mai fumatori o ex-fumatori in percentuale superiore rispetto allo studio CheckMate 017. Queste caratteristiche della popolazione osservata, e in particolare l'abitudine al fumo, si ritiene possano avere in parte influito in quanto il carico mutazionale è minore e quindi rende potenzialmente il tumore meno immunogenico; tutto ciò può tradursi in una minore sensibilità a un trattamento con immunoterapici<sup>9</sup>.

Lo sviluppo di nivolumab nell'istotipo non squamoso in seconda linea e in linee successive di trattamento è proseguito attraverso l'utilizzo del farmaco nella cosiddetta "real life" nell'ambito di un programma di accesso allargato che ha visto in Italia il reclutamento di oltre 2000 pazienti prevalentemente con istotipo non squamoso. Attualmente sono disponibili i dati nell'istotipo squamoso che confermano i risultati ottenuti dal CheckMate 017<sup>10</sup>. Sono in fase di analisi i risultati per l'istotipo non squamoso che saranno disponibili all'inizio del 2017.

### **La selezione dei pazienti candidabili a un trattamento con nivolumab**

La possibilità di selezionare i pazienti che avranno un maggior beneficio dal trattamento con nivolumab o da altri farmaci con analogo meccanismo d'azione è oggetto di dibattito. La valutazione dell'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali o sulle cellule del sistema immunitario è attualmente considerato l'unico criterio utilizzabile, seppure sussistano diversi dubbi relativi al suo reale potere predittivo per tutti gli anti-PD-1/PD-L1 e sui metodi di determinazione dell'espressione non univoci.

Per quanto riguarda l'istotipo non squamoso, si è dimostrato che nei soggetti con livelli di espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  e  $\geq 10\%$ , nivolumab ha mostrato una migliore OS, risposta e PFS rispetto a docetaxel mentre in pazienti con livelli di espressione tumorale di PD-L1  $< 1\%$ ,  $< 5\%$  e  $< 10\%$ , non vi sono state differenze clinicamente rilevanti in OS, risposta

e PFS tra nivolumab e docetaxel. Occorre però notare come la mediana di durata della risposta nei PD-L1 positivi era con nivolumab 16 mesi rispetto a 5,6 mesi di docetaxel, così come anche nei pazienti con nessuna espressione di PD-L1 la mediana di durata della risposta era nettamente a favore di nivolumab (18,3 mesi) rispetto a docetaxel (5,6 mesi). Inoltre, nel corso delle analisi dei risultati dello studio si è evidenziato un aumentato rischio di morte precoce (entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) per nivolumab rispetto a docetaxel. Le caratteristiche dei pazienti sono state quindi studiate per identificare eventuali sottogruppi che potrebbero spiegare questo risultato. Nel gruppo trattato con docetaxel rispetto a quello con nivolumab, il tasso di morte precoce si è avuto maggiormente nei soggetti con ECOG PS 0 (27,3 vs 8,5%), e analogamente nei casi in cui la malattia era presente in almeno 4 organi diversi (27,3 vs 15,3%), o nel caso di migliore risposta (parziale o completa) alla più recente terapia sistemica (25 vs 13,6%). Ciò suggerisce che, anche se i fattori prognostici sono stati bilanciati tra i vari gruppi alla randomizzazione, i pazienti con queste caratteristiche di malattia avevano una maggiore probabilità di morte precoce con docetaxel rispetto a nivolumab. È importante sottolineare che le dimensioni del campione nel sottogruppo deceduto entro i 3 mesi sono piccole (59 pazienti nel gruppo nivolumab vs 44 per il docetaxel) e queste osservazioni non possono condurci quindi a conclusioni definitive. Tuttavia, il dato più interessante riguardo alla mortalità precoce emerge dall'analisi *post hoc* dell'espressione di PD-L1 nei due gruppi. Il gruppo docetaxel mostra un tasso di mortalità simile, indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Al contrario, per nivolumab, si è visto che i pazienti con espressione di PD-L1 <10% avevano un tasso di mortalità precoce di circa il 25%: questo tasso di mortalità è più elevato che per docetaxel. A 6 mesi, i tassi di sopravvivenza globale tra nivolumab e docetaxel sono paragonabili per i pazienti con una espressione

di PD-L1 < 10%. Per la registrazione europea, all'EMA sono stati presentati i risultati di un'analisi landmark di tutti i pazienti randomizzati vivi a 3 mesi e a 6 mesi. Nella popolazione di pazienti con espressione di PD-L1 <1% si evidenzia come a 3 mesi le curve di sopravvivenza siano leggermente a favore di nivolumab e le curve proseguono parallele fino a 6 mesi quando si separano nettamente a favore di nivolumab. L'HR per la sopravvivenza globale mostra un notevole miglioramento a 3 mesi (HR 0,66) rispetto alla fase iniziale del trattamento (HR 0,91) senza ulteriore miglioramento tra il 3° e il 6° mese (tabella 2). Ulteriori analisi sulla base dell'espressione di PD-L1 sono state eseguite per i pazienti con una mortalità precoce. Nel gruppo nivolumab, i livelli di espressione di PD-L1 non sono in grado di individuare il sottogruppo che avrà una morte precoce. Mentre 41/50 pazienti in cui era valutabile l'espressione di PD-L1 nel gruppo delle morti precoci avevano un'espressione di PD-L1 <10%, la maggior parte dei pazienti (104/145) con PD-L1 <10% non è deceduto precocemente. Ciò è coerente con gli altri livelli di espressione di PD-L1 (82/108 con espressione <1% e 98/136 con espressione <5%).

In conclusione, nell'istotipo non squamoso come per lo squamoso l'espressione di PD-L1 non può essere considerata un criterio di selezione per candidare o meno i pazienti al trattamento con nivolumab.

Sono state anche condotte varie analisi per sottogruppi alla ricerca di caratteristiche cliniche o della malattia in grado di individuare criteri per poter selezionare i pazienti candidabili al trattamento con nivolumab. Nonostante i limiti della metodologia di analisi per sottogruppi, l'HR della sopravvivenza ha favorito nivolumab rispetto a docetaxel per la maggior parte dei sottogruppi predefiniti, a eccezione dei sottogruppi dei non fumatori e dei pazienti con una mutazione di EGFR. L'analisi dell'espressione PD-L1 in questi sottogruppi ha indicato che la distribuzione di espressione di PD-L1 è paragonabile alla popolazione complessiva. Nella popolazione di pazienti con

**Tabella 2.** Analisi landmark nei pazienti vivi a inizio studio, a 3 mesi e 6 mesi per l'intera popolazione e nei pazienti con espressione di PD-L1 < 1%.

|                            | Nivolumab     |            | Docetaxel     |            | HR   |
|----------------------------|---------------|------------|---------------|------------|------|
|                            | Eventi/Totale | OS mediana | Eventi/Totale | OS mediana |      |
| <b>Popolazione globale</b> |               |            |               |            |      |
| Inizio studio              | 190/292       | 12,2       | 223/290       | 9,4        | 0,73 |
| 3 mesi                     | 131/232       | 17,4       | 179/244       | 11,3       | 0,59 |
| 6 mesi                     | 93/194        | 20,4       | 130/194       | 13,9       | 0,51 |
| <b>PD-L1 &lt; 1%</b>       |               |            |               |            |      |
| Inizio studio              | 77/108        | 10,4       | 75/101        | 10,1       | 0,9  |
| 3 mesi                     | 51/82         | 14,7       | 62/87         | 11,4       | 0,66 |
| 6 mesi                     | 39/70         | 19,4       | 44/69         | 13,6       | 0,65 |

Adattata da Assessment report EMA/246304/201611.

mutazione di EGFR, docetaxel ha evidenziato un tasso di risposte numericamente favorevole, PFS e OS migliore rispetto a nivolumab<sup>11</sup>.

### La tollerabilità della terapia con nivolumab

Il profilo di tossicità del nivolumab, in tutti gli studi riportati, è stato ottimale con basse percentuali di tossicità e prevalentemente di grado lieve. Nell'istotipo non squamoso gli eventi avversi di qualsiasi grado sono stati il 69% con nivolumab rispetto all'88% con docetaxel con eventi di grado 3-5, rispettivamente, nel 10% e nel 54% dei casi. Nessuna morte tossica si è riscontrata nel braccio di trattamento con nivolumab mentre 1 morte correlata al trattamento è risultata con docetaxel. Gli eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati minori con nivolumab (5%) rispetto al 15% con docetaxel<sup>7</sup>.

Gli eventi avversi immuno-correlati (immune-related adverse events - irAE), peraltro piuttosto rari, possono manifestarsi con vari sintomi e segni. Gli irAE cutanei sono i più precoci (entro 60 giorni dall'inizio del trattamento), mentre le altre tossicità sono solitamente più tardive. Gli irAE endocrinologici possono costituire un'eccezione per tempo d'insorgenza e presentazione: per esempio, la tossicità tiroidea può presentarsi precocemente come ipertiroidismo e tardivamente come ipotiroidismo<sup>12</sup>.

L'atteggiamento da tenere di fronte agli eventi avversi irAE dipende dal grado degli stessi: eventi di lieve entità e impatto clinico scarso o nullo di norma richie-

dono solo il monitoraggio o terapie di supporto; per gli irAE moderati di grado 2, è opportuno sospendere il farmaco fino alla riduzione a grado 1 dell'evento, riservando l'assunzione di corticosteroidi (una dose equivalente a 0,5 mg/kg-die di prednisone, eventualmente aumentabile a 1 mg/kg-die) nelle situazioni in cui l'irAE non regredisca spontaneamente entro 7 giorni; in caso di irAE severi (grado 3-4), il trattamento immunoterapico dovrebbe essere interrotto definitivamente e una terapia corticosteroidica endovenosa (l'equivalente di 1 mg/kg-die di prednisone, eventualmente aumentabile a 2 mg/kg-die) dovrebbe essere impostata in tempi rapidi. In caso di miglioramento con corticosteroidi, è indicata una progressiva riduzione del dosaggio (alcune pubblicazioni suggeriscono una riduzione progressiva nell'arco di 30 giorni per prevenire una recidiva o un peggioramento dei sintomi). Al contrario, in caso di mancato miglioramento dopo almeno 3 giorni di trattamento con corticosteroidi ad alte dosi per via endovenosa, si suggerisce di somministrare infliximab o micofenolato a seconda della tossicità riscontrata. In ogni caso, il paziente non dovrebbe ricevere ulteriori somministrazioni con inibitori dei checkpoint immunologici mentre è in atto la terapia immunosoppressiva; inoltre, in caso di persistenza di una tossicità di grado moderato, o qualora non fosse possibile ridurre la terapia corticosteroidica all'equivalente di 10 mg di prednisone/die o meno entro 12 settimane, il trattamento immunoterapico dovrebbe essere interrotto definitivamente. Al momento dell'eventuale ripresa del trattamento con inibitori dei checkpoint immunologici non è indicata alcuna riduzione di dose (tabella 3)<sup>13</sup>.

**Tabella 3.** Gestione della tossicità immuno-correlata.

| Gestione della tossicità in base al grado di irAE (CTCAE) |   |
|---|---|
| Grado 1   | Monitoraggio; eventuale aggiunta di terapia sintomatica specifica (per es., inibitori della motilità intestinale, antistaminici).   |
| Grado 2   | Sospensione dell'inibitore fino a riduzione a grado 1 o risoluzione; trattamento con 0,5 mg/kg-die di prednisone (o equivalente) per via orale, eventualmente incrementabile a 1 mg/kg-die in caso di persistenza dopo 7 giorni.  |
| Grado 3-4   | Interruzione definitiva dell'inibitore; trattamento con 1 mg/kg-die di prednisone (o equivalente) per via endovenosa, eventualmente incrementabile a 2 mg/kg-die in combinazione con terapia di supporto. Micofenolato o infliximab in caso di fallimento della terapia corticosteroidica.  |
| Gestione della terapia steroidea in corso                 |   |
| Beneficio con corticosteroidi                             | Progressiva riduzione del dosaggio della terapia steroidea (nell'arco di 30 giorni); eventuale ripresa del trattamento in caso di precedente irAE di grado 2 e dopo aver ridotto il trattamento corticosteroidico a meno di 10 mg di prednisone/die (o equivalenti); interruzione definitiva del trattamento immunoterapico qualora non sia possibile eseguire tale riduzione entro 12 settimane. |
| Mancato beneficio con corticosteroidi                     | Prosecuzione del trattamento con eventuale incremento della dose (grado 2); somministrazione di infliximab o micofenolato a seconda del tipo di tossicità, eventualmente ripetibile dopo 14 giorni in caso di mancata risposta ai corticosteroidi dopo 3 giorni (grado 3-4).  |
| Trattamento prolungato con corticosteroidi                | Profilassi per pneumocistosi con trimetoprim/sulfametossazolo 80+400 mg/die oppure 160+800 mg tre volte alla settimana in caso di trattamento con 20 mg/die di prednisone (o equivalenti) per oltre 4 settimane.  |

Adattata da: Genova C. *Gestione della tossicità correlata all'immunoterapia e impatto sulla qualità di vita*. In: "Collana di Immuno-Oncologia: Polmone", a cura di Francesco Grossi. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2016).

### L'impatto di nivolumab sulla qualità di vita

I trattamenti anti-neoplastici sono spesso destinati a pazienti affetti da malattia avanzata e somministrati finché risultano efficaci e ben tollerati, il loro impatto sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti assume quindi un'importanza cruciale in quanto da un lato, i trattamenti possono migliorare la QoL ritardando la comparsa di sintomi associati alla progressione di malattia, dall'altro, le tossicità dei trattamenti possono avere un impatto negativo sulla QoL stessa. I confronti iniziali tra immunoterapia con inibitori di PD-1 e chemioterapia standard per il trattamento di melanoma e del NSCLC hanno dimostrato una vantaggio a favore dell'immunoterapia in termini di tollerabilità. Inoltre, i pazienti sottoposti a inibitori di PD-1 hanno globalmente mantenuto una QoL simile, o addirittura migliore, rispetto al loro valore iniziale. Questi risultati rendono l'immunoterapia un trattamento da proporre anche dal punto di vista della QoL<sup>14,15</sup>. Ugualmente, anche in termini di qualità di vita e di controllo dei sintomi correlati al tumore, il nivolumab è risultato superiore al docetaxel nel NSCLC in tutti gli istotipi<sup>16,17</sup>. I risultati di nivolumab sono stati riprodotti anche su pazienti giapponesi in un piccolo studio di fase II<sup>18</sup>. Per quanto riguarda la palliazione dei sintomi, recentemente sono stati presentati i risultati utilizzando la Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) e il 3-item global index (3-IGI) del CheckMate 057 valutando i sintomi ogni 4 settimane per il nivolumab e a ogni ciclo per il docetaxel durante il trattamento e nel follow-up. I risultati di questa analisi dimostrano un miglior beneficio sui sintomi e sulla qualità di vita per nivolumab rispetto a docetaxel, beneficio che emerge alla prima rivalutazione e persiste nel tempo. Il tempo al primo deterioramento dei sintomi è significativamente più lungo per nivolumab (figura 1)<sup>19</sup>.

### Il nuovo algoritmo decisionale per la seconda linea del NSCLC a istotipo non squamoso

I risultati degli studi CheckMate 017 e 057 in seconda linea nel NSCLC a istotipo squamoso e non squamoso sono considerati "practice-changing". Ciò ha comportato un cambiamento nell'algoritmo decisionale rendendo nivolumab il farmaco di scelta per efficacia e tollerabilità rispetto a docetaxel. Pur non esistendo studi di confronto con erlotinib e pemetrexed, essendo però questi ultimi equivalenti come evidenziato dagli studi di confronto tra loro e con docetaxel - seppur con diversi profili di tossicità -, di fatto rendono nivolumab la migliore scelta di seconda linea. Le nuove combinazioni di docetaxel con gli inibitori dell'angiogenesi, superiori al solo docetaxel ma anche più tossiche, pur non avendo un'evidenza di inferiorità nei confronti di nivolumab rappresentano un'alternativa nei pazienti in buone condizioni generali che per performance status ed età possono affrontare un trattamento con docetaxel e che hanno una controindicazione al trattamento con immunoterapia (per es., perché assumono alte dosi di corticosteroidi) ma non sembrano un'alternativa negli altri casi. Un altro aspetto che rende preferibile nivolumab nell'istotipo non squamoso è la durata del beneficio del trattamento, che è limitato nel tempo per la chemioterapia e per i farmaci biologici. Una delle maggiori aspettative che hanno pazienti e medici dall'immunoterapia è proprio, in virtù dell'esperienza avuta nel melanoma metastatico, quella di poter avere lunghe sopravvivenze anche nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato.

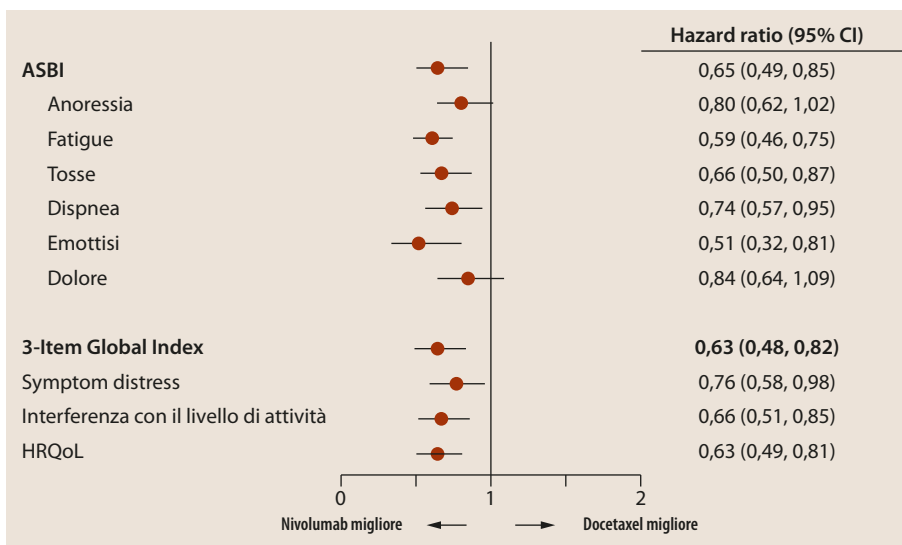


Figura 1. Tempo a primo deterioramento dei sintomi. (adattata da Gralla RJ, et al<sup>19</sup>. Presentato all'ASCO 2016. Abstract 9031).

**Take home messages**

- Nel NSCLC con istotipo non squamoso, nivolumab ha dimostrato di essere più efficace rispetto a docetaxel come seconda linea di trattamento.
- A oggi, la selezione dei pazienti attraverso la determinazione dell'espressione di PD-L1 non è raccomandata per il trattamento con nivolumab in tutti gli istotipi del NSCLC.
- Le tossicità di grado 3-4 correlate a nivolumab sono inferiori al 10% rispetto a più del 50% riscontrate con docetaxel.
- L'impatto sulla qualità di vita, sul miglioramento dei sintomi e sul prolungamento del tempo a deterioramento dei sintomi stessi è favorevole a nivolumab rispetto a docetaxel.
- Per efficacia e tollerabilità nivolumab dovrebbe essere considerato il trattamento di scelta in seconda linea nel NSCLC con istotipo non squamoso e squamoso.

*Conflitto di interessi:* l'autore ricopre ruolo di advisor per Bristol Myers Squibb, MSD, Merck, Roche-Genentech e Astra Zeneca. Ha ottenuto contributi per la ricerca da Bristol Myers Squibb e MSD.

**Bibliografia**

1. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
2. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
4. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143-55.
5. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucicromab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665-73.
6. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:2004-2012.
7. 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.
8. Borghaei H, Brahmer J, Horn L, et al. Nivolumab vs docetaxel in advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-Y update and exploratory cytokine profile analysis: track: immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (10S): S237-8.
9. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124-8.
10. Crinò L, Bidoli P, Delmonte A, et al. Italian cohort of nivolumab Expanded Access Programme (EAP): preliminary data from a real-world population. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 3067)
11. Assessment report EMA/246304/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500205973.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf)
12. Davies M. New modalities of cancer treatment for NSCLC: focus on immunotherapy. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 63-75.
13. Nivolumab prescribing information - Food and Drug Administration. Visualizzabile presso [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125554lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125554lbl.pdf)
14. Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in KEYNOTE-002, a randomized study of pembrolizumab vs chemotherapy in patients (pts) with ipilimumab-refractory (IPI-R) metastatic melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2015; (suppl; abstr 9040).
15. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, et al. Effect of nivolumab (NIVO) on quality of life (QoL) in patients (pts) with treatment-naïve advanced melanoma (MEL): results of a phase III study (CheckMate 066). *J Clin Oncol* 2015; (suppl; abstr 9027).
16. Horn L, Brahmer J, Reck M, et al. Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) vs docetaxel (DOC) in advanced non-squamous (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC): Subgroup analyses and patient reported outcomes (PROs). *European Cancer Congress, Vienna 25-29 Settembre 2015; abstract 3010.*
17. Reck M, Coon C, Taylor F, et al. Evaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 017. *European Cancer Congress, Vienna 25-29 Settembre 2015; abstract 3011.*
18. Nishio M, Hida T, Nakagawa K, et al. Phase II studies of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced squamous (sq) or nonsquamous (non-sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (S5): 8027 (abstract).
19. Gralla RJ, Spigel D, Bennett B, et al. Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) as a marker of treatment (tx) benefit with nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced (adv) non-squamous (NSQ) NSCLC from CheckMate 057. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9031).

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Francesco Grossi

Responsabile UOS Tumori Polmonari

IRCCS AOU San Martino IST

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

Largogo R. Benzi 10

16132 Genova

E-mail: francesco.grossi@hsanmartino.it; fg1965@libero.it