

# EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

Madrid, 8-12 settembre 2017

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**148 PAGINE  
42 ARTICOLI  
22 VIDEO**



# TUMORE DEL POLMONE

- **INTRODUZIONE** 3
- **Ca al polmone in stadio III non operabile: con durvalumab 11 mesi in più di PFS, possibile nuovo standard di cura** 4
- **Ca al polmone EGFR+, osimertinib in prima linea raddoppia la PFS** 11
- **Ca al polmone avanzato, conferme di efficacia per la combinazione pembrolizumab più chemio in prima linea** 18
- **Alectinib riduce le metastasi cerebrali da tumore del polmone** 22
- **Ca polmonare, carico mutazionale del tumore correlato alla PFS nella terapia con atezolizumab** 24
- **Tumore al polmone BRAF-mutato: conferme per la combinazione dabrafenib-trametinib** 26
- **Cancro al polmone: nab-paclitaxel promettente, da solo o con durvalumab** 28
- **Ca al polmone avanzato, trattamento continuativo con nivolumab migliora la PFS** 30
- **Ca al polmone in fase precoce, non serve la sorveglianza post-operatoria con la TAC** 33
- **Iperprogressione nel ca al polmone trattato con immunoterapia: un fenomeno da conoscere meglio** 35
- **Mesotelioma, terapia di combinazione con nivolumab aumenta la sopravvivenza** 37



# INTRODUZIONE

Come nella passata edizione, anche quest'anno al congresso annuale dell'ESMO sono stati presentati molti studi di grande interesse sul trattamento del tumore al polmone, alcuni dei quali potrebbero cambiare la pratica clinica.

Spiccano su tutti lo studio **PACIFIC** e lo studio **FLAURA**, presentati entrambi nel Presidential Symposium del 9 settembre.

PACIFIC, in particolare, sancisce l'efficacia dell'aggiunta dell'immunoterapia con durvalumab alla chemioradioterapia nei pazienti con tumore al polmone in stadio III, localmente avanzato, non resecabile: un setting nel quale da molti anni non si registravano passi avanti significativi.

Nello studio FLAURA, l'inibitore dell'EGFR di terza generazione osimertinib si è dimostrato significativamente più efficace degli inibitori standard (gefitinib ed erlotinib) come terapia di prima linea, anche nei pazienti con metastasi cerebrali.

Tra gli altri studi da segnalare vi è senz'altro **CheckMate-153**, in cui si è cercato di dirimere la questione ampiamente dibattuta della durata dell'immunoterapia: fissa o fino alla progressione della malattia?

Facciamo il punto sui trial più rilevanti presentati a Madrid sul carcinoma polmonare nella nostra intervista alla dottoressa **Marina Garassino**, della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.



Dott.ssa Marina Garassino

Le novità più importanti di ESMO 2017 sul trattamento del tumore al polmone

 **GUARDA IL VIDEO**



# Ca al polmone in stadio III non operabile: con durvalumab 11 mesi in più di PFS, possibile nuovo standard di cura



Prof. Luis Paz-Ares

Studio PACIFIC: durvalumab dopo chemio-radio ritarda la progressione nel ca al polmone in stadio III

## GUARDA IL VIDEO

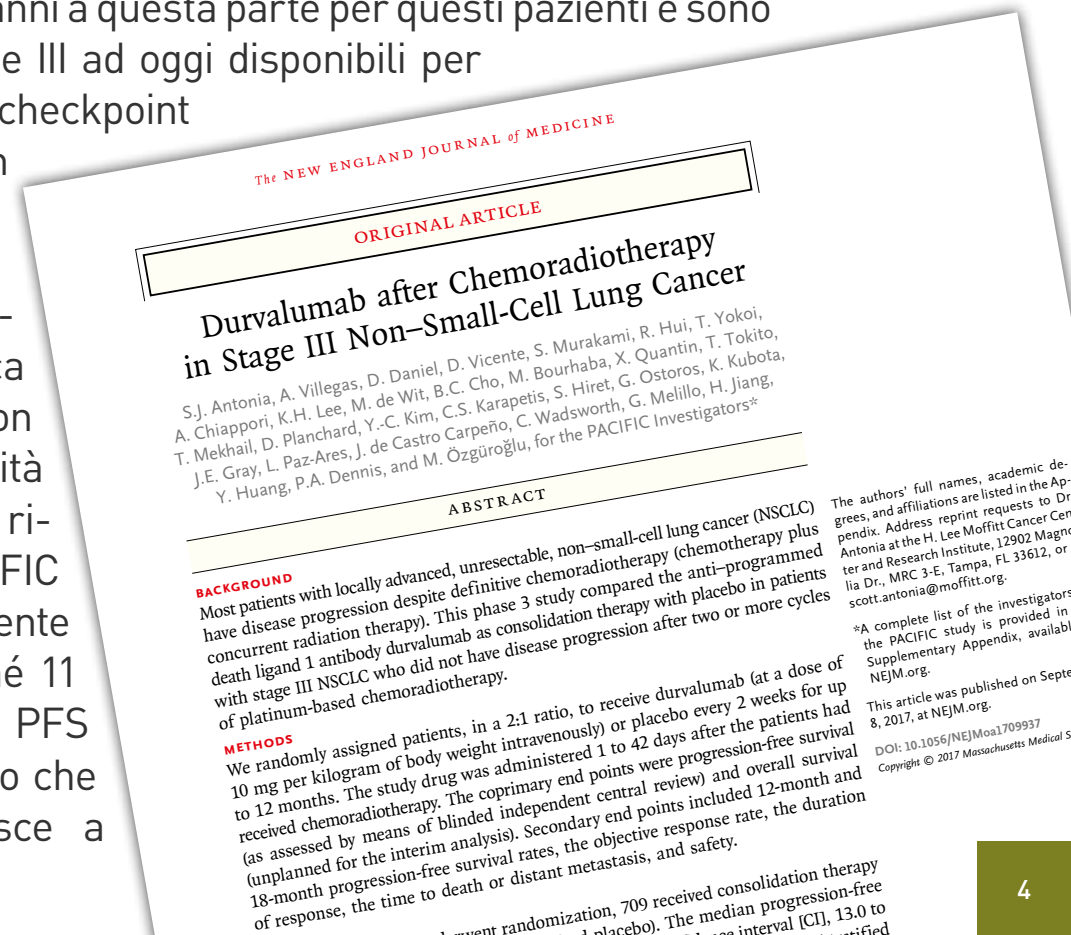
Il farmaco immunoterapico anti PD-L1 durvalumab ha aumentato di oltre 11 mesi rispetto al placebo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e praticamente dimezzato il rischio di morte o progressione della malattia in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio III, localmente avanzato e non operabile, non progrediti dopo la chemioradioterapia.

È questo il risultato più eclatante dello studio multicentrico di fase III **PACIFIC**, uno dei trial più importanti – sicuramente il più importante sul tumore al polmone – presentati al congresso annuale della European Society of Medical Oncology (ESMO) 2017, a Madrid. Il trial è stato anche pubblicato in contemporanea sul **New England Journal of Medicine**.

"Abbiamo ottenuto un netto miglioramento degli outcome: oltre all'aumento della PFS, anche un miglioramento consistente delle percentuali di risposta e una riduzione dello sviluppo di metastasi" ha affermato uno degli autori principali dello studio, **Luis Paz-Ares**, a capo del Dipartimento di Oncologia Medica dell'Ospedale Universitario Doce de Octubre di Madrid, presentando i dati. "Nel complesso, durvalumab rappresenta un'opzione promettente e potrebbe diventare il nuovo standard per i pazienti con NSCLC in stadio III trattati con la chemoradioterapia".

I risultati dello studio PACIFIC rappresentano il primo grosso passo avanti da molti anni a questa parte per questi pazienti e sono i soli dati di fase III ad oggi disponibili per un inibitore dei checkpoint immunitari in questo setting.

"In questo ambito, erano circa 20 anni che non si avevano novità significative. I risultati di PACIFIC sono realmente eclatanti, perché 11 mesi in più di PFS sono un numero che raramente riesce a





ottenere chi si occupa di tumore al polmone” ha detto ai nostri microfoni Marina Garassino, dell’Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, che ha partecipato allo studio.

## Pazienti in stadio III, un gruppo con forte ‘unmet medical need’

Circa un terzo dei pazienti affetti da NSCLC alla diagnosi si presenta con un tumore in stadio III localmente avanzato, nella maggior parte dei casi non operabile, ha spiegato Paz-Ares. Fino ad oggi lo standard of care per i soggetti con NSCLC in stadio III non resecabile che abbiano un buon performance status era la sola chemioterapia a base di platino associata a una radioterapia concomitante. Tuttavia, con questo trattamento, la PFS mediana è di circa 8-10 mesi (dall’inizio della chemioradioterapia) e solo il 15% dei pazienti è vivo a 5 anni dalla diagnosi.

“Per molti anni non ci sono stati progressi significativi nel trattamento del NSCLC localmente avanzato, perciò fino ad oggi c’era un forte bisogno non soddisfatto di nuovi approcci terapeutici per prolungare la sopravvivenza di questi pazienti dopo la chemioradioterapia concomitante” ha affermato l’autore.

PACIFIC, ha proseguito l’oncologo, è il primo trial di fase III in cui si è valutato un inibitore di un checkpoint immunitario come trattamento sequenziale in pazienti con NSCLC in stadio III non progrediti dopo la chemioterapia a base di platino somministrata contemporaneamente alla terapia radiante.

Paz-Ares ha spiegato che ci sono prove di una sinergia tra radioterapia e immunoterapia che potrebbe aumentare le probabilità di risposta al trattamento. Inoltre, ha aggiunto Garassino, lo studio si basava sull’idea che in qualche modo la radioterapia possa favorire il rilascio di neoantigeni e quindi aumentare ulteriormente la risposta immunitaria rispetto a quanto ottenuto dalla sola immunoterapia. Da qui la scelta degli sperimentatori



## GUARDA IL VIDEO

di esplorare l’impatto dell’inibizione di PD-L1 dopo la chemioradioterapia standard.

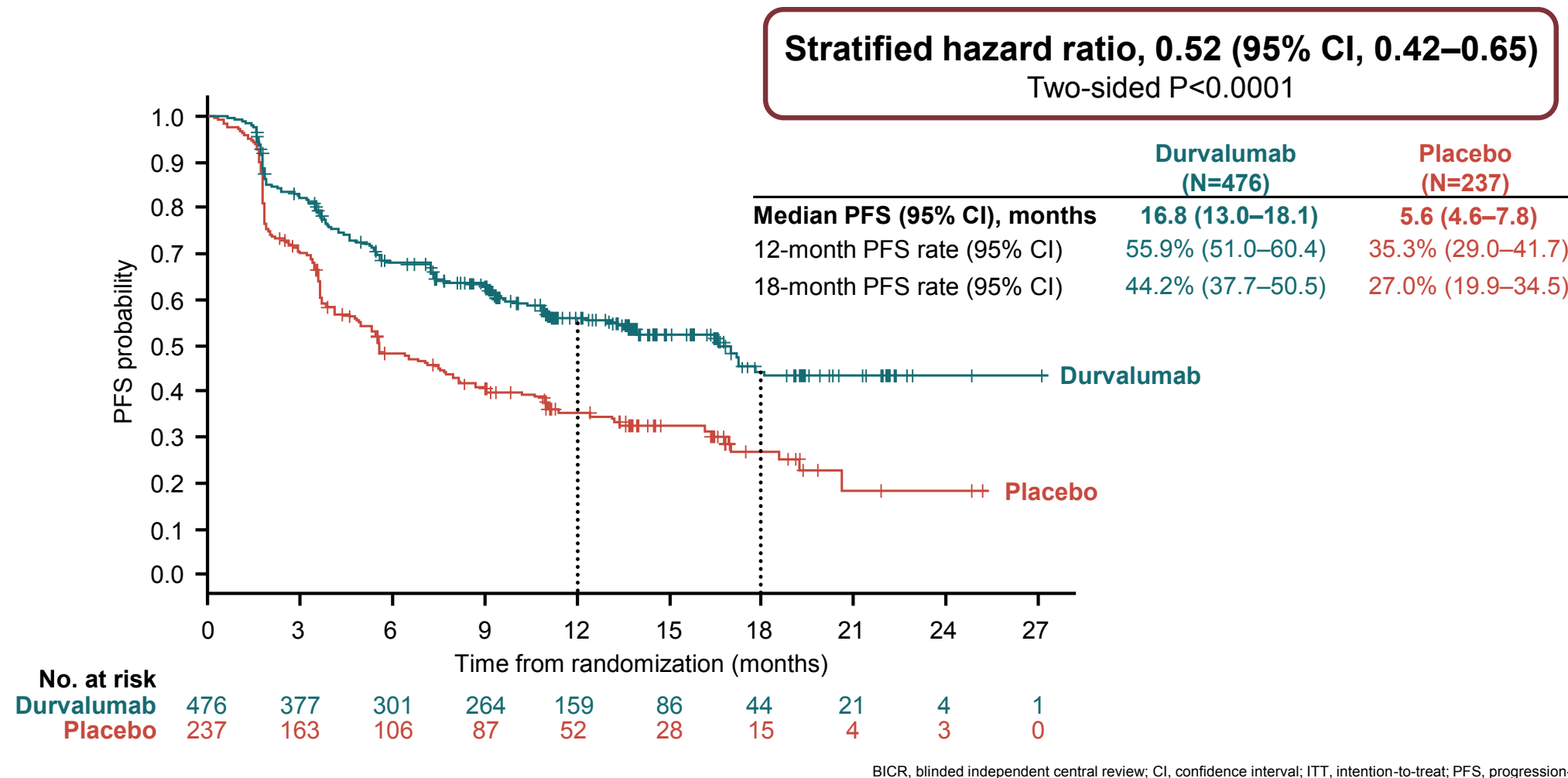
### Come è stato condotto il trial

Lo studio PACIFIC è un trial multicentrico randomizzato e controllato al quale hanno preso parte 235 centri di 26 Paesi e che ha coinvolto 713 pazienti con NSCLC in stadio III localmente avanzato, non resecabile.

Dopo un lasso di tempo di 1-42 giorni dalla chemioradioterapia, i partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con durvalumab 10 mg/kg ogni 2 settimane o placebo per un massimo di 12 mesi, e stratificati in base a diversi parametri, fra cui età, sesso, abitudine al fumo ed espressione di PD-L1.

I due endpoint primari erano la PFS e la sopravvivenza globale (OS), mentre gli endpoint secondari chiave erano la percentuale di risposta complessiva (ORR), la durata della risposta e la sicurezza e tollerabilità.

# PFS by BICR (Primary Endpoint; ITT)



## Prolungamento significativo della PFS, coerente in tutti i sottogruppi

Al congresso di Madrid sono stati presentati i risultati di un'analisi ad interim programmata dopo 14,5 mesi. La PFS mediana è risultata di 16,8 mesi nel braccio trattato con durvalumab contro 5,6 mesi nel braccio trattato con placebo (HR 0,52; IC al 95% 0,42-0,65; P < 0,0001). Inoltre, dopo 12 mesi i pazienti trattati con l'anti-PD-L1 ancora vivi e senza segni di progressione erano il 55,9% contro il 35,3% nel gruppo di controllo, mentre la PFS a 18 mesi è risultata rispettivamente del 44,2% e 27%.

"Durvalumab ha ridotto del 48% il rischio di decesso o progressione della malattia rispetto al placebo e il miglioramento della PFS è risultato coerente in tutti i sottogruppi analizzati, compresi quelli dei pazienti PD-L1-negativi o PD-L1-positivi" ha dichiarato Paz-Ares.

Infatti, nel gruppo di pazienti con un'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali inferiore al 25% (i più rappresentati nel campione) il farmaco ha portato a una riduzione del rischio di decesso o progressione del 41% (HR 0,59; IC al 95% 0,43-0,82) e in quello con espressione di PD-L1 superiore al 25% a una riduzione del 59% (HR 0,41; IC al 95% 0,26-0,65).



Inoltre, la differenza di PFS a favore di durvalumab è stata evidenziata anche nei pazienti che non si prevedeva avessero una risposta in base ai risultati di studi che coinvolgevano pazienti con malattia avanzata o metastatica.

I dati relativi all'OS sono ancora immaturi, ha riferito l'oncologo, e verranno analizzati dopo un periodo di follow-up più lungo, "ma i primi segnali lasciano ben sperare circa il fatto che il beneficio di durvalumab sarà confermato anche su questo fronte" ci ha anticipato Garassino.

### Miglioramento anche degli endpoint secondari

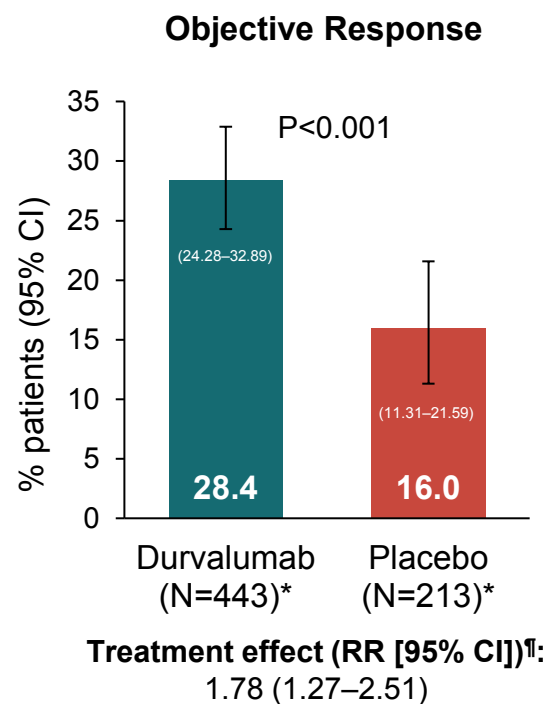
Il trattamento con durvalumab dopo la chemioradioterapia ha portato a un miglioramento significativo anche degli endpoint secondari dello studio.

L'ORR è risultata del 28,4% nel gruppo trattato con il farmaco immunoterapico contro 16% nel gruppo placebo (RR 1,78; IC al 95% 1,27-2,51), mentre la durata mediana della risposta non è stata raggiunta nel gruppo durvalumab ed è risultata di 13,8 mesi nel gruppo di controllo. Al momento dell'analisi dei 18 mesi, il 72,8% dei pazienti trattati con l'anti-PD-L1 continuava a rispondere al trattamento contro il 46,8% dei controlli.

Il tempo mediano di sviluppo di metastasi a distanza o di decesso è risultato significativamente più lungo con durvalumab rispetto al placebo (23,2 mesi contro 14,6 mesi; HR 0,52, IC al 95% 0,39-0,69; P < 0,001).

Inoltre, dato particolarmente significativo, nel gruppo trattato con l'inibitore di PD-L1 si è registrata una minore incidenza di

## Antitumor Activity by BICR (ITT)



	Durvalumab (N=443)*	Placebo (N=213)*	Treatment effect (HR [95% CI]) <sup>†</sup>
<b>Best overall response, n (%)<sup>‡</sup></b>			
Complete response	6 (1.4)	1 (0.5)	
Partial response	120 (27.1)	33 (15.5)	
Stable disease	233 (52.6)	119 (55.9)	
Progressive disease	73 (16.5)	59 (27.7)	
Non-evaluable	10 (2.3)	1 (0.5)	
<b>Duration of response, months</b>			
Median (95% CI)	NR	13.8 (6.0-NR)	0.43 (0.22-0.84)
<b>Ongoing response at data cutoff, %<sup>‡</sup></b>			
At 12 months	72.8	56.1	
At 18 months	72.8	46.8	

\*Patients with measurable disease at baseline, as determined by either of the two independent reviewers; <sup>†</sup>One patient could not be grouped into any of the best overall response categories due to inconsistency in the baseline assessment for measurable disease between the two independent central reviewers. <sup>‡</sup>Percentages calculated by Kaplan-Meier method; <sup>†</sup>Placebo was the reference group when RR and HR were calculated; therefore, an RR value greater than 1 is in favor of durvalumab and an HR value less than 1 is in favor of durvalumab. BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; NR, not reached; RR, relative risk





nuove lesioni (20,4% contro 32,1%) comprese quelle cerebrali (5,5% contro 11%) rispetto al gruppo di controllo.

### Buona sicurezza, senza nuovi segnali

“Il profilo di sicurezza di durvalumab in questa popolazione è risultato coerente con quello di altre immunoterapie e con il suo profilo di sicurezza in monoterapia in pazienti con malattia più avanzata; inoltre, non sono emersi nuovi segnali inerenti la sicurezza del farmaco” ha riferito Paz-Ares.

Gli eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado hanno avuto un'incidenza del 68% nel gruppo trattato con durvalumab e 53% nel gruppo placebo, mentre quelli immunomediati di qualsiasi grado un'incidenza rispettivamente del 24% e 8% e quelli di grado 3/4 un'incidenza rispettivamente del 29,9% e

26,1%. Inoltre, i pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento a causa degli eventi avversi sono stati il rispettivamente 15,4% contro 9,8% e l'evento avverso maggiormente responsabile dell'interruzione è risultato la polmonite/polmonite da radiazione (6,3% contro 4,3%).

“Nel complesso si è evidenziato un lieve aumento della tossicità nel braccio durvalumab, ma la tossicità severa è risultata simile nei due gruppi” ha detto l'autore. Inoltre, ha aggiunto l'autore, sebbene in questo studio le incidenze di alcuni eventi avversi, tra cui la polmonite o la polmonite da radiazione, siano aumentate con durvalumab, ciò era prevedibile dopo la chemioradioterapia definitiva. In più, la polmonite da radiazione nei pazienti trattati con l'anti-PD-L1 è risultata per lo più di basso grado.

## Safety Summary\*

	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
<b>Any-grade all-causality AEs, n (%)</b>	460 (96.8)	222 (94.9)
Grade 3/4	142 (29.9)	61 (26.1)
Grade 5	21 (4.4)	13 (5.6)
Leading to discontinuation	73 (15.4)	23 (9.8)
<b>Any-grade treatment-related AEs, n (%)</b>	322 (67.8)	125 (53.4)
<b>SAEs, n (%)</b>	136 (28.6)	53 (22.6)
<b>Any-grade immune-mediated AEs, n (%)</b>	115 (24.2)	19 (8.1)
Grade 3/4	16 (3.4)	6 (2.6)

\*Two patients randomized to placebo received at least one dose of durvalumab and were considered part of the durvalumab arm for safety reporting. Safety analysis set. AE, adverse event; SAE, serious adverse event



“Presi nell’insieme, questi dati suggeriscono che il farmaco somministrato dopo la chemioradioterapia ha effetti collaterali gestibili” ha affermato l’oncologo.

“In sintesi, durvalumab ha migliorato di ben 11 mesi la PFS e si è dimostrato un trattamento sufficientemente ben tollerato, con un profilo di sicurezza gestibile. L’inibizione di PD-L1 dopo la chemioradioterapia sembra essere una nuova opzione terapeutica per i pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato, in stadio III, non resecabile. Sarà ora importante valutare l’impatto del farmaco sull’OS dopo un follow-up più lungo”.

### I commenti degli esperti

Parere pressoché unanime degli esperti riuniti a Madrid è che durvalumab rappresenterà un vero ‘game changer’ nel trattamento dei pazienti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile.

“PACIFIC è uno dei più ampi studi clinici ad aver arruolato pazienti con NSCLC in stadio III, non resecabile. Somministrare durvalumab dopo la chemioradioterapia ha triplicato la PFS rispetto al placebo, un beneficio clinicamente rilevante, e anche i dati di PFS a 12 mesi e a 18 mesi sono molto incoraggianti” ha affermato Pilar Garrido, responsabile della Divisione Tumori Toracici presso il Dipartimento di Oncologia Medica dell’Università Ramón y Cajal di Madrid.

“È importante sottolineare che il profilo di tossicità di durvalumab in questo setting di pazienti è apparso accettabile e gli eventi avversi severi sono risultati molto simili nei due bracci” ha aggiunto la professoressa.

“Dovremo vedere quali saranno i dati di OS, ma l’entità dei benefici in termini di PFS è tale da farci già pensare a questa combinazione come un nuovo standard terapeutico per i pazienti con NSCLC in stadio III non resecabile e non progredito dopo il trattamento standard con la radiochemioterapia” ha affermato l’esperta.



 **GUARDA IL VIDEO**

### Dati che cambiano la pratica clinica

Dello stesso avviso anche Filippo de Marinis, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica dell’Istituto Europeo di Oncologia di Milano, uno dei massimi esperti italiani del settore. “I risultati dello studio di fase III PACIFIC sono incredibilmente incoraggianti per una popolazione di pazienti che fino ad oggi non disponeva di opzioni terapeutiche. Sono dati impressionanti che cambiano la pratica clinica. In qualità di prima immunoterapia a ottenere un miglioramento della PFS, durvalumab ha tutte le carte in regola per diventare la nuova terapia standard in questo setting, offrendo la speranza di incrementare il tasso di guarigione quando utilizzato dopo la chemioradioterapia” ha commentato il professore ai nostri microfoni:

“Il limite della chemioradioterapia per i pazienti in stadio III è la ricaduta a distanza. Questo trattamento risulta per lo più efficace a livello locoregionale, ma nella maggior parte dei casi mostra poi un fallimento con metastasi a distanza perché la chemio non riesce a distruggere le micrometastasi nelle vie ematiche” ha spiegato l’esperto. “La forza dell’immunoterapia, peraltro

già evidenziata nei pazienti in stadio avanzato, risiede proprio nel beneficio nel controllo delle metastasi. Nel setting dello studio PACIFIC, nel quale la malattia loco-regionale è importante, ma il fallimento per lo più avviene a distanza, somministrare un farmaco come durvalumab, dimostratosi efficace su questo fronte, offre senza dubbio un grosso vantaggio”.

Inoltre, ha rimarcato De Marinis, il lieve aumento delle complicanze respiratorie osservato nel braccio durvalumab, in teoria un possibile elemento di freno all’aggiunta del farmaco a un regime che già di per sé può indurre tossicità polmonare, è stato ben poca cosa a fronte degli 11 mesi in più di PFS ottenuti e non dovrebbe quindi in alcun modo precludere l’impiego dell’anti-PD-L1 in questo setting.

Infine, ha sottolineato l’oncologo, “durvalumab può diventare un nuovo standard per questi pazienti non solo perché ha dimostrato di migliorare la PFS e ridurre del 48% il rischio di progressione della malattia, ma anche per quello che può offrire nel contenimento dei sintomi e sul fronte della qualità di vita, che è altrettanto importante rispetto alla quantità”.

### **I prossimi passi per il futuro**

Guardando al futuro, ha detto Paz-Ares, servono ora nuovi studi per chiarire i meccanismi alla base dell’interazione fra immunoterapia e chemioradioterapia, capire quali siano la durata ottimale e la tempistica dell’immunoterapia, trovare il miglior regime chemioradiante da associare a durvalumab e identificare biomarcatori che permettano di selezionare i pazienti con maggiori probabilità di trarre beneficio dal farmaco.

Durvalumab è stato approvato nel maggio scorso dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dei pazienti con carcinoma uroteliale avanzato. Tuttavia, forte dell’esito estremamente positivo dello studio PACIFIC, AstraZeneca (l’azienda che sta sviluppando il farmaco), ha già fatto domanda di re-



gistrazione del suo anti-PD-L1 anche come trattamento per i pazienti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile e non progredito dopo la chemoradioterapia. Nel luglio scorso l’agenzia Usa ha già concesso a durvalumab la designazione di ‘terapia fortemente innovativa’, certamente un buon viatico per una sua approvazione in tempi brevi.

### **Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

L. Paz-Ares, et al. PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled Phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy (CRT) in patients with Stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. ESMO 2017; abstract LBA1\_PR.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440

S.J. Antonia, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; doi: 10.1056/NEJMoa1709937.

[Leggi](#)



# Ca al polmone EGFR+, osimertinib in prima linea raddoppia la PFS

L'inibitore delle tirosin chinasi dell'EGFR (EGFR-TKI) di terza generazione osimertinib dovrebbe essere considerato un nuovo standard per la terapia di prima linea dei pazienti con un carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con EGFR mutato (EGFR+). È questa la conclusione degli autori dello studio multicentrico internazionale **FLAURA**, presentato a Madrid al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) durante il Presidential Symposium sui tumori del polmone.

Nel trial, infatti osimertinib ha migliorato di quasi 9 mesi la sopravvivenza libera da progressione (PFS), portando a una riduzione del rischio di progressione o decesso del 54% rispetto alla terapia standard (gefinib o erlotinib).

“Il miglioramento della PFS, unitamente al prolungamento della durata della risposta e ai dati incoraggianti di sopravvivenza globale che abbiamo osservato nello studio FLAURA posizionano osimertinib come un nuovo standard of care per i pazienti con NSCLC EGFR-positivi” ha dichiarato l'autore principale dello studio, **Suresh Ramalingam**, vicedirettore del Winship Cancer Institute della Emory University di Atlanta, in Georgia

## I presupposti dello studio

Nelle popolazioni caucasiche, circa il 15% dei pazienti con NSCLC presenta mutazioni del gene EGFR, percentuale che aumenta, raggiungendo il 35%, nelle popolazioni asiatiche.

Gli inibitori dell'EGFR si sono dimostrati superiori alla chemioterapia e rappresentano attualmente la terapia di prima linea raccomandata per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato e con



Prof. Suresh Ramalingam

**FLAURA: osimertinib prolunga sopravvivenza libera da progressione in ca polmone con EGFR mutato**

## GUARDA IL VIDEO

il gene EGFR mutato. Tuttavia, nonostante i tassi di risposta elevati e la buona PFS, oltre la metà dei pazienti finisce per sviluppare resistenza a questi farmaci, quali gefitinib o erlotinib, e nella maggior parte dei casi questa resistenza è mediata dalla mutazione T790M.

“Abbiamo ipotizzato che un farmaco attivo sulle mutazioni attivanti dell'EGFR e sulla mutazione di resistenza T790M avrebbe potuto migliorare gli outcome” ha spiegato Ramalingam.

Osimertinib è un EGFR-TKI che inibisce in modo potente e selettivo sia le mutazioni attivanti dell'EGFR sia la mutazione di resistenza T790M e nello di fase I AURA, un trial preliminare su 60 pazienti naïve EGFR+, il farmaco si è associato a una PFS di 20,5 mesi, quasi il doppio rispetto ai risultati ottenuti con erlo-

tinib o gefitinib. Inoltre, nei campioni plasmatici prelevati a pazienti in progressione, i ricercatori non hanno trovato evidenze di presenza della mutazione T790M.

## Il disegno dello studio

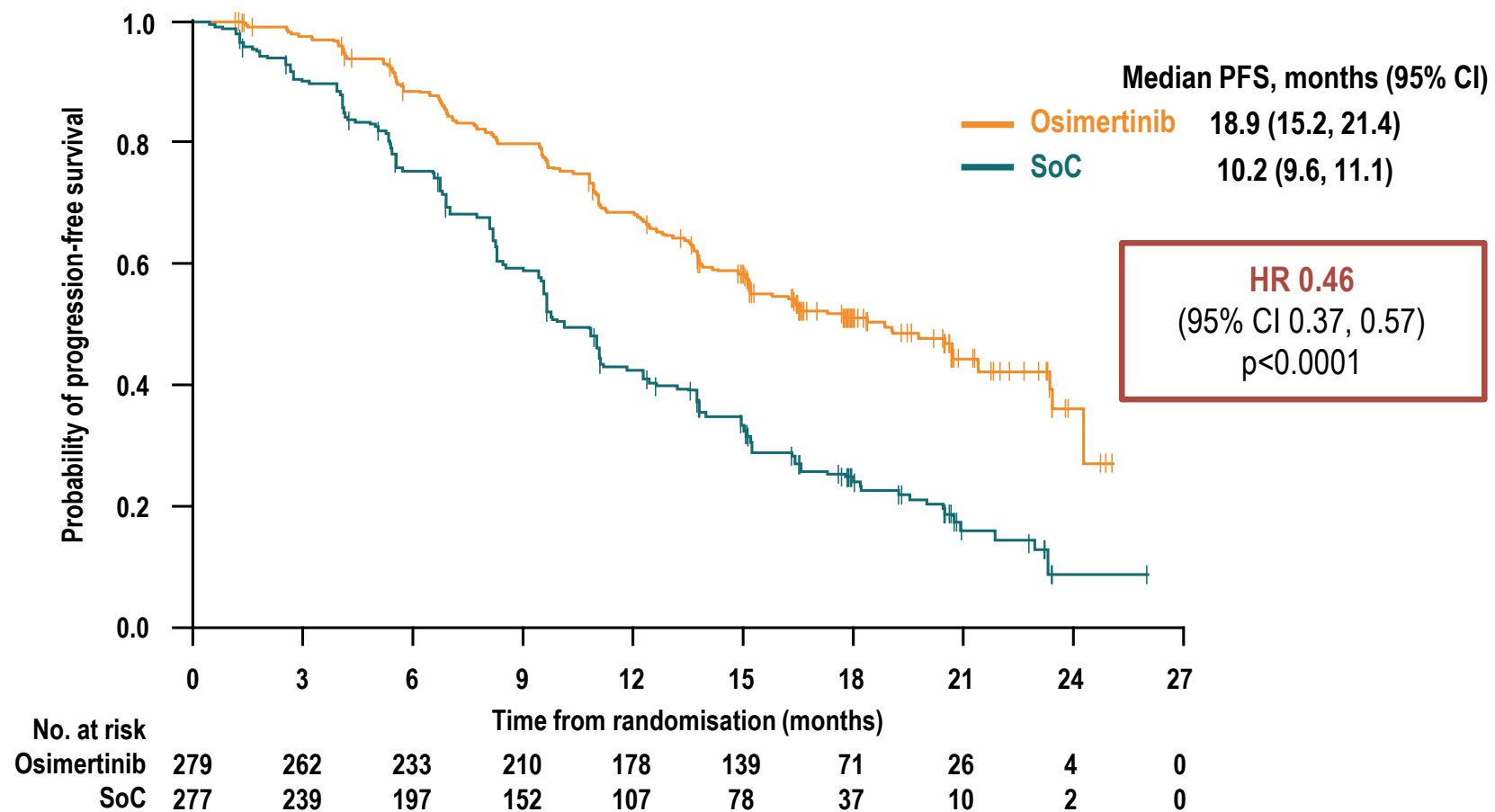
Nello studio di fase III FLAURA, un trial randomizzato e in doppio cieco, Ramalingam e gli altri autori hanno arruolato presso diversi centri di Asia, Europa e Nord-America 556 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico e portatori della delezione dell'esone 19 o della mutazione L858R dell'esone 21 dell'EGFR. Alcuni avevano già metastasi cerebrali al momento dell'arruolamento.

I partecipanti sono stati assegnati in parti uguali al trattamento con osimertinib 80 mg/die o un TKI standard (erlotinib 150 mg/die o gefitinib 250 mg/die). Da notare che i pazienti assegnati a erlotinib o gefitinib potevano fare un crossover e passare quindi al trattamento con osimertinib (in aperto) se mostravano segni documentati di progressione e la presenza della mutazione T790M.

La PFS era l'endpoint primario dello studio, mentre erano endpoint secondari la percentuale di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta, la percentuale di controllo della malattia, la profondità della risposta, la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza.

## PRIMARY ENDPOINT: PFS BY INVESTIGATOR ASSESSMENT

342 events in 556 patients at DCO: 62% maturity; osimertinib: 136 events (49%), SoC: 206 events (74%)



FLAURA data cut-off: 12 June 2017  
 Tick marks indicate censored data;  
 CI, confidence interval; DCO, data cut-off; HR, hazard ratio; SoC, standard-of-care; PFS, progression-free survival



## Miglioramento altamente significativo della PFS, anche con metastasi cerebrali

“Osimertinib si è dimostrato chiaramente superiore allo standard of care in termini di PFS” ha detto Ramalingam. Infatti, la PFS mediana è risultata di 18,9 mesi nel gruppo trattato con osimertinib contro 10,2 mesi nel gruppo di confronto, con un hazard ratio (HR) pari a 0,46, altamente significativo (IC al 95% 0,37-0,57; P < 0,0001).

Il beneficio di PFS è risultato coerente in tutti i sottogruppi analizzati ed è da sottolineare, in particolare, che osimertinib si è dimostrato ugualmente efficace nei pazienti con e senza metastasi cerebrali all’inizio dello studio.

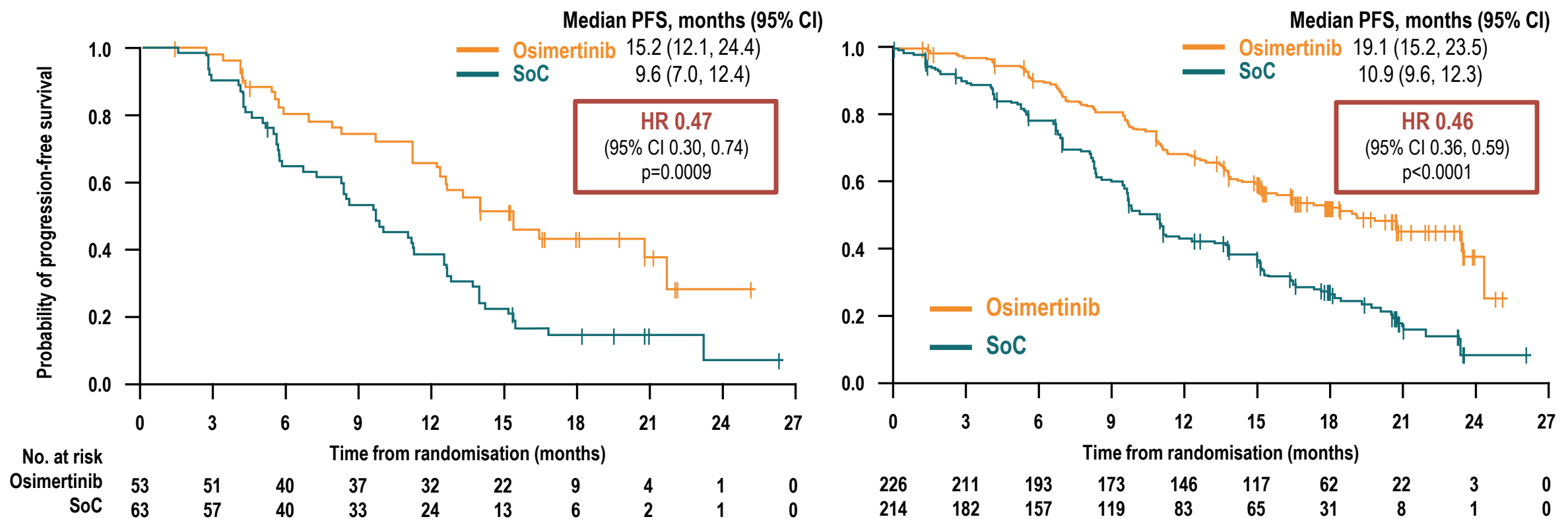
Nel gruppo con metastasi cerebrali (116 pazienti in tutto) la PFS mediana è risultata di 15,2 mesi con osimertinib contro 9,6 mesi con il TKI standard (HR 0,47; IC al 95% 0,30-0,74; P = 0,0009), mentre in quello senza coinvolgimento del SNC (440 pazienti) la PFS mediana è risultata rispettivamente di 19,1 mesi contro 10,9 mesi (HR 0,46; IC al 95% 0,36-0,59; P < 0,0001).

Inoltre, ha spiegato Ramalingam, “quando abbiamo valutato la sede di progressione, i pazienti del gruppo osimertinib hanno mostrato di avere una probabilità molto più bassa di progredire in sede cerebrale rispetto ai pazienti di confronto”. Infatti, i

## PFS\* IN PATIENTS WITH AND WITHOUT CNS METASTASES AT STUDY ENTRY

With CNS metastases (n=116)

Without CNS metastases (n=440)



**CNS progression events occurred in 17 (6%) vs 42 (15%) patients receiving osimertinib vs SoC (all patients)**

FLAURA data cut-off: 12 June 2017

Tick marks indicate censored data; \*By Investigator assessment

CI, confidence interval; CNS, central nervous system; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; SoC, standard-of-care



soggetti che hanno sviluppato metastasi a livello del SNC sono risultati rispettivamente il 6% contro 15%.

"Osimertinib si è dimostrato chiaramente superiore al trattamento standard di prima linea nei pazienti con NSCLC con EGFR mutato. Il vantaggio di PFS è risultato quasi identico nei pazienti con e senza metastasi cerebrali, a suggerire che il farmaco è attivo nel cervello così come nelle sedi sistemiche e questo è un dato molto importante, perché le metastasi cerebrali rappresentano un problema comune nei pazienti con EGFR mutato" ha sottolineato Ramalingam.

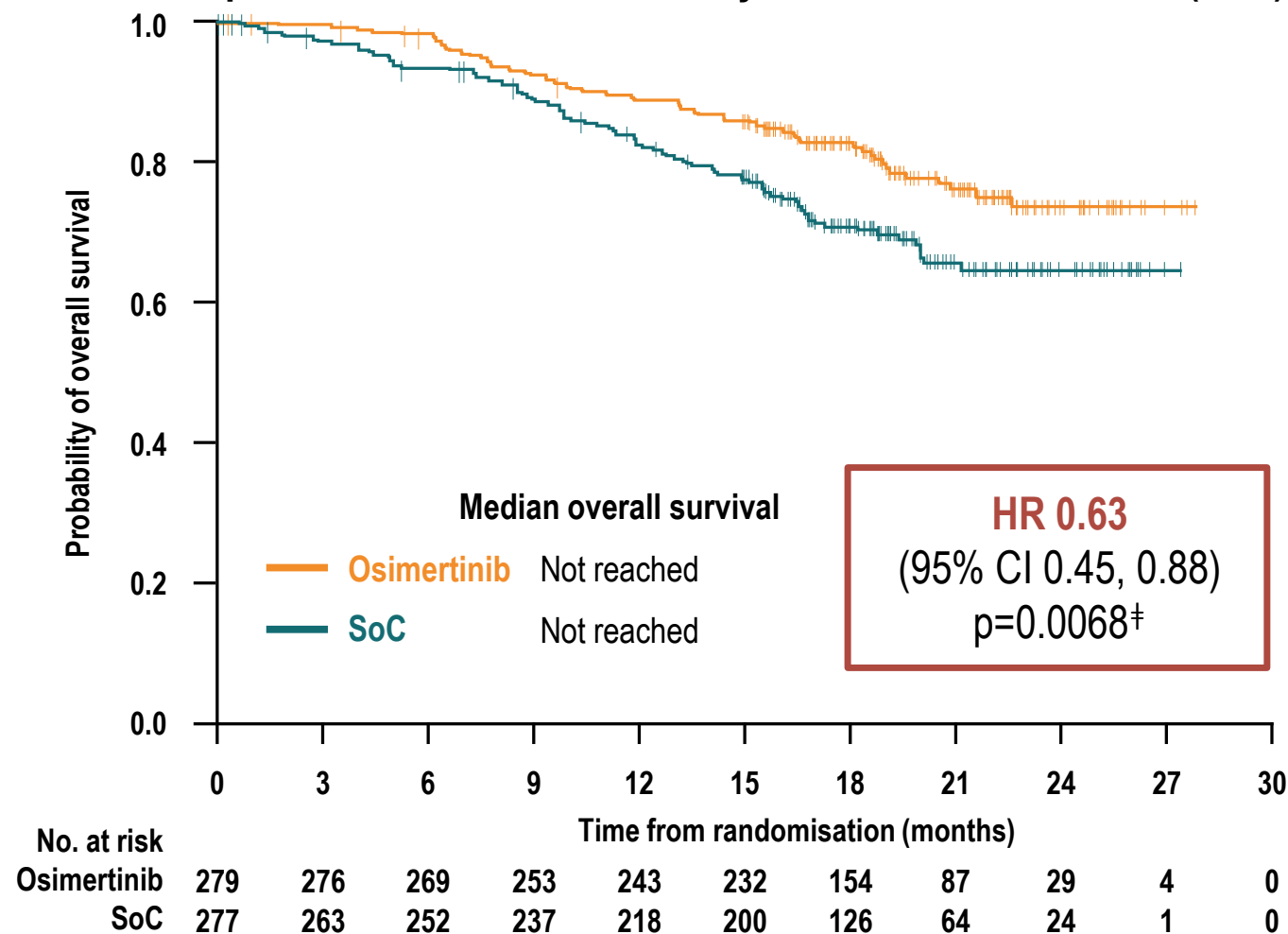
## Controllo più prolungato della malattia, segnali incoraggianti per l'OS

L'ORR è risultata dell'80% nel braccio osimertinib contro 76% nel braccio di controllo (odds ratio 1,28, IC al 95% 0,85-1,93, P = 0,2335) e la durata mediana della risposta è risultata rispettivamente di 17,2 mesi contro 8,5 mesi.

Anche se l'OS mediana non è ancora stata raggiunta in nessuno dei due gruppi, al momento in cui sono stati analizzati i dati, che avevano una maturità solo del 25%, l'HR era pari a 0,63, equiva-

## OVERALL SURVIVAL INTERIM ANALYSIS

141 deaths in 556 patients at DCO: 25% maturity; osimertinib: 58 deaths (21%), SoC: 83 deaths (30%)



<sup>‡</sup>A p-value of <0.0015 was required for statistical significance at current maturity

FLAURA data cut-off: 12 June 2017; Tick marks indicate censored data  
CI, confidence interval; DCO, data cut-off; HR, hazard ratio; SoC, standard-of-care



lente a una riduzione del 37% del rischio di decesso (IC al 95% 0,45-0,88; P = 0,0068), un dato non ancora statisticamente significativo, ma già con una chiara tendenza a favore di osimertinib.

## Tollerabilità migliorata

I dati di sicurezza relativi a osimertinib sono apparsi in linea con quelli emersi negli studi clinici precedenti e gli eventi avversi di grado 3 o superiore sono risultati poco frequenti, ha riferito l'autore.

Gli eventi avversi di qualsiasi grado più comuni con osimertinib sono stati la diarrea (58%, nel 2% dei casi di grado  $\geq 3$ ) e la secchezza cutanea (32%, in meno dell'1% dei casi di grado  $\geq 3$ ). Nel braccio di confronto, la diarrea ha avuto un'incidenza del 57% (del 3% di grado  $\geq 3$ ) e la dermatite acneiforme un'incidenza del 48% (del 5% di grado  $\geq 3$ ).

L'incidenza degli eventi avversi di grado 3 o superiore è risultata più bassa con il nuovo EGFR TKI che non con erlotinib o gefitinib: 33,7% contro 44,8%. Inoltre, i pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento a causa di eventi avversi sono stati meno numerosi nel braccio assegnato a osimertinib: 13,3% contro 18,1%.

"Il profilo di sicurezza ha mostrato chiari vantaggi per i pazienti del gruppo osimertinib, nonostante la durata del trattamento sia stata maggiore (16,2 mesi) rispetto al gruppo trattato con la terapia standard (11,5 mesi); inoltre, il trattamento con osimertinib è risultato molto più tollerato e gli eventi avversi di grado 3/4 sono stati inferiori quasi del 12% rispetto alle terapie standard " ha sottolineato Ramalingam.

## La parola agli esperti

"I dati di questo studio sono davvero importanti perché ci dicono che con osimertinib in prima linea abbiamo a disposizione un farmaco più attivo e nel contempo meglio tollerato degli attuali standard, che consente di tenere sotto controllo il tumore per un tempo nettamente superiore. Questo significa beneficio più pro-



Prof.ssa Silvia Novello

**Successo di osimertinib in prima linea nel ca al polmone EGFR+ nello studio FLAURA**

## GUARDA IL VIDEO

lungato in termini di controllo dei segni e sintomi della malattia" ha commentato ai nostri microfoni Silvia Novello, del Dipartimento di Oncologia dell'Università di Torino e Presidente di Women Against Lung Cancer in Europe (WALCE).

"Oltretutto, gli sperimentatori hanno osservato una separazione precoce delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier è questo implica che la selezione dei pazienti è stata fatta in modo adeguato e che i soggetti trattati e randomizzati nello studio corrispondono a quelli che poi dovremo trattare nella pratica clinica" ha proseguito l'esperta.

Il fatto che la riduzione del rischio di progressione o decesso sia risultata sovrapponibile nei pazienti con metastasi cerebrali e in quelli senza, ha rimarcato la professoressa, è un aspetto fondamentale. "Il trattamento dei soggetti con metastasi cerebrali ha sempre rappresentato un problema per il NSCLC in generale, ma in particolare in presenza di alterazioni molecolari come le mutazioni di EGFR. I pazienti con EGFR mutato presentano spesso lesioni cerebrali e i TKI di prima generazione non sono





così efficaci nel trattamento di queste localizzazioni. Avere un dato positivo nell'intera popolazione e vederlo poi confermato nelle analisi per sottogruppi rappresenta, quindi, un grosso vantaggio" ha spiegato Novello.

"Allungare il tempo alla progressione e avere una buona risposta sulle lesioni cerebrali significa anche poter ritardare il ricorso ad altre pratiche locali, come la radioterapia" ha aggiunto poi l'oncologa.

Riguardo all'OS, l'esperta ha sottolineato che bisognerà ora proseguire il follow-up per vedere se i pazienti trattati con osimertinib vivono più a lungo degli altri, ma i primi segnali sono decisamente incoraggianti "e questo è per noi un dato relativamente nuovo, per-

ché nella maggior parte degli studi su pazienti oncogene addicted con gli altri TKI difficilmente si è ottenuto un vantaggio di OS".

Inoltre, ha detto Novello, bisognerà studiare attentamente i meccanismi di resistenza in quei pazienti che progrediscono dopo il trattamento con osimertinib, per capire cosa poter offrire loro dopo il trattamento di prima linea.

### Osimertinib asso pigliatutto?

"Non c'è alcun dubbio: FLAURA è uno studio assolutamente positivo" ha commentato Toni Mok, della Chinese University of Hong Kong, invitato dagli organizzatori a discutere i dati del trial. "Osimertinib è risultato chiaramente vincitore, con una PFS su-



periore, e un profilo di tollerabilità simile, se non migliore, rispetto ai TKI di confronto”.

Ora, ha aggiunto l'esperto, dobbiamo chiederci se sia un 'asso pigliatutto', in altre parole, se d'ora in avanti bisognerebbe trattare con osimertinib in prima linea tutti i pazienti con EGFR mutato.

Per capirlo, ha proseguito Mok, bisogna rispondere sostanzialmente a tre domande: quanto è significativo il suo impatto sulle metastasi cerebrali? Come sono le sue performance rispetto a quelle dei TKI di seconda generazione? Qual è la sequenza ottimale da utilizzare per migliorare l'OS?

Riguardo al primo aspetto, “sono fiducioso che osimertinib sia l'opzione ottimale di prima linea per i pazienti che hanno già metastasi cerebrali al momento della presentazione” ha affermato l'oncologo.

Quanto al confronto con i TKI della generazione precedente (gefitinib, dacomitinib, afatinib), Mok ha osservato che in alcuni sottogruppi di pazienti EGFR+ (per esempio, soggetti giovani, con buon performance status e senza metastasi cerebrali al momento della presentazione) si potrebbe, forse, ottenere una PFS più lunga con questi agenti, che tuttavia hanno un profilo di tossicità peggiore.

Infine, ha detto il professore “non è ancora chiaro quale sia la sequenza di farmaci ottimale da utilizzare per massimizzare la sopravvivenza dei nostri pazienti. I dati di OS dello studio FLAURA sono ancora immaturi e siamo in attesa dei dati di OS dello studio AURA 3, in cui si è utilizzato un TKI di prima o seconda generazione in prima linea, seguito da osimertinib in seconda linea”.

Pertanto, ha concluso, bisognerà lavorare per chiarire quali siano i meccanismi di resistenza e la strategia di trattamento ottimale per i pazienti in cui la terapia di prima linea con osimertinib fallisce.

## Il futuro

Sulla questione della resistenza, Ramalingam ha riferito che sono già in corso diversi studi in cui si stanno valutando trattamenti da utilizzare nei pazienti che sviluppano resistenza a osimertinib. La mutazione di resistenza principale al farmaco è risultata la mutazione C797S dell'EGFR e si stanno già sviluppando nuovi agenti in grado di bloccare questo meccanismo così come altri pathway. Inoltre, ha anticipato l'oncologo, si stanno testando diverse strategie di combinazione.

“Il dato entusiasmante riguardo a osimertinib è che il suo profilo di sicurezza si presta meglio rispetto a quello dei TKI standard a sviluppare approcci di combinazione, che ritengo essere fondamentali per offrire risultati migliori ai pazienti” ha dichiarato il professore, aggiungendo che osimertinib è un EGFR-TKI più tollerato e più efficace, che offre una nuova piattaforma sulla base della si possono costruire nuove terapie.

Nel frattempo, sulla base dei risultati dello studio FLAURA AstraZeneca, l'azienda che sta sviluppando osimertinib, ha già avviato l'iter per chiedere l'ampliamento delle indicazioni del farmaco alle autorità regolatorie. Nel novembre 2015 la Food and Drug Administration gli aveva concesso una procedura di approvazione accelerata e nel marzo 2017 ha dato il suo ok definitivo all'indicazione per i pazienti con NSCLC già trattati in precedenza e portatori della mutazione di resistenza T790M. Nell'agosto scorso osimertinib ha anche ottenuto dall'AIFA la rimborsabilità nel nostro Paese per questa stessa indicazione.

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

S Ramalingam, et al. Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. ESMO 2017; abstract LBA2\_PR.

*Annals of Oncology (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440*

# Ca al polmone avanzato, conferme di efficacia per la combinazione pembrolizumab più chemio in prima linea

Si conferma l'efficacia in prima linea della combinazione del farmaco immunoterapico anti-PD-1 pembrolizumab con la chemioterapia a base di platino nel tumore al polmone in stadio avanzato, indipendentemente dall'espressione o meno di PD-L1 sulle cellule tumorali. La conferma arriva dai risultati aggiornati della coorte G dello studio **KEYNOTE 021**, presentati al recente congresso annuale della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), a Madrid.

L'aggiornamento dei dati (presentati per la prima volta al congresso ESMO dello scorso anno e poi nel giugno scorso al congresso dell'ASCO) mostra che i miglioramenti significativi della percentuale di risposta complessiva (ORR) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS) osservati con la combinazione di immunoterapia e chemioterapia rispetto alla sola chemio nelle due analisi precedenti non solo si sono mantenuti con un follow-up più lungo (arrivato ora a una mediana 18,7 mesi), ma sono addirittura aumentati.

Risultato analogo per la sopravvivenza globale (OS), il cui hazard ratio (HR) continua a migliorare a favore della combinazione rispetto alla sola chemioterapia.

## Perché combinare immuno- e chemioterapia?

“La chemioterapia è il trattamento storico per il tumore al polmone non a piccole cellule in stadio avanzato e rimane ad oggi uno degli standard terapeutici per questi pazienti” ha spiegato



Prof.ssa Silvia Novello

Studio KEYNOTE 021G: 50% dei pz con ca polmonare risponde a pembrolizumab in prima linea

 **GUARDA IL VIDEO**

ai nostri microfoni **Silvia Novello**, ordinario di Oncologia Medica all'Università di Torino.

Pembrolizumab come agente singolo ha già dimostrato di offrire un beneficio di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia a base di platino in prima linea nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato con un'espressione di PD-L1 almeno del 50%. Inoltre, si è dimostrato superiore a docetaxel nei pazienti con NSCLC avanzato già trattati e con un'espressione di PD-L1 non inferiore all'1%.

“Quando si pensa a combinare gli immunoterapici con altri farmaci, uno dei quesiti aperti è quale sia il miglior partner da ag-

giungere all'immunoterapia. Dato che la chemioterapia media anche effetti immunologici, si è ipotizzato che combinando la chemioterapia con l'immunoterapia anti-PD-1 si possano ottenere effetti antitumorali sinergici” ha aggiunto la professoressa.

Quest'ipotesi è stata, appunto, testata nello studio di fase II KEY-NOTE-021G, un trial randomizzato, in aperto, al quale hanno partecipato 123 pazienti con NSCLC non squamoso in stadio avanzato (IIIB/IV), non sottoposti in precedenza ad alcuna terapia sistemica, senza alterazioni genetiche (mutazioni attivanti di EGFR o traslocazioni di ALK), e i cui tumori esprimevano PD-L1 oppure no.

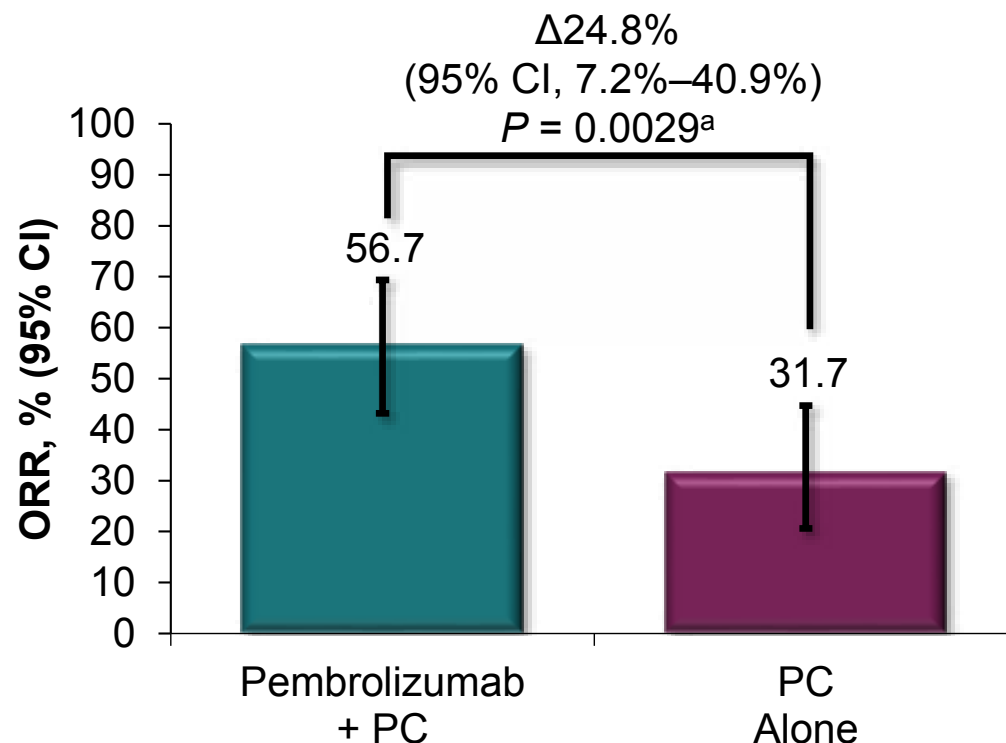
I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con pembrolizumab più una doppietta chemioterapica formata

da pemetrexed più carboplatino oppure la sola doppietta chemioterapica e stratificati in base all'espressione di PD-L1.

### La risposta continua a migliorare

Al congresso ESMO dello scorso anno, dopo un follow-up mediano di 10,6 mesi, la combinazione di pembrolizumab e chemioterapia aveva dimostrato di migliorare in modo significativo l'ORR rispetto alla sola chemio (55% contro 29%;  $P=0,0016$ ) e la PFS (HR, 0,53;  $P=0,010$ ); inoltre, l'HR per l'OS era pari a 0,90 ( $P=0,39$ ). Nell'analisi presentata all'ASCO, con un follow-up mediano di 14,5 mesi, si è visto che i miglioramenti dell'ORR e della PFS si erano mantenuti e l'HR a favore della combinazione era migliorato ulteriormente (HR 0,69;  $P=0,13$ ).

## Confirmed ORR (RECIST v1.1 by Blinded, Independent Central Review)



### Compared with prespecified analysis<sup>1</sup>:

- 3 additional responses observed:
  - 1 in pembro + PC arm
  - 2 in PC alone arm
- 1 complete response developed in each arm
- Similar between-arm difference in ORR
- Similar pattern of response across PD-L1 distribution

1. Langer CJ, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497-1508.  
<sup>a</sup> $P$  value is descriptive (one-sided  $P < 0.025$ ).  
Data cut-off: May 31, 2017.





Ora, dopo 5 mesi aggiuntivi di follow-up, gli sperimentatori hanno osservato un'ulteriore miglioramento dell'ORR nel braccio trattato con la combinazione (56,7% contro 31,7%; differenza stimata: 25%; IC al 95% 7,2-40,9; P = 0,0029). Da notare che il pattern di risposta è risultato simile nei sottogruppi stratificati in base all'espressione di PD-L1.

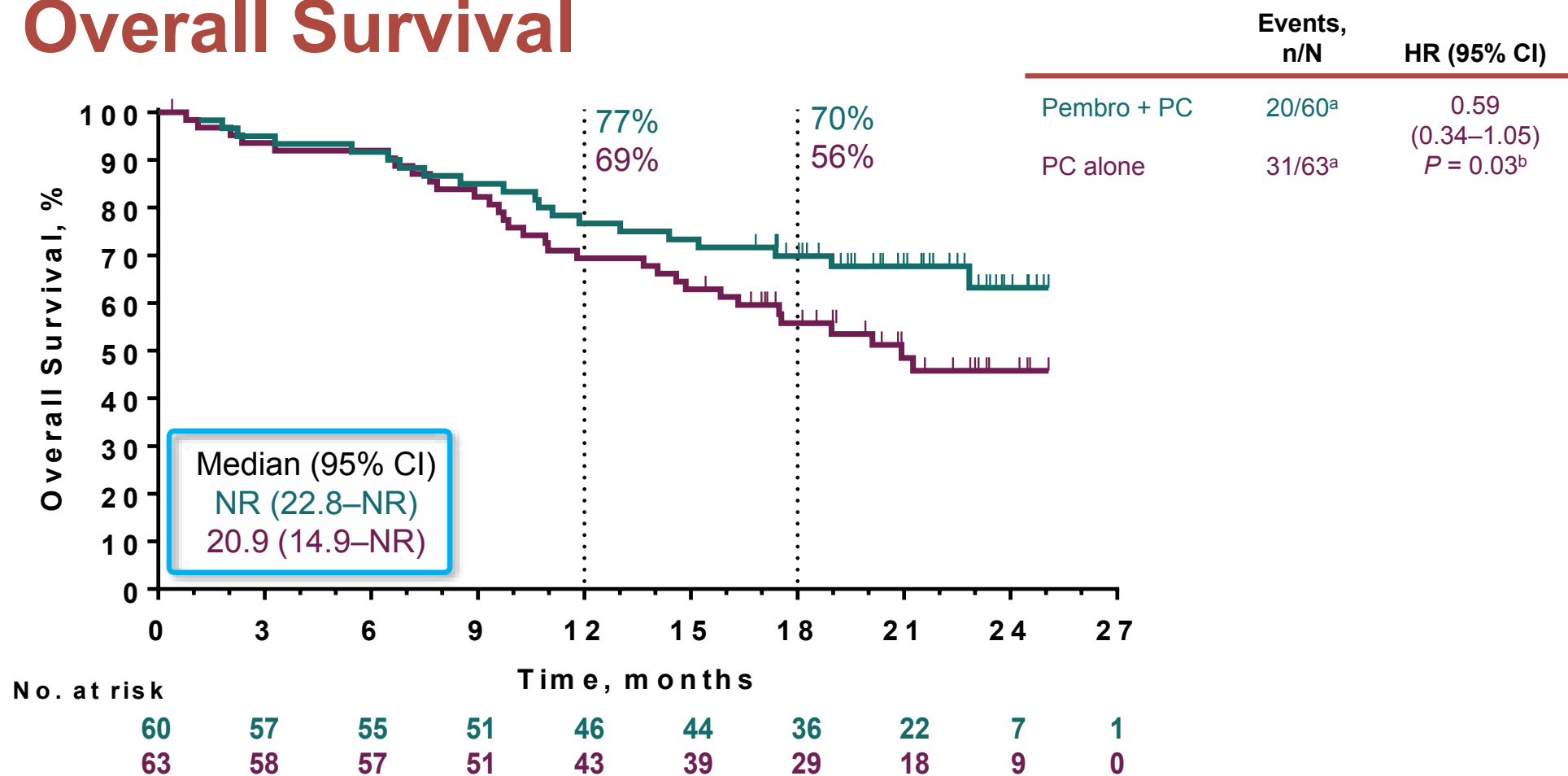
“Per una patologia come il tumore al polmone in stadio avanzato avere una conferma di superiorità di efficacia a più di 18 mesi è un risultato indubbiamente importante. L'ulteriore follow-up dello studio KEYNOTE-021G dimostra che il vantaggio della combinazione in termini di risposta si mantiene e oltre la metà dei pazienti risponde a questo trattamento terapia rispetto ad un terzo circa della popolazione trattata con la sola chemioterapia” ha sottolineato Novello.

L'ultima analisi conferma, inoltre, la riduzione significativa del rischio di progressione o morte nel braccio trattato con pembrolizumab più la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia (HR 0,54; IC al 95% 0,33-0,88; P = 0,0067). La PFS mediana è ora di 19 mesi contro 8,9 mesi.

### Trend di sopravvivenza sempre più a favore della combinazione

In più, nonostante il disegno dello studio consentisse il passaggio al trattamento con l'anti-PD-1 nei pazienti del braccio trattato con la sola chemio che andavano in progressione, si è continuato a osservare un trend di miglioramento dell'OS a favore dei pazienti trattati con la combinazione di pembrolizumab e pemetrexed/carboplatino

## Overall Survival



<sup>a</sup>24 additional deaths since primary analysis (pembro + PC, n = 7; PC alone, n = 17). <sup>b</sup>*P* value is descriptive (one-sided *P* < 0.025). Data cut-off: May 31, 2017.



(HR 0,59; IC al 95% 0,34-1,05; P = 0,03). L'OS mediana non è ancora stata raggiunta nel braccio trattato con la combinazione, mentre è risultata di 20,9 mesi nel braccio trattato con la sola chemio e l'OS a 18 mesi è risultata rispettivamente del 70% contro 56%.

“L'ulteriore riduzione del rischio di decesso, di oltre il 40%, è il dato più eclatante della nuova analisi, da cui si evidenzia ora una chiara separazione delle due curve di sopravvivenza, che era appena percepibile con un follow-up più breve. Questo è importante perché, di solito, quando in una prima fase dello studio si vede una sovrapposizione quasi completa di queste curve, è difficile che col tempo esse vadano a separarsi.” ha commentato l'esperta.

### **Profilo di sicurezza confermato**

Il prolungamento del follow-up non ha riservato brutte sorprese sul fronte della tossicità. La combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha continuato a mostrare un profilo di sicurezza gestibile e ci sono state poche variazioni rispetto ai dati presentati all'ASCO. Non sono osservati eventi avversi fatali aggiuntivi e in ognuno dei due gruppi si è registrato solo un evento avverso in più che ha portato a dover sospendere il trattamento.

L'incidenza complessiva degli eventi avversi di grado 3-5 correlati al trattamento è risultata del 41% nei pazienti trattati con la combinazione contro 29% in quelli trattati solo con la chemioterapia.

“È importante che il vantaggio di efficacia della combinazione non sia stato inficiato da un aumento della tossicità, che spesso ci si aspetta prolungando l'esposizione ai farmaci. Maggiore è la durata della terapia, più pesante può essere il suo impatto sulla qualità di vita dei pazienti, ma per fortuna in questo caso non è stato così” ha rimarcato la professoressa.

### **Dati importanti, ma da validare in fase III**

“Ora come ora queste novità non cambiano la pratica clinica, in primo luogo perché la combinazione pembrolizumab più che-



mioterapia non è ancora approvata nel nostro Paese, in secondo luogo perché servono dati di conferma” ha specificato Novello. “Tuttavia, sono indubbiamente importanti e incoraggianti per i pazienti, soprattutto per tutti coloro che ad oggi vengono ancora trattati con la doppietta chemioterapica perché non hanno un'espressione di PD-L1 tale da poter beneficiare della monoterapia con pembrolizumab in prima linea”.

Attualmente, infatti, il farmaco è approvato in Italia, oltre che in seconda linea, anche per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, solo se il tumore esprime PD-L1 in quantità sufficienti.

La validazione dei dati dello studio KEYNOTE-021G sarà fornita dal trial di fase III KEYNOTE-189, attualmente in corso. Oltre a questo, MSD, il produttore del farmaco, sta portando avanti anche diversi altri studi con pembrolizumab nei pazienti con NSCLC sia in monoterapia sia in combinazione.

### **Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

H Borghaei, et al. Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: a randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin (PC) with or without pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. ESMO 2017; abstract LBA49.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440

# Alectinib riduce le metastasi cerebrali da tumore del polmone

I dati di due studi di fase III presentati al congresso ESMO 2017 di Madrid mostrano la peculiare attività di alectinib sul sistema nervoso centrale (SNC) in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato con coinvolgimento di una mutazione nel gene della chinasi del linfoma anaplastico (NSCLC ALK-positivo).

I risultati dello studio ALUR (1), nonché l'analisi successiva dello studio ALEX (2), dimostrano che alectinib può ridurre significativamente la progressione di NSCLC a livello del SNC, sia nel trattamento di prima linea sia in quello di seconda linea.

"I pazienti con NSCLC presentano un elevato rischio di metastasi localizzate nel SNC e nel cervello, ha commentato **Fiona Blackhall** professore dell'Università di Manchester-The Christie Hospital, Regno Unito. "Questi studi forniscono un'importante evidenza dell'efficacia di alectinib sul SNC, che può essere trasferita nella pratica clinica quotidiana".

I risultati del trial ALUR "supportano alectinib come un nuovo standard di cura per i pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo precedentemente trattati", ha osservato Silvia Novello dell'Università di Torino, co-autrice dello studio.

Nel trial ALUR sono stati arruolati 107 pazienti con NSCLC ALK-positivo la cui malattia era progredita dopo un precedente trattamento di combinazione di prima linea che prevedeva la chemioterapia a base di platino e crizotinib.

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento di seconda linea con la chemioterapia standard prevista per le progressioni o con alectinib.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata significativamente maggiore nel gruppo alectinib rispetto a quella del gruppo sottoposto a chemioterapia: 9,6 contro 1,4 mesi (hazard ratio [HR] 0,15 - 95% IC 0,08-0,29; P <0,001) con una marcata differenza nella risposta sul SNC, ha riferito Novello.

Tra i pazienti che al basale avevano una malattia misurabile a livello del SNC, il tasso di risposta globale (ORR – overall response rate) nel SNC è stato del 54,2% in quelli trattati con alectinib rispetto a zero nel gruppo trattato con chemioterapia (P <0,001).

Il profilo di sicurezza di alectinib era migliore di quello a seguito della chemioterapia, nonostante la durata del trattamento sia stata sostanzialmente più lunga per i pazienti in terapia con alectinib (20 settimane rispetto a 6 settimane con la chemioterapia).

"Si tratta di un altro obiettivo importante raggiunto nel campo dell'oncologia toracica" ha fatto notare Novello. "I pazienti ALK-positivi rappresentano il 4% di quelli con NSCLC avanzato, che è la causa principale di morte per tumori solidi negli uomini e nelle donne in diversi paesi. I dati sul SNC sono estremamente interessanti per questi soggetti - in cui il cervello è sede frequente di metastasi - e tali risultati sono importanti in quanto, se il nostro obiettivo è quello di prolungare la sopravvivenza, dobbiamo mirare a preservare la loro capacità neurocognitiva. Un farmaco che possiede questa attivi-



tà sulle metastasi cerebrali può permetterci di modificare il trattamento e ridurre la necessità di radioterapia sull'intera area cerebrale".

Un altro studio presentato all'ESMO, il trial ALEX (3), ha dimostrato una PFS significativamente migliore nei pazienti naive affetti da NSCLC ALK-positivo, randomizzati al trattamento con alectinib in confronto a pazienti trattati con crizotinib (HR per la progressione di malattia o morte 0,47 - 95% IC, 0,34-0,65; <0,001).

Questa nuova analisi per sottogruppi, concentrata in particolare su 122 pazienti con presenza al basale di metastasi in sede di SNC, "suggerisce che alectinib sia in grado di controllare le metastasi esistenti nel SNC e di inibire la formazione di nuove metastasi meglio di crizotinib", ha affermato Shirish Gadgeel dell'Università del Michigan, Ann Arbor, Usa.

"Ovviamente la superiorità sulle metastasi del SNC contribuisce all'efficacia complessiva di alectinib", ha aggiunto il clinico. "Grazie alla sua maggiore efficacia a livello del SNC, alectinib riduce la morbilità causata sia da queste metastasi, sia dai trattamenti, come ad esempio la radiazione sull'intera area del cervello".

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK-positivo è stato scoperto solo 10 anni fa e i progressi nell'identificazione di farmaci specifici sono stati rapidi, ha rimarcato Blackhall. "Inizialmente era stato osservato che i pazienti presentavano un alto rischio di malattia localizzata nel SNC e dopo la scoperta del primo ALK-inibitore, crizotinib, ci si è concentrati sullo sviluppo di ALK-inibitori di nuova generazione con una migliore penetrazione nel SNC. I risultati degli studi ALUR e ALEX forniscono la prova dell'efficacia, clinicamente significativa, di alectinib nel SNC e indicano che la stadiazione a livello del SNC dovrebbe essere effettuata di routine per una terapia ottimale dei pazienti con carcinoma polmonare ALK-positivo".



### Bibliografia

1. Abstracts 12990\_PR 'Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC)' will be presented by Dr Shirish Gadgeel during Proffered Paper Session 'NSCLC, metastatic 2' on Monday, 11 September 2017, 09:30 to 10:30 (CEST) in Barcelona Auditorium.
2. Abstract 12980\_PR "Alectinib vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study", will be presented by Dr Silvia Novello during the Proffered Paper Session 'NSCLC, metastatic 2' on Monday, 11 September 2017, 09:30 to 10:30 (CEST) in Barcelona Auditorium.
3. *N Engl J Med.* 2017 Jun 6. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. [Epub ahead of print]



# Ca polmonare, carico mutazionale del tumore correlato alla PFS nella terapia con atezolizumab

I risultati di un'analisi retrospettiva di uno studio randomizzato, presentati all'ESMO 2017, hanno dimostrato come la biopsia liquida, che misura il carico mutazionale del tumore, consente di prevedere il beneficio degli inibitori del checkpoint in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).

Secondo **David R. Gandara**, autore principale dello studio e direttore del dipartimento di Oncologia Toracica presso l'Università del California Davis Comprehensive Cancer Center di Sacramento, "Questi risultati dimostrano, per la prima volta, la possibilità di misurare il carico mutazionale del tumore nel sangue e come questo si associ alla PFS della terapia con inibitori del checkpoint immunitario".

Infatti i dati hanno evidenziato una significativa associazione tra un carico mutazionale del tumore nel sangue (bTMB)  $\geq 16$  e il miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti trattati con atezolizumab, un inibitore del PD-L1. L'entità del miglioramento nel PFS è stata proporzionale all'aumento di bTMB, mentre la sopravvivenza è risultata analoga tra i pazienti con bTMB  $\geq 16$  e quelli con bTMB  $< 16$ .

Il clinico ha precisato che il carico mutazionale del tumore ha identificato un'unica popolazione di pazienti e non è risultato correlato in modo significativo allo stato di PD-L1 all'immunoistochimica. Attualmente sono in corso studi prospettici che utilizzano questo test per valutare il carico mutazionale del tumore nel sangue di pazienti con NSCLC in prima linea.



Gandara aveva precedentemente dimostrato la correlazione tra TMB nel tessuto tumorale e l'efficacia di atezolizumab nei pazienti con NSCLC; purtroppo, circa il 30% dei pazienti ha una quantità di tessuto tumorale insufficiente per effettuare un test molecolare. Ecco quindi che, secondo Gandara, un'alternativa per questi pazienti potrebbe essere rappresentata dal DNA circolante nel plasma.

Per testare e validare l'analisi del bTMB e valutarne l'associazione con l'efficacia di atezolizumab, gli sperimentatori hanno valutato i campioni plasmatici di pazienti con NSCLC arruolati in 2 studi randomizzati di confronto tra atezolizumab e docetaxel (211 campioni dallo studio di fase II POPLAR e 583 campioni dal trial di fase III OAK).

I campioni sono stati testati per bTMB usando l'analisi di sequenza del gene-394 mediante la tecnica next-generation. Tale analisi consiste nell'analizzare le singole varianti nucleotidiche (SNV) nei geni bersaglio e riportare un punteggio sulla base del numero di SNV ad alta confidenza identificate. I risultati sono quindi raggruppati per valori soglia basati sul numero minimo di SNV presenti.

I campioni dello studio POPLAR sono serviti da gruppo test, mentre quelli plasmatici del trial OAK hanno rappresentato il gruppo di conferma. Per valutare l'efficacia di atezolizumab nel gruppo di conferma del trial OAK, gli sperimentatori, sulla base dei risultati dei campioni dello studio POPLAR, hanno scelto come cutoff un valore di bTMB  $\geq 16$ .

Nello studio POPLAR, il bTMB  $> 16$  è stato associato a un hazard ratio a favore di atezolizumab contro docetaxel, sia per quanto riguarda la PFS (0,57) sia la OS (0,56).

I risultati dello studio OAK hanno mostrato che un bTMB  $\geq 16$  si correla a una riduzione del 35% dell'HR di progressione o di morte nei pazienti trattati con atezolizumab. Al contrario, la PFS

non differiva significativamente tra i pazienti con bTMB  $\geq 16$  o bTMB  $< 16$  nel braccio docetaxel (H: 0,98).

Nessuna differenza in OS tra bTMB  $\geq 16$  e bTMB  $< 16$  è emersa anche tra i pazienti trattati con atezolizumab: HR 0,64 e 0,65, rispettivamente. Secondo Gandara, ciò potrebbe essere spiegabile con l'impatto delle terapie post-progressione. Il cutoff di bTMB  $\geq 16$  è stato associato a una maggiore OS mediana nei soggetti trattati con atezolizumab (13,5 mesi) rispetto a quelli trattati con docetaxel (6,8 mesi).

Gandara ha poi confermato un dato emerso anche in studi precedenti: il fumo rappresenta un predittore significativo di maggior carico mutazionale del tumore; inoltre alti valori di bTMB sembrano essere associati al volume del tumore e al maggior numero di siti metastatici.

Un'analisi su 69 campioni accoppiati di tessuti/sangue ha dimostrato un'elevata concordanza per le valutazioni di TMB: 41 dei 46 risultati positivi sono stati veri positivi (TMB  $\geq$  nel tessuto e nel sangue) e tutti i 23 risultati negativi sono stati veri negativi.

Nello studio OAK di conferma, gli sperimentatori hanno riscontrato una limitata sovrapposizione tra espressione di bTMB e di PD-L1, in quanto 30 dei 229 campioni sono risultati positivi per entrambe le valutazioni. Tra i pazienti trattati con atezolizumab, la positività di PD-L1 è stata associata a un rischio in termini di PFS pari a 0,62 e a un rischio in termini di sopravvivenza pari a 0,44.

## Luisa Frevola

### Bibliografia

Gandara DR, Kowanetz M, Mok T, et al. Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: tumor mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK). Presented at: 2017 ESMO Congress; Madrid, Spain; September 9-12, 2017. Abstract 12950.



# Tumore al polmone BRAF-mutato: conferme per la combinazione dabrafenib-trametinib

I risultati della terza coorte del trial di fase II **BRF113928**, presentati all'ESMO 2017, hanno dimostrato l'efficacia clinica della combinazione dabrafenib e trametinib nei pazienti naive con tumore del polmone metastatico non a piccole cellule (NSCLC) BRAF mutante.

La combinazione dabrafenib e trametinib ha ricevuto l'approvazione come terapia di combinazione innovativa per la cura dei pazienti con NSCLC avanzato o metastatico BRAF V600 mutante da parte dell'FDA nel luglio 2015 e da parte dell'EMA nell'aprile scorso.

Lo studio ha arruolato 36 soggetti naive con NSCLC BRAF-mutante in fase IV. I pazienti hanno ricevuto dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno. L'età mediana in questa coorte è stata di 67 anni (44-91) e la maggior parte erano donne (61%). Il performance status ECOG è stato prevalentemente 1 (61%), e tutti, fuorché un paziente, presentavano istologia a cellule squamose. Il 22% dei pazienti non aveva mai fumato.

Dopo la revisione dei dati da parte di un comitato indipendente (IRC), la percentuale di risposta globale (ORR) è stata del 64% e il tasso di controllo della malattia (ORR + malattia stabile) del 72%. Ci sono state 2 risposte complete e 21 risposte parziali, sia nelle IRC sia nelle valutazioni dello sperimentatore. Questi ha riscontrato una durata mediana della risposta pari a 10,4 mesi, mentre per l'IRC è stata di 15,2 mesi.

Al momento dell'analisi effettuata per l'ESMO, il 47% dei pazienti era deceduto e il 31% era ancora in trattamento. La PFS media-

na, dopo la revisione da parte dell'IRC, è risultata essere di 14,6 mesi (IC95% 7,0-22,1). L'OS mediana è risultata di 24,6 mesi con la combinazione, anche se questi dati non erano ancora maturi.

"Questo è il primo studio di combinazione di terapie anti-BRAF e anti-MEK in prima linea nei pazienti con NSCLC metastatico mutante BRAF V660E", ha affermato **David Planchard**, del Dipartimento di Oncologia Medica, Unità Toracica, Institut Gustave Roussy. "La combinazione dabrafenib più trametinib ha dimostrato una notevole attività antitumorale e una risposta durevole in questo setting di pazienti".

Questo studio di fase II ha arruolato altre 2 coorti di pazienti. Nella prima, 84 pazienti hanno ricevuto dabrafenib in monoterapia dopo  $\geq 1$  precedente linea chemioterapica a base di platino, mentre nella seconda coorte, 57 pazienti pre-trattati hanno ricevuto dabrafenib e trametinib.

In queste coorti, l'ORR è stato del 67% (IC95% 53%-79%) con la combinazione e il 33% con l'agente singolo. La durata mediana della risposta è stata di 9,8 mesi con la combinazione e 9,6 mesi con dabrafenib in monoterapia. La PFS mediana è risultata essere di 10,2 contro 5,5 mesi e l'OS mediana di 12,7 contro 18,2 mesi per la combinazione in confronto a dabrafenib in monoterapia, rispettivamente.

Tutti i pazienti hanno presentato un evento avverso (EA) di qualsiasi grado, con il 56% di grado 3/4 (gravi nel 58% dei casi). Inoltre, gli EA hanno portato alla sospensione del trattamento nel 19% dei pazienti e a riduzioni della dose o a interruzioni/ritardi nella dose rispettivamente nel 31% e nel 69%.



I più frequenti eventi avversi di grado 3/4 sono stati piressia (11%), vomito (8%), eruzione cutanea (3%) e diarrea (3%). È stato registrato un arresto cardio-respiratorio fatale ritenuto non correlato al trattamento in studio.

"Il profilo di sicurezza della combinazione si è rivelato gestibile e simile all'esperienza precedente; non sono stati osservati eventi avversi nuovi" ha affermato Planchard.

**Luisa Frevola**

### **Bibliografia**

Planchard D, Smit EF, Groen H, et al. Phase 2 trial (BRF113928) of dabrafenib (D) plus trametinib (T) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: 2017 ESMO Congress; Madrid, Spain; September 8-12, 2017. Abstract LBA51.

# Cancro al polmone: nab-paclitaxel promettente, da solo o con durvalumab

Nab-paclitaxel in monoterapia si è dimostrato efficace nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) non squamoso, già trattati in precedenza, mentre l'aggiunta dell'agente sperimentale CC-486 non ha migliorato gli outcome nello studio **ABOUND.2L+**, presentato all'ESMO di Madrid.

Tuttavia, in un protocollo modificato con una coorte non randomizzata contenente pazienti con istologia sia squamosa sia non squamosa, il trattamento con nab-paclitaxel più l'anticorpo monoclonale anti-PD-L1 durvalumab ha portato a un miglioramento significativo della risposta rispetto a entrambi gli altri regimi.

In pazienti con NSCLC avanzato già trattati, la percentuale di risposta complessiva è risultata del 13,6% con nab-paclitaxel più CC-486 e 13,8% con nab-paclitaxel in monoterapia (response rate ratio 0,99; IC al 95% 0,45 -2,15).

In nessuno dei due bracci si sono osservate risposte complete, mentre si è ottenuta una risposta parziale rispettivamente in 11 pazienti in entrambi i bracci (rispettivamente il 13,6% e 13,8%) e una stabilizzazione della malattia rispettivamente in 41 pazienti (il 50,6%) e 43 pazienti (il 53,8%), per cui la percentuale di controllo della malattia (DCR) complessiva è risultata rispettivamente del 64,2% contro 67,5%.

Nei pazienti trattati con nab-paclitaxel più durvalumab, l'ORR è risultata quasi raddoppiata: 26,6%. Un paziente in questo braccio ha avuto una risposta completa, mentre 20 (il 25,3%) hanno raggiunto una risposta parziale e 35 (il 44,3%) una stabilizzazione della malattia, portando la DCR al 70,9%.

## Nab-paclitaxel testato da solo o in combinazione con CC-486 o durvalumab

Lo studio ABOUND.2L+ (NCT02250326) è un trial di fase II in cui si sono valutate sicurezza e attività di nab-paclitaxel in monoterapia e in combinazione con una terapia epigenetica (CC-486) o un inibitore di un checkpoint immunitario (durvalumab) in pazienti con NSCLC non squamoso avanzato già trattati con non più di un regime chemioterapico.

"CC-486 è un agente modificante l'epigenetica che può aumentare l'efficacia della chemioterapia e nab-paclitaxel è già approvato in combinazione con carboplatino come terapia di prima linea del NSCLC" ha spiegato il primo firmatario dello studio, **Daniel Morgensztern**, della Washington University di St. Louis.

CC-486 è una formulazione orale di azacitidina, un analogo del nucleoside citidina che viene incorporato nel DNA e nell'RNA di nuova sintesi. Una volta incorporato, CC-486 può portare a una deplezione della DNA metiltransferasi 1 (DNMT1), provocare danni al DNA e promuovere l'ipometilazione del DNA.

L'età mediana dei pazienti era di 65 anni (range 44-81) nel braccio trattato con nab-paclitaxel più CC-486, 63 anni (range 37-82) in quello trattato con nab-paclitaxel in monoterapia e 63 anni (range, 29-84) in quello trattato con nab-paclitaxel più durvalumab, rispettivamente il 61,7%, il 62,5% e il 68,4% dei partecipanti erano uomini e l'88,9%, il 95% e l'88,6% erano fumatori o ex fumatori. Nessun paziente nei primi due bracci era mai stato trattato prima con un'immunoterapia, mentre 9 (l'11,4%) nel braccio assegnato a nab-paclitaxel più durvalumab sì.



"Al momento dell'analisi di futilità prevista dal protocollo dopo 60 eventi legati alla sopravvivenza senza progressione (PFS) nella coorte randomizzata, sono stati soddisfatti i criteri di futilità, con un trend di vantaggio di sopravvivenza libera da progressione a favore del solo nab-paclitaxel, HR 1,27. Ci è stato, quindi, consigliato di interrompere CC-486 e abbiamo poi proceduto ad arruolare pazienti per il braccio trattato con nab-paclitaxel più durvalumab" ha spiegato l'autore.

Complessivamente, 81 partecipanti sono stati assegnati a nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 8 e 15 più CC-486 200 mg al giorno nei giorni da 1 a 14 e 80 pazienti a nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia nei giorni 1 e 8, entrambi somministrati ogni 3 settimane.

Un emendamento del protocollo ha permesso di aggiungere un braccio di trattamento non randomizzato costituito da 79 pazienti trattati con nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1 e 8 più durvalumab 1125 mg il giorno 15, ogni 3 settimane. Il braccio trattato con l'anti PD-L1 ha iniziato l'arruolamento dopo che gli altri due bracci l'avevano già completato e ha consentito l'inserimento di pazienti con istologia squamosa o che avevano già fatto un trattamento immunoterapico. Tutti i partecipanti sono stati trattati fino alla progressione della malattia, allo sviluppo di una tossicità intollerabile, alla decisione del medico di interrompere o al ritiro del consenso.

### **Aggiunta di CC-486 non migliora gli outcome, aggiunta di durvalumab sì**

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 3,2 mesi nel gruppo trattato con nab-paclitaxel più CC-486 contro 4,2 mesi nel gruppo trattato con il solo nab-paclitaxel (HR 1,3; IC al 95% 0,9-2,0), mentre la sopravvivenza globale (OS) mediana è stata rispettivamente di 8,4 mesi contro 12,7 mesi (HR 1,4; IC al 95% 0,88-2,31).

Nei pazienti trattati con durvalumab in aggiunta al chemioterapico, la PFS mediana è risultata di 4,4 mesi (IC al 95% 3,0-5,7) nei pazienti non trattati in precedenza con l'immunoterapia, a fronte di 6,9 mesi (IC al 95% 1,4-NE) nei pazienti già sottoposti in precedenza a questo trattamento.

Gli eventi avversi più frequenti di grado 3/4 sono risultati la dispnea (6,3% con nab-paclitaxel più CC-486 e 7,6% con il solo nab-paclitaxel), la neuropatia sensoriale periferica (rispettivamente 2,5% contro 7,6%), la neutropenia (16,5% contro 10,1%), la neutropenia febbrile (2,5% contro 0%) e l'anemia (1,3% contro 7,6%). Nel braccio trattato con durvalumab, il 5,1% dei pazienti ha sviluppato dispnea, il 3,8% neuropatia sensoriale periferica, il 6,4% neutropenia e il 3,8% anemia. Inoltre, si sono registrati due decessi nel gruppo trattato con nab-paclitaxel più CC-486, uno in quello trattato con il solo nab-paclitaxel e 13 in quello trattato con nab-paclitaxel/durvalumab.

"Nab-paclitaxel in monoterapia ha mostrato un'efficacia preliminare promettente e potrebbe essere sviluppato come potenziale opzione terapeutica nei pazienti con NSCLC avanzato non squamoso avanzato, già trattato in precedenza; tuttavia, l'aggiunta di CC-486 non è sembrata offrire un beneficio clinico a questi pazienti" ha dichiarato Morgensztern.

"Il trattamento con la combinazione di nab-paclitaxel e durvalumab è risultato praticabile nei pazienti con NSCLC squamoso e non-squamoso e ha portato a un miglioramento della PFS" ha continuato Morgensztern, il quale ha aggiunto che i dati aggiornati relativi al braccio trattato con durvalumab, tuttora in trattamento, compresi quelli relativi alla sopravvivenza globale, saranno presentati in futuro.

### **Bibliografia**

D. Morgensztern, et al. ABOUND.2L+: nab-paclitaxel (nab-P) +/- CC-486 or durvalumab in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017; abstract LBA48.

# Ca al polmone avanzato, trattamento continuativo con nivolumab migliora la PFS

All'ESMO 2017 di Madrid sono stati presentati alcuni dati provenienti dallo studio **CheckMate 153**, dai quali emerge come pazienti con NSCLC avanzato precedentemente trattati, se mantenuti in terapia continuativa con nivolumab, mostrino un miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al trattamento, sempre con nivolumab, della durata limitata a un anno.

Nivolumab, un anticorpo monoclonale umano che si lega al recettore PD-1 bloccando la sua interazione con PD-L1 e PD-L2, è ormai uno standard di cura per il NSCLC precedentemente trattato, con un tasso di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni del 16%. La maggior parte dei dati su nivolumab si basa su un trattamento che si protrae fino a quando il paziente non manifesta progressione di malattia o interrompe la terapia a causa di tossicità inaccettabile.

"La durata ottimale della terapia con gli inibitori di checkpoint rimane un importante tema ancora da approfondire. CheckMate-153 è il primo studio randomizzato a valutare la durata del trattamento con un anti-PD-1 o anti-PD-L1". ha affermato **David R. Spigel**, Direttore Scientifico del Sarah Cannon Research Institute, Tennessee Oncology, USA.

La PFS era un obiettivo esplorativo pre-specificato dello studio di safety CheckMate-153. Dei pazienti ancora in terapia con nivolumab dopo 1 anno, quelli che erano stati trattati in modo continuativo con l'inibitore di checkpoint hanno fatto registrare una PFS migliore rispetto a quelli che avevano interrotto il trattamento (hazard ratio [HR] 0,43, IC95% 0,25-0,76). La PFS

mediana dalla randomizzazione è stata di 10,3 mesi nel braccio di trattamento di un anno e non è stata raggiunta nel braccio di trattamento continuativo. La percentuale di PFS a 6 mesi è stata del 69% nel braccio di trattamento a un anno e dell'80% nel braccio di trattamento continuativo. La percentuale di PFS a 1 anno è stata rispettivamente del 40% e del 65%.

Spigel ha inoltre osservato un trend di miglioramento anche per la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con terapia continuativa, con dati di follow-up che non sono ancora maturi. L'OS mediana è stata di 23,2 mesi nel braccio di trattamento di un anno e non è stata raggiunta nel braccio di trattamento continuativo (HR 0,63; IC95% 0,33-1,20). La percentuale di OS a 1 anno è stata dell'88% nel braccio di terapia continuativa rispetto all'81% nel braccio di trattamento di un anno.

Un precedente trial di fase I, il CheckMate-003, che ha arruolato pazienti con NSCLC precedentemente trattato, aveva definito l'interruzione della terapia con nivolumab a 96 settimane. I risultati dello studio hanno mostrato che la monoterapia con nivolumab per una durata di 96 settimane ha prodotto benefici clinici a lungo termine; il 75% dei pazienti che erano vivi dopo oltre 5 anni è rimasto in terapia e non ha mostrato progressione di malattia (PD), mentre solo il restante 25% ha interrotto nivolumab prima di 96 settimane a causa di un evento avverso.

CheckMate-153 è uno studio di fase IIIb/IV ancora in corso. I pazienti arruolati, pre-trattati e con almeno una terapia sistemica precedente erano affetti da NSCLC avanzato o metastatico in trattamento con 3 mg/kg di nivolumab ogni 2 settimane per 1





anno; quindi sono stati randomizzati a continuare nivolumab fino a progressione o a tossicità inaccettabile oppure a interrompere il trattamento. La ripresa di nivolumab è consentita alla progressione della malattia nel braccio che prevedeva l'interruzione.

L'obiettivo primario, di safety, era l'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-5. Endpoint esplorativi pre-specificati hanno incluso l'efficacia e la sicurezza. Dei 1245 pazienti arruolati, 220 sono rimasti in trattamento per 1 anno

e sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a nivolumab in trattamento continuativo o a terminare la terapia indipendentemente dallo stato della risposta. I pazienti che avevano ottenuto una risposta completa (CR), una risposta parziale (PR) o una malattia stabile (SD) alla randomizzazione (n=76 nel braccio di trattamento continuativo, n=87 nel braccio di trattamento a 1 anno) sono stati inclusi nell'analisi di efficacia. Il 70% dei soggetti nel braccio di trattamento continuativo e il 56% nell'altro braccio aveva una CR/PR prima della randomizzazione. Più del 95% dei



pazienti in ogni braccio era fumatore; in quelli sottoposti a biopsia, la percentuale dello stato PD-L1 è risultata equilibrata tra i bracci. Si è osservata una percentuale più elevata di pazienti con istologia squamosa nel braccio di trattamento di un anno rispetto al braccio continuativo (47% contro 34%).

L'HR per la PFS dalla randomizzazione, se stratificato per lo stato della risposta precedente la randomizzazione, non ha mostrato alcuna differenza tra coloro che presentavano una CR/PR e coloro che avevano una SD. Tra i pazienti con CR/PR, il PFS mediano è stato di 10,6 mesi nel braccio di trattamento di un anno e non è stato raggiunto nel braccio continuativo (HR 0,45; IC95% 0,24-0,85). Tra i pazienti con SD come risposta migliore, il PFS mediano è stato 96 mesi nel braccio di trattamento di un anno e non è stato raggiunto nell'altro braccio (HR, 0,44; 95% IC 0,17-1,09). Il vantaggio in PFS ha favorito nivolumab in continuo in tutti i sottogruppi esaminati, compresi quelli stratificati per espressione di PD-L1.

Degli 87 pazienti randomizzati a terminare la terapia con nivolumab dopo 1 anno, 43 (49%) hanno mostrato PD dopo l'interruzione e 34 (79%) sono stati trattati nuovamente con nivolumab. In questi 34 pazienti, il tempo mediano tra la progressione documentata e l'inizio del ritrattamento è stato di 0,6 mesi. La durata mediana del ritrattamento è stata di 3,8 mesi. Dodici dei 34 pazienti (35%) che sono stati ritrattati nuovamente hanno fatto rilevare PD solo nelle lesioni target. Nel valutare la variazione del carico tumorale in tali lesioni dopo il ritrattamento, Spigel ha precisato: "Ci sono alcuni pazienti che mantengono benefici in termini di controllo della malattia anche per diversi mesi".

La successiva terapia sistemica è stata somministrata al 29% dei pazienti nel braccio di trattamento di un anno e al 13% nel braccio di trattamento continuativo.

Le analisi di tollerabilità hanno incluso tutti i 220 pazienti, 107 nel braccio continuativo e 113 nell'altro braccio. Gli sperimentatori hanno osservato un tasso leggermente più elevato di eventi avversi correlati al trattamento (TRAE) nel braccio di trattamento continuativo (39% contro 25%); lo stesso dicasi anche per gli eventi di grado 3-4 (8% contro 4%).

"Sono emersi pochi eventi di nuova insorgenza dopo un anno", ha detto Spigel. "Non si sono osservati decessi correlati al trattamento in nessuno dei due bracci e non sono stati osservati eventi nuovi relativi al profilo di safety del farmaco".

Martin Reck, del LungenClinic Grosshansdorf, Germania ha affermato che "la questione della durata ottimale della terapia degli inibitori di checkpoint immunitario nel NSCLC è troppo importante per essere valutata solo negli endpoint esplorativi, ma dovrebbe essere affrontata in un futuro studio randomizzato con un adeguato disegno statistico".

## Luisa Frevola

### Bibliografia

Spigel D, McLeod M, Hussein M, et al. Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at ESMO 2017 Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract 12970

# Ca al polmone in fase precoce, non serve la sorveglianza post-operatoria con la TAC

Alcune delle linee-guida sul carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio precoce raccomandano, dopo la chirurgia, un follow-up semestrale che prevede la radiografia come esame strumentale. La tomografia computerizzata (TAC) va effettuata solo in caso di comparsa di anomalie. Altre raccomandazione invece consigliano di effettuare regolarmente la TAC.

Per supportare una delle due tesi è stato effettuato uno studio randomizzato (finora mancante), di fase III, coordinato da **Virginie Westeel** del Thoracic Oncology, Ospedale Universitario di Besançon, Francia, i cui risultati sono stati presentati all'E-SMO 2017 di Madrid.

I ricercatori hanno riferito che dal trial non è emersa una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale (OS) tra i pazienti sottoposti a TAC come parte del follow-up rispetto a quelli che invece non l'hanno effettuata.

In questo studio, che ha arruolato 1775 pazienti con NSCLC stadio I-II-IIIa completamente asportato, un follow-up minimo basato su esame fisico e radiografia del torace è stato confrontato con un follow-up massimo che ha aggiunto TAC del torace e dell'addome superiore con mezzo di contrasto e broncoscopia a fibra ottica (facoltativa per i pazienti con adenocarcinoma, ma obbligatoria per il carcinoma polmonare squamoso e a grandi cellule).

I pazienti arruolati erano affetti da NSCLC in stadio clinico I (68,1%), II (13,7%), III (18,3%) e sono stati tutti sottoposti a resezione; sono stati esclusi dal trial quelli con insufficienza renale o con una storia precedente di carcinoma mammario o melano-

ma. Erano consentiti tutti i trattamenti peri-operatori. Le caratteristiche dei pazienti sono state ben equilibrate tra i due bracci. Il 76,3% dei soggetti era maschio con un'età mediana di 63 anni (range: 34-88 anni). L'86,6% dei pazienti è stato sottoposto a lobectomia o bilobectomia; prima o dopo l'intervento chirurgico, l'8,7% e il 45% di essi ha ricevuto anche, rispettivamente, radioterapia o chemioterapia. L'esame istologico ha differenziato il tipo di tumore in squamoso (34%), adenocarcinoma (57%) e a grandi cellule (5,5%).

Un'analisi a un follow-up mediano di 8 anni e 10 mesi, ha evidenziato una differenza non significativa in termini di OS mediana tra follow-up minimo (senza TAC) e massimo (con TAC): 99,7 mesi (IC95% 89,1-115,5) rispetto ai 123,6 mesi (IC95% 100,9-NR) rispettivamente, HR aggiustato 0,94 (IC95% 0,82-1,09).

Risultati analoghi sono stati osservati anche dopo 3, 5 e 8 anni; i tassi di OS per il follow up minimo rispetto a quello massimo sono stati, rispettivamente: 77,3% contro 76,1%, 66,7% contro 65,8% e 51,7% contro 54,6%.

La sopravvivenza libera da malattia (DFS) mediana non è stata raggiunta (NR) nella coorte con follow-up minimo rispetto ai 59,2 mesi nella coorte con follow-up massimo (p=0,07). Anche i tassi di DFS a 3 e 5 anni sono risultati leggermente a favore del follow-up minimo rispetto al massimo: 63,3% contro 60,2% e 54,1% contro 49,7% (HRaggiustato, 1,14).

Tuttavia, in un'analisi esplorativa in un sottogruppo di pazienti che non presentava recidive di malattia a 24 mesi, il DFS e l'OS



sono stati a favore del follow-up massimo: OS mediana di 129,3 mesi (IC95% 119,3-NR) con follow-up minimo contro NR con follow-up massimo ( $p=0,04$ ). Analoga OS mediana, invece, nei pazienti con recidiva a 24 mesi: 48,3 contro 48,4 mesi, rispettivamente ( $p=0,34$ ).

Commentando tali risultati Westeel ha affermato che "sebbene non sia stata registrata alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza, il follow-up massimo con TAC consente una diagnosi precoce di recidive o di un secondo tumore primario, consentendo quindi un potenziale beneficio a lungo termine per i pazienti ad alto rischio per altri tumori".

Partecipando alla discussione, Egbert F. Smit del Netherlands Cancer Institute di Amsterdam, che non era coinvolto nello stu-

dio, ha commentato: "La scelta tra follow-up radiografico o basato sul TAC dopo resezione di NSCLC in stadio precoce rimane irrisolta; ulteriori dati sono necessari prima di rinunciare al follow-up basato su TAC durante i primi 2 anni dalla resezione".

**Luisa Frevola**

### **Bibliografia**

Westeel V, Barlesi F, Foucher P, et al. Results of the phase III IFCT-0302 trial assessing minimal versus CT-scan-based follow-up for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: 2017 ESMO Congress; September 8-12; Madrid, Spain. Abstract 12730.





# Iperprogressione nel ca al polmone trattato con immunoterapia: un fenomeno da conoscere meglio

Il recente impiego dell'immunoterapia ha modificato radicalmente lo scenario terapeutico per i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). In particolare gli anticorpi monoclonali anti PD-1 e anti PD-L1 sono stati in grado di apportare significativi miglioramenti alla sopravvivenza globale, mostrando contemporaneamente un profilo di sicurezza favorevole. Tuttavia alcuni studi hanno evidenziato che esiste un setting di pazienti che non beneficia della terapia con gli inibitori di checkpoint, ma anzi sperimenta una rapida e accelerata crescita tumorale che è indicativa di iperprogressione (HPD).

Anche una recentissima analisi retrospettiva multicentrica, presentata all'ESMO 2017 di Madrid, ha evidenziato che circa il 16% dei pazienti in trattamento con inibitori PD-1 e PD-L1, presenta una crescita accelerata del tumore con HPD e ciò influenza negativamente la loro sopravvivenza globale (OS) e quella libera da progressione (PFS) rispetto ai pazienti senza HPD. Un precedente trial effettuato su 89 pazienti con NSCLC provenienti da una singola istituzione aveva già mostrato un tasso HPD del 10% dopo terapia con PD-1 / PD-L1.

La prevalenza, i fattori biologici e quelli predittivi per HPD rimangono sconosciuti. Perciò **Roberto Ferrara** dell'Istituto Gustave Roussy di Villejuif, in Francia, primo autore dello studio ha dichiarato: "In questo gruppo di pazienti il tumore si accresce più velocemente: abbiamo necessità di conoscere i meccanismi biologici che stanno alla base di questo processo per poter identificare i pazienti a rischio di HPD ". A Madrid, Ferrara e colleghi hanno ottenuto uno dei riconoscimenti come "Best Poster".

Lo studio presentato all'ESMO ha preso in esame i dati di 242 pazienti trattati in 5 istituzioni francesi tra il novembre 2012 e il marzo 2017, dei quali il 64% erano maschi (il 50% aveva 65 anni o più), il 51% era fumatore e il 10% aveva ECOG PS  $\geq 2$ . L'istologia era adenocarcinoma nel 63% dei pazienti e il 19% presentava una mutazione KRAS mentre il 2% aveva una mutazione EGFR e il 2% un riarrangiamento di ALK; il 35% aveva uno stato molecolare sconosciuto. L'espressione di PD-L1 era positiva nel 12% dei pazienti, negativa nell'11% e non nota nel 77% dei partecipanti al trial. Più del 90% dei pazienti aveva ricevuto un inibitore di checkpoint come terapia di seconda linea o linea più avanzata.

Per la valutazione della progressione, ogni paziente era stato sottoposto a tre TAC effettuate prima del trattamento immunoterapico, al basale e in corso di terapia. È stata compiuta una revisione centralizzata delle immagini e sono stati seguiti i criteri RECIST 1.1 per la valutazione della risposta. Per la definizione di HPD è stato misurato il tasso di crescita tumorale (TGR). Il TGR basale è stato determinato prima della terapia tramite TAC al basale e successivamente confrontato con la TAC a metà trattamento, mentre il TGR durante l'immunoterapia è stato determinato dal confronto tra le TAC al basale e nel corso del trattamento e la variazione mensile di TGR (delta tra TGR). La malattia è stata identificata come in HPD se il delta assoluto del TGR era aumentato di almeno il 50%.

L'HPD ha avuto un impatto sull'OS: i pazienti con HPD avevano un OS mediana di 3,3 mesi (95% IC 1,8-5,8) contro i 5,7 mesi (95% IC 4,0-6,8; P = 0,011) di quelli con progressione secondo i



criteri RECIST. Nella popolazione globale dello studio, a un follow-up mediano di 10 mesi (range, 8-12 mesi), l'OS mediana è stata di 13,4 mesi (range 9-42 mesi).

Anche la PFS mediana è risultata significativamente più breve nei pazienti con HPD facendo registrare 1,4 mesi rispetto ai 4,9 mesi per la popolazione non HPD ( $P < 0.001$ ). Nella popolazione globale la PFS mediana è risultata essere di 3,9 mesi (intervallo da 3 a 5 mesi) e il tasso di risposta (RR) è stato del 15%, (risposte complete o parziali) mentre il 39% ha avuto una malattia stabile e il 45% ha presentato una progressione di malattia.

La maggior parte dei pazienti (64%) ha presentato una diminuzione del TGR dal basale ( $\Delta \text{TGR} \leq 0$ ), mentre il 36% ( $n = 87$ ) un aumento del TGR dal basale ( $\Delta \text{TGR} > 0$ ), a dimostrazione, questi ultimi, della mancata regressione del tumore.

È stata inoltre effettuata un'analisi che ha confrontato, tra i pazienti con HPD rispetto ai non HPD, il carico tumorale al basale,

le caratteristiche cliniche, molecolari e patologiche, nonché lo stato PD-L1 e la risposta al trattamento somministrato prima dell'immunoterapia. È risultato che il 60% dei pazienti con HPD aveva più di 2 siti metastatici al basale rispetto al 42% dei pazienti non HPD. Non si è evidenziata alcuna differenza invece nello stato RR o PD-L1.

"L'HPD è un modello emergente di progressione nei pazienti trattati con immunoterapia ed è cruciale approfondire le conoscenze su di essa e il suo meccanismo", ha affermato Jair Bar, capo dell'unità di Oncologia Toracica dell'Institute of Oncology, Sheba Academic Medical Center a Tel Hashomer, Israele.

**Luisa Frevola**

### **Bibliografia**

Ferrara R, Caramella C, Texier M, et al. Hyperprogressive disease (HPD) is frequent in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with anti PD1/PD-L1 monoclonal antibodies (IO). Presented at: 2017 ESMO Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract 1306PD.



# Mesotelioma, terapia di combinazione con nivolumab aumenta la sopravvivenza

L'immunoterapia di combinazione come trattamento di seconda o terza linea prolunga la sopravvivenza globale di almeno 15 mesi in pazienti con mesotelioma pleurico maligno, secondo gli ultimi risultati dello studio **MAPS2** presentato al congresso ESMO 2017 di Madrid.

L'immunoterapia di combinazione come trattamento di seconda o terza linea prolunga la sopravvivenza globale di almeno 15 mesi in pazienti con mesotelioma pleurico maligno, secondo gli ultimi risultati dello studio MAPS2 presentato al congresso ESMO 2017 di Madrid. (1)

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è una malattia rara solitamente causata dall'esposizione professionale all'amianto. La terapia di prima linea consiste nella chemioterapia a base di pemetrexed e platino, con o senza bevacizumab. Non esiste un trattamento di seconda linea approvato e i farmaci valutati in questo setting presentano una bassa efficacia, con un tasso di controllo della malattia che si assesta al di sotto del 30%. Gli studi di fase II hanno dimostrato una promettente attività degli inibitori del checkpoint come trattamento di seconda linea.

MAPS2 è un trial accademico, sponsorizzato dall'Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique (IFCT), non comparativo, di fase II, randomizzato, che ha valutato due immunoterapici in soggetti con MPM andati incontro a recidiva dopo una o due linee di chemioterapia con pemetrexed e platino. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere l'inibitore del PD-L1 nivolumab o nivolumab e l'inibitore del CTL-4 ipilimumab fino a progressione o tossicità inaccettabile.

Come riportato in precedenza (2), l'endpoint primario, cioè il tasso di controllo della malattia (la percentuale di pazienti in cui il tumore è diminuito o non è cresciuto) a 12 settimane è stato del 50% nel braccio di combinazione e del 44% con la monoterapia a base di nivolumab.

A Madrid, in occasione dell'ESMO, gli sperimentatori hanno riportato i risultati relativi alla sopravvivenza globale in 125 pazienti. Dopo un anno, il tasso di sopravvivenza globale è stato del 51% nel braccio nivolumab e del 58% nel braccio della terapia di combinazione. Dopo un follow-up mediano di 15 mesi, la sopravvivenza globale mediana è stata di 13,6 mesi con nivolumab in monoterapia e non è stata ancora aggiunta nel braccio di combinazione. Non sono emerse tossicità inaspettate.

L'autore principale, **Gérard Zalcman**, capo del Dipartimento di Oncologia Toracica, in precedenza presidente dell'IFCT presso l'Hôpital Bichat-Claude Bernard, Université Paris-Diderot di Parigi, ha dichiarato: "Questi risultati relativi alla sopravvivenza globale per il trattamento di seconda o terza linea del mesotelioma sono impressionanti e paragonabili a quelli della chemioterapia standard in prima linea. Il fatto che la sopravvivenza globale mediana non sia stata raggiunta nel braccio di combinazione suggerisce che dovrebbe essere superiore ai 15 mesi".

Al follow-up mediano di 15 mesi, la sopravvivenza libera da progressione è stata di 4,0 mesi con nivolumab e di 5,6 mesi per la terapia di combinazione.



Zalcman ha affermato: "Questi risultati in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione supportano una recente decisione della Food and Drug Administration di concedere lo stato di farmaco orfano alla terapia di combinazione per il mesotelioma".

L'immunoistochimica eseguita su 99 pazienti ha rivelato che soltanto il 41% ha espresso PD-L1 e solo tre pazienti hanno espresso PD-L1 in più del 50% delle cellule tumorali. Non esiste alcuna correlazione tra l'espressione di PD-L1 e la sopravvivenza globale o la sopravvivenza libera da progressione. "I risultati sono deludenti e potrebbero essere correlati al metodo di analisi utilizzato per misurare il PD-L1 o all'uso di un campione tumorale relativo al momento della diagnosi piuttosto che all'inclusione nello studio", ha dichiarato Zalcman.

Anche i nuovi dati sulla qualità di vita e la durata della risposta sono stati presentati al congresso ESMO 2017.

Commentando la ricerca per ESMO, Rolf Stahel, presidente, del Cancer Center Zürich, in Svizzera, ha dichiarato: "Nel carcinoma polmonare un elevato carico di mutazione e una forte espressione di PD-L1 sono stati associati a una migliore risposta all'inibizione immunitaria del checkpoint. Nel mesotelioma, il carico della mutazione tumorale è basso e l'espressione di PD-L1 è meno evidente; tuttavia, spesso si riscontra un infiltrato di cellule immunitarie e uno stato infiammatorio che suggeriscono che possa esserci una risposta al trattamento".

"Questo studio ha registrato un tasso di risposta obiettiva del 18-27% con un inibitore di PD-1 da solo o con la combinazione tra un inibitore di PD-1 e un inibitore di CTLA-4", ha proseguito. "Questo è un range analogo a quello di molti altri tumori solidi con carico di mutazione più elevato, e ciò rappresenta una buona notizia. Tuttavia, sembra essere promettente solo in una parte di questi pazienti".



Per quanto riguarda le implicazioni dei risultati e dei prossimi passi in questa ricerca, Stahel ha affermato: "Il ruolo dell'immunoterapia nel mesotelioma deve essere ulteriormente esplorato. Sono necessari studi comparativi per definire meglio il ruolo dell'immunoterapia in seconda o terza linea."

### Bibliografia

1. Abstract LBA58\_PR 'Second or 3rd line Nivolumab (Nivo) versus Nivo plus Ipilimumab (Ipi) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) patients: up-dated results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial' will be presented by Professor Gérard Zalcman during Prof-fered Paper session 'Mesothelioma and SCLC' on Sunday, 10 September 2017, 09:15 to 10:45 (CEST) in Barcelona Auditorium.

2 ASCO: [Leggi](#)

# TUMORI GENITOURINARI

- Ca renale avanzato, cabozantinib in prima linea si conferma meglio di sunitinib nello studio CABOSUN 40
- Ca renale metastatico pretrattato, dati italiani confermano l'efficacia di cabozantinib nella pratica clinica 45
- Ca renale metastatico, nivolumab-ipilimumab in prima linea meglio di sunitinib sulla sopravvivenza 48
- Ca renale metastatico, cabozantinib efficace nei pazienti già trattati con l'immunoterapia 54
- Ca uroteliale avanzato, con pembrolizumab in seconda linea rischio di decesso meno 30% rispetto alla chemio 57
- Ca uroteliale, aggiunta di ramucirumab alla chemio prolunga, ma di poco, la sopravvivenza libera da progressione 61
- Ca alla prostata metastatico, aggiunta di abiraterone alla terapia ormonale migliora la qualità di vita 66
- Ca prostatico ad alto rischio, abiraterone o docetaxel offrono entrambi benefici in aggiunta all'ADT 70
- Ca renale metastatico, attività antitumorale promettente per la combinazione atezolizumab più bevacizumab 74
- Ca renale metastatico, attività antitumorale interessante per la combinazione lenvatinib più pembrolizumab 77
- Ca renale, non serve la target therapy pre-operatoria 79



# Ca renale avanzato, cabozantinib in prima linea si conferma meglio di sunitinib nello studio CABOSUN

Cabozantinib migliora in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a uno degli attuali standard of care, sunitinib, come terapia iniziale nei pazienti con carcinoma renale metastatico a rischio intermedio o alto di progressione secondo l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). La conferma arriva dai risultati aggiornati dello studio multicentrico e randomizzato di fase II **CABOSUN**, appena presentati a Madrid in occasione del congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO).

I primi risultati di PFS, valutati dagli sperimentatori, erano stati presentati al congresso ESMO dello scorso anno e pubblicati a stretto giro sul Journal of Clinical Oncology. A questa tornata, gli autori hanno presentato i risultati aggiornati di PFS valutata dagli sperimentatori e i risultati di PFS valutata in modo centralizzato da un comitato di revisori radiologi indipendenti. In entrambi i casi, i nuovi dati confermano il vantaggio significativo offerto da cabozantinib rispetto a sunitinib e ne rafforzano ulteriormente il beneficio, evidenziando una riduzione del 52% del rischio di progressione o di decesso rispetto al farmaco di confronto.

Inoltre sono stati presentati nuovi dati interessanti relativi alla sopravvivenza globale (OS), anch'essi numericamente a favore di cabozantinib, seppure non statisticamente significativi.

"Queste analisi aggiornate dello studio CABOSUN mostrano costantemente che cabozantinib ha portato a una diminuzione statisticamente significativa del rischio di progressione della



Dott. Camillo Porta

Cabozantinib in prima linea dimezza il rischio di morte o progressione nel ca renale metastatico

 **GUARDA IL VIDEO**

malattia o di decesso rispetto a sunitinib, l'attuale standard di cura, offrendo potenzialmente ai clinici una nuova opzione per trattare in prima linea i pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato" ha dichiarato **Toni K. Choueiri**, Direttore del Lank Centre for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute di Boston.

"I partecipanti erano pazienti con caratteristiche prognostiche intermedie o sfavorevoli secondo i criteri IMDC; inoltre, avevano un buon numero di altri fattori di rischio prognostici sfavorevoli indipendenti, tra cui un'incidenza elevata di metastasi ossee, due o più sedi di metastasi, un performance status ECOG pari a 2 e il non aver fatto in precedenza la nefrectomia. Si tratta di



una popolazione che ha outcome sfavorevoli e necessita di nuove opzioni terapeutiche per controllare meglio la propria malattia" ha aggiunto lo sperimentatore.

## **TKI di nuova generazione attivo anche contro MET e AXL**

Cabozantinib appartiene alla categoria degli inibitori delle tirosin chinasi, ma, a differenza di sunitinib, che ha come bersaglio solo i recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR), cabozantinib inibisce anche le proteine MET e AXL.

Sia MET sia AXL sembrano essere associate alla progressione tumorale e, soprattutto, modelli animali mostrano che lo sviluppo della resistenza agli inibitori del VEGFR come sunitinib può essere mediata da AXL e MET.

Cabozantinib è attualmente approvato per il trattamento dei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico, già trattati in precedenza con un farmaco target anti-VEGFR, e quindi in seconda linea.

Nello studio CABOSUN, condotto dall'Alliance for Clinical Trials in Oncology, Choueiri e gli altri autori hanno voluto testarne efficacia e sicurezza come terapia di prima linea, confrontandolo con sunitinib in un gruppo di 157 pazienti con carcinoma renale metastatico a cellule chiare, a rischio intermedio o elevato secondo i criteri IMDC. I partecipanti sono stati assegnati al trattamento con cabozantinib 60 mg/die o sunitinib 50 mg/die (4 settimane sì e 2 no) e stratificati in base alla categoria di rischio IMDC e alla presenza o meno di metastasi ossee.

## **Vantaggio di PFS confermato e ulteriormente aumentato**

Alla prima valutazione degli sperimentatori, la PFS mediana era risultata pari a 8,2 mesi nel gruppo trattato con cabozantinib contro 5,6 mesi sunitinib (HR = 0,66; IC al 95% 0,46-0,95; P = 0,012)

Il vantaggio di PFS è risultato confermato e addirittura superiore sia nell'analisi dei dati aggiornati condotta dagli sperimentatori, sia, ancor più importante, in quella eseguita dai revisori indipendenti.

In quest'ultima, infatti, cabozantinib ha nuovamente migliorato in modo clinicamente e statisticamente significativo la PFS mediana rispetto a sunitinib – 8,6 mesi contro 5,3 mesi – e l'HR è ulteriormente aumentato (HR 0,48; IC al 95% 0,31-0,74; P=0,0008), evidenziando praticamente un dimezzamento del rischio di progressione o decesso nei pazienti trattati con il farmaco sperimentale.

"Qui a Madrid il professor Choueiri ha presentato i dati della revisione centralizzata che era stata richiesta dalla Food and Drug Administration quando è stata depositata la richiesta di approvazione di cabozantinib come terapia di prima linea per i pazienti con carcinoma renale avanzato" ha spiegato ai noi di Pharmastar Camillo Porta, del Dipartimento Oncoematologico dell' IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, invitato dagli organizzatori a commentare i risultati di CABOSUN durante la sessione di discussione di poster selezionati.

"Si tratta quindi di dati ancora più solidi, perché derivano da un'analisi statistica più sofisticata e da un'analisi centralizzata di esperti indipendenti. Quest'analisi non solo conferma in termini di valori assoluti i risultati già noti di PFS, ma l'HR, che è una buona misura del reale valore del farmaco rispetto allo standard, è addirittura aumentato, mostrando un beneficio ancora più significativo in termini di riduzione del rischio di progressione rispetto al dato già pubblicato" ha sottolineato l'esperto.

Le analisi dei dati di PFS sui sottogruppi basati sui fattori di stratificazione e sui livelli di espressione di MET nel tumore son risultati coerenti con i risultati ottenuti nell'intero campione. È interessante notare che il farmaco è apparso ugualmente efficace nei pazienti con metastasi ossee e in quelli senza e che i pazienti che sembrano beneficiarne maggiormente sono quelli

# PFS consistent across methodologies

	Original Report <sup>1</sup> Investigator		September 2016 Cutoff Investigator <sup>2</sup>		September 2016 Cutoff IRC <sup>2</sup>	
	Cabozantinib N = 79	Sunitinib N = 78	Cabozantinib N = 79	Sunitinib N = 78	Cabozantinib N = 79	Sunitinib N = 78
<b>Progression-free survival</b>						
Median PFS, months	8.2	5.6	8.3	5.4	8.6	5.3
Stratified HR (95% CI)	0.66 (0.46-0.95)		0.56 (0.37-0.83)		0.48 (0.31-0.74)	
P-value	0.012 (1-sided)		0.0042 (2-sided)		0.0008 (2-sided)	
<b>Tumor Response</b>						
Objective response rate (95% CI), <sup>3</sup> %	46 (34-57)	18 (10-28)	33 (23-44)	12 (5-21)	20 (12-31)	9 (4-18)
Disease control rate, <sup>4</sup> %	78	54	76	49	75	47
Progressive disease, %	18	26	18	24	18	29
Not evaluable or missing, %	4	21	6	27	8 <sup>5</sup>	23 <sup>5</sup>
Any reduction in target lesions, %	87	44	85	38	80	50

<sup>1</sup> Data cutoff: April 11, 2016; Choueiri TK, et al. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7; <sup>2</sup> Data cutoff: Sep 15, 2016; <sup>3</sup> One CR was observed with Cabozantinib for both investigator assessments, and one CR was observed with Sunitinib for the JCO investigator assessment; all other responses were PRs; <sup>4</sup> CR + PR + SD; <sup>5</sup> Not evaluable or missing for the following reasons – Cabozantinib (6 patients): adverse event (5), withdrew consent (1); Sunitinib (18 patients): adverse event (6), death (2), disease progression (1), withdrew consent (9). **IRC**, Independent Review Committee.

ad alto rischio (il 19% del campione) rispetto a quelli a rischio intermedio (81%).

## Anche OS e tassi di risposta a favore di cabozantinib

L'altra principale novità dell'aggiornamento presentato a Madrid riguarda i nuovi dati di OS. L'analisi aggiornata, dopo un follow-up di 30,8 mesi e un totale di 90 decessi, ha evidenziato ora un'OS mediana di 26,6 mesi per cabozantinib contro 21,1 mesi per sunitinib, con un HR pari a 0,79 (IC al 95% 0,53-1,2; P=0,27) non statisticamente significativo, ma con un chiaro trend a favore di cabozantinib.

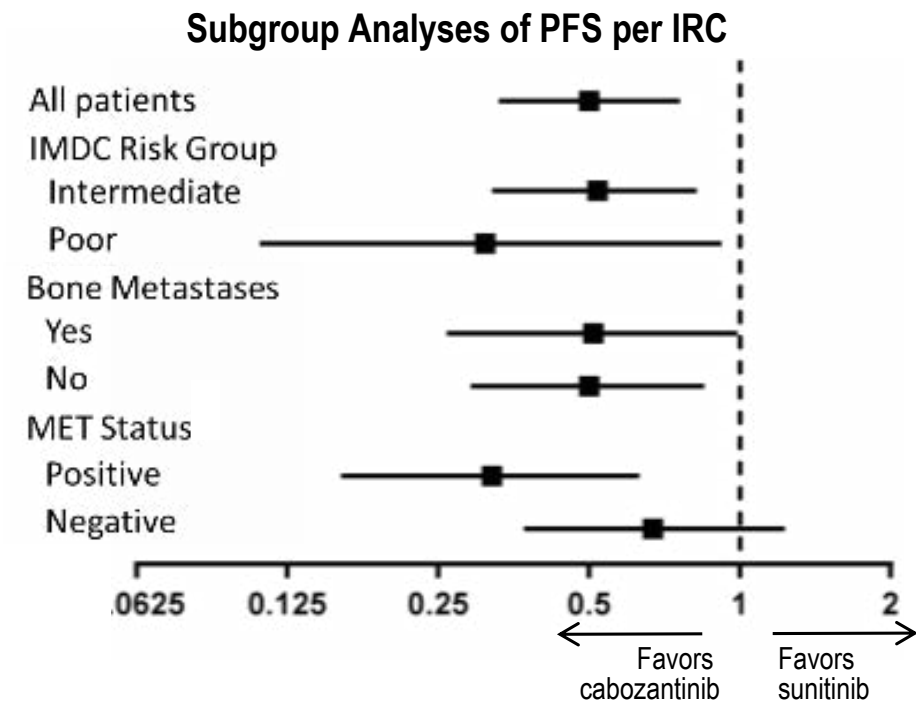
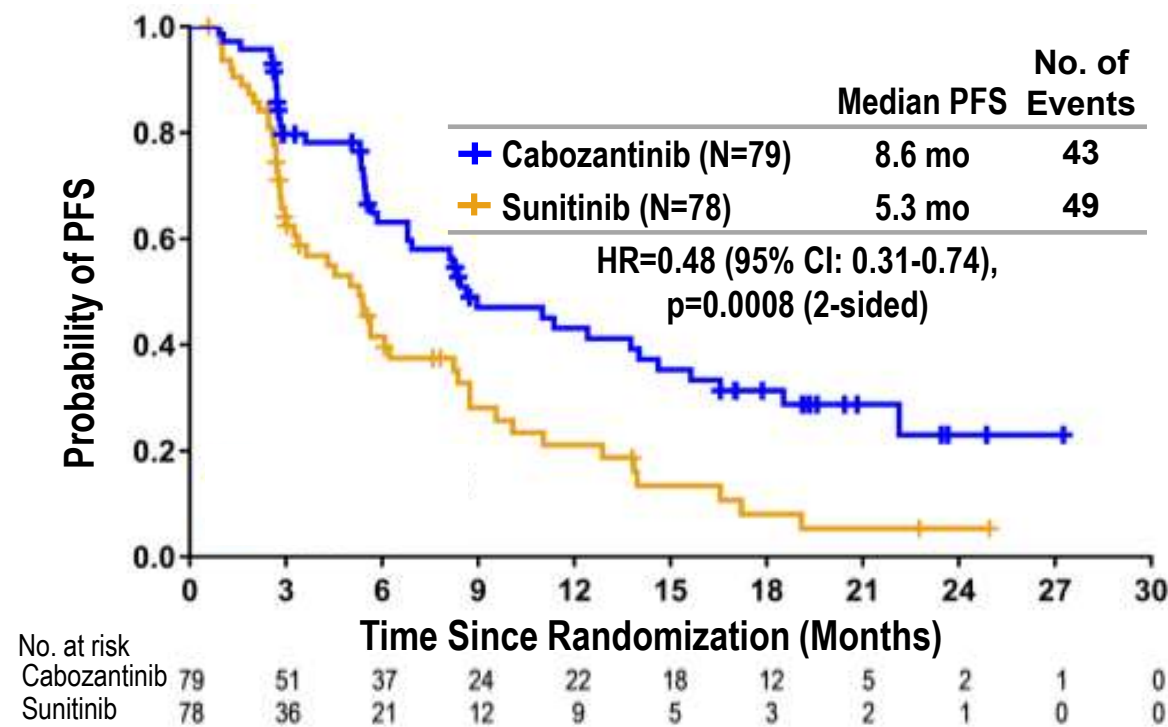
“Bisogna tenere presente che lo studio CABOSUN non aveva l'OS come endpoint primario, bensì la PFS; questi risultati vanno quin-

di presi con cautela, in quanto il trial era sottodimensionato per la valutazione di questo aspetto” ha precisato Porta. “Tuttavia, la positività di questo risultato, anche se solo in termini numerici e non statisticamente significativo, rafforza il messaggio che deriva dallo studio ed è chiaro che i 5,5 mesi in più di sopravvivenza offerti da cabozantinib, pur in assenza di significatività statistica, sono chiaramente rilevanti dal punto di vista clinico”.

Cabozantinib ha poi confermato anche nell'analisi centralizzata di essere superiore allo standard in termini di percentuale di risposta obiettiva (ORR) e controllo della malattia (DCR). Nel gruppo trattato con cabozantinib l'ORR è risultata più che raddoppiata rispetto a quella osservata con sunitinib – 20% contro 9% –, mentre il DCR è risultato rispettivamente del 75% contro 47%.



# PFS per IRC and Overall Survival



**Overall Survival (OS)**  
 HR=0.80 (95% CI: 0.53-1.21); p=0.29 (2-sided)  
 Median OS: Cabozantinib **26.6 mo**,  
 Sunitinib **21.2 mo**

Data cutoff : PFS, Sep 15, 2016; OS, July 1, 2017; IRC, Independent Review Committee; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium.

Nessuna sorpresa sul fronte della sicurezza. Infatti, il profilo di sicurezza e tollerabilità di cabozantinib è risultato coerente con quello già riportato in precedenza.

L'incidenza degli eventi avversi di grado 3/4 è risultata del 68% con cabozantinib e 65% con sunitinib. Gli eventi avversi più comuni di grado 3/4 (con un'incidenza superiore al 5%) sono stati diarrea (10% con cabozantinib contro 11% con sunitinib), ipertensione (rispettivamente 28% contro 21%), fatigue (6% contro 17%), aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT; 5% contro 0%), calo dell'appetito (5% contro 1%), eritrodissiestesia palmo-plantare (8% contro 4%), piastrinopenia (1% contro 11%) e stomatite (5% contro 6%).

I pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi sono risultati il 21% nel braccio cabozantinib e il 22% nel braccio sunitinib.

## Un nuovo standard per la prima linea?

Sulla base di questi nuovi dati, cabozantinib può essere considerato un nuovo standard per i pazienti con carcinoma renale metastatico a rischio intermedio o elevato, non trattati in precedenza? "Ora come ora non possiamo affermarlo in modo netto, per via del numero limitato di pazienti trattati nello studio CABOSUN; inoltre, al di là dei risultati dei trial, siamo ancora in attesa delle decisioni delle autorità regolatorie riguardo a una possibile approvazione del farmaco come terapia di prima linea" ha detto Porta.





Ipsen ed Exelixis (che stanno sviluppando cabozantinib in collaborazione) hanno già fatto richiesta sia alla Food and Drug Administration (Fda) sia alla European Medicines Agency (Ema) di ampliamento delle indicazioni di cabozantinib in modo da includere anche il trattamento dei pazienti con carcinoma renale avanzato naïve ai trattamenti, proprio sulla base dei dati dello studio CABOSUN: L'8 settembre 2017, Ipsen ha annunciato che l'Ema ha validato la richiesta della nuova indicazione.

“Ora come ora, quindi, questo studio non cambia la pratica clinica, ma ciò che emerge dallo studio CABOSUN e che, a mio avviso, probabilmente porterà a una decisione positiva delle due agenzie del farmaco, è che cabozantinib rappresenta una buona alternativa agli attuali standard per i pazienti con carcinoma renale metastatico a rischio alto-intermedio anche in prima linea” ha concluso l'esperto.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

*T.K. Choueiri, et al. Progression-free survival (PFS) by independent review and updated overall survival (OS) results from Alliance A031203 trial (CABOSUN): cabozantinib. ESMO 2017; abstract LBA38.*

*Annals of Oncology (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440*





# Ca renale metastatico pretrattato, dati italiani confermano l'efficacia di cabozantinib nella pratica clinica

L'inibitore delle proteine VEGFR -2, MET e AXL cabozantinib è sicuro ed efficace nei pazienti con carcinoma renale metastatico non solo nelle popolazioni selezionate degli studi clinici, ma anche nei pazienti che l'oncologo incontra nella sua attività quotidiana, spesso molto più eterogenei e più difficili da trattare a causa di vari fattori, tra cui un carico elevato di comorbidità.

Lo confermano i risultati di un'esperienza multicentrica italiana di utilizzo di cabozantinib nel 'mondo real', nell'ambito di un programma di accesso allargato (Expanded Access Program, EAP) al farmaco. I dati sono stati presentati da poco a Madrid, al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) da Giuseppe Procopio, della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano.

Nello studio registrativo di fase III METEOR cabozantinib ha dimostrato di essere superiore a everolimus in termini di sopravvivenza nei pazienti con carcinoma renale avanzato, progredito dopo almeno un trattamento precedente con un farmaco anti-angiogenico.

I risultati del trial hanno fruttato nel settembre 2016 il via libera definitivo per questa indicazione da parte della European Medicines Agency, ma il farmaco non ha ancora avuto la rimborsabilità da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa) e al momento, quindi, non è ancora disponibile nel nostro Paese.



Prof. Giuseppe Procopio

Ca renale metastatico: l'esperienza italiana del programma di accesso allargato a cabozantinib

 **GUARDA IL VIDEO**

## Programma italiano di accesso allargato a cabozantinib

In attesa che si concluda l'iter di negoziazione del prezzo, tuttavia, alcuni pazienti italiani con carcinoma renale metastatico hanno potuto già beneficiarne nell'ambito dell'EAP, di cui appunto sono stati presentati i risultati al congresso europeo.

“Si tratta di un protocollo innovativo che ha consentito la dispensazione di cabozantinib a pazienti affetti da un carcinoma renale in fase avanzata, divenuto resistente a precedenti terapie, e quindi un protocollo molto utile dal punto di vista della risposta a un forte bisogno clinico” ha spiegato Procopio ai nostri microfoni.

## Best overall response

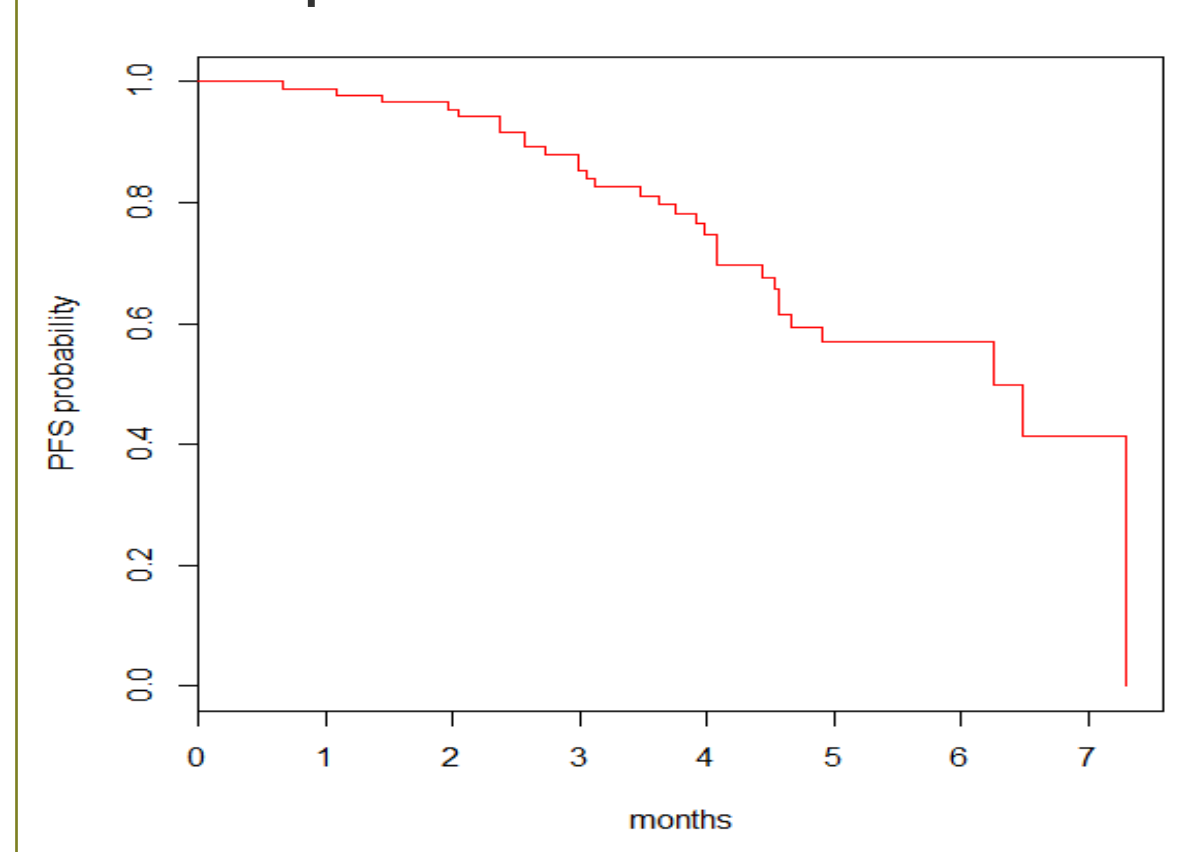
Best overall response	Number (%)
PR	28 (31)
SD	23 (25)
PD	23 (25)
N/A	18 (19)

“Abbiamo somministrato il farmaco a pazienti simili per un verso ai partecipanti dello studio METEOR, cioè soggetti con una diagnosi di carcinoma renale in fase avanzata, ma che allo stesso tempo rappresentavano una popolazione non selezionata ed eterogenea, come sono quelle che si incontrano nella pratica clinica quotidiana: pazienti che spesso vengono esclusi dalle sperimentazioni controllate e randomizzate e dagli studi registrativi, che in molti casi avevano una o più comorbidità, che avevano sedi tumorali prognosticamente meno favorevoli, e che avevano, quindi, caratteristiche meno selezionate in positivo, ma che ritroviamo puntualmente in molti dei casi che ci troviamo a dover gestire nella nostra attività quotidiana” ha aggiunto l’oncologo.

Al programma di accesso allargato hanno preso parte in totale 92 pazienti, che sono stati trattati con cabozantinib presso 23 ospedali italiani. L’accesso al farmaco è stato disponibile per 4 mesi, su richiesta del clinico, a partire dal settembre 2016 e i soggetti che hanno potuto beneficiarne avevano un carcinoma renale metastatico e malattia misurabile, un performance status ECOG compreso fra 0 e 2 ed erano ricaduti dopo una o più terapie sistemiche.

La maggior parte dei partecipanti, l’80%, aveva un’istologia a cellule chiare, mentre il restante 20% aveva istologia papillare di tipo 2 o a cellule cromofobe. Le sedi più comuni di metastasi erano il polmone (58%), i linfonodi (46%), l’osso (30%), il fegato

## Kaplan Meier Estimates of PFS



(16%) e il cervello (5%); inoltre, il 46% dei pazienti aveva metastasi in due o più sedi.

Cabozantinib è stato somministrato per via orale alla dose di 60 mg una volta al giorno in cicli di 28 giorni, dose che si poteva abbassare a 40 o 60 mg in caso si manifestassero tossicità. I clinici hanno poi valutato i pazienti dopo i primi 3-4 mesi di trattamento.

## Beneficio di sopravvivenza anche in una popolazione non selezionata

“I risultati sono particolarmente positivi in termini di efficacia, perché si è visto che il farmaco offre un beneficio anche in popolazioni non selezionate. Il dato di attività di cabozantinib, già dimostrata in una popolazione selezionata, possiamo considerarlo allargato anche a pazienti eterogenei, fragili, con comorbidità e/o fattori prognostici meno favorevoli” ha sottolineato Procopio.



La migliore risposta complessiva è stata parziale nel 31% dei casi, mentre il 25% dei pazienti ha ottenuto una stabilizzazione della malattia e il 25% è andato in progressione; nel 18%, invece, non si è potuto valutare la risposta.

Dopo un follow-up di 7 mesi, la sopravvivenza libera da progressione è risultata di 6,2 mesi, indipendentemente dalla linea di trattamento.

### Dati di sicurezza rassicuranti

A questo si aggiungono dati rassicuranti relativi alla sicurezza del trattamento. “Abbiamo osservato una sostanziale riproducibilità del profilo di sicurezza e tollerabilità emerso nel trial registrativo anche in una popolazione non selezionata come la nostra, senza che si siano registrati eventi avversi inattesi rispetto a quelli già noti dalle sperimentazioni controllate, e questo è certamente un risultato confortante” ha rimarcato l'autore.

I pazienti che hanno dovuto ridurre il dosaggio a causa di tossicità sono stati il 27%: 12 sono passati da 60 a 40 mg, quattro da 60 a 20 mg e 9 da 40 a 20 mg. Al momento dell'analisi, il 26% dei pazienti aveva manifestato eventi avversi di grado 3 e 4, ma solo il 5% aveva dovuto interrompere il trattamento a causa della tossicità.

Il programma attualmente non è più attivo: si è concluso, infatti, nel dicembre 2016. “In questo momento” ha specificato Procopio “chi è ancora in trattamento può continuare ad assumere il farmaco finché mostra evidenze di beneficio clinico, ma purtroppo non è più possibile offrire questa possibilità di cura ai nuovi pazienti che si presentano nei nostri ambulatori. C'è quindi molta attesa per la rimborsabilità di cabozantinib anche in Italia per il trattamento del carcinoma renale metastatico già trattato”, rimborsabilità che dovrebbe arrivare a breve. Sulla data precisa il clinico non si sbilancia, ma in linea di massima l'Aifa dovrebbe esprimersi in merito nei primi mesi del 2018.

### Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

G. Procopio, et al. Safety and efficacy of Cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): real world data from an Italian Expanded Access Program (EAP). ESMO 2017; abstract 901P.

*Annals of Oncology (2017) 28 (suppl\_5): v295-v329. 10.1093/annonc/mdx371*

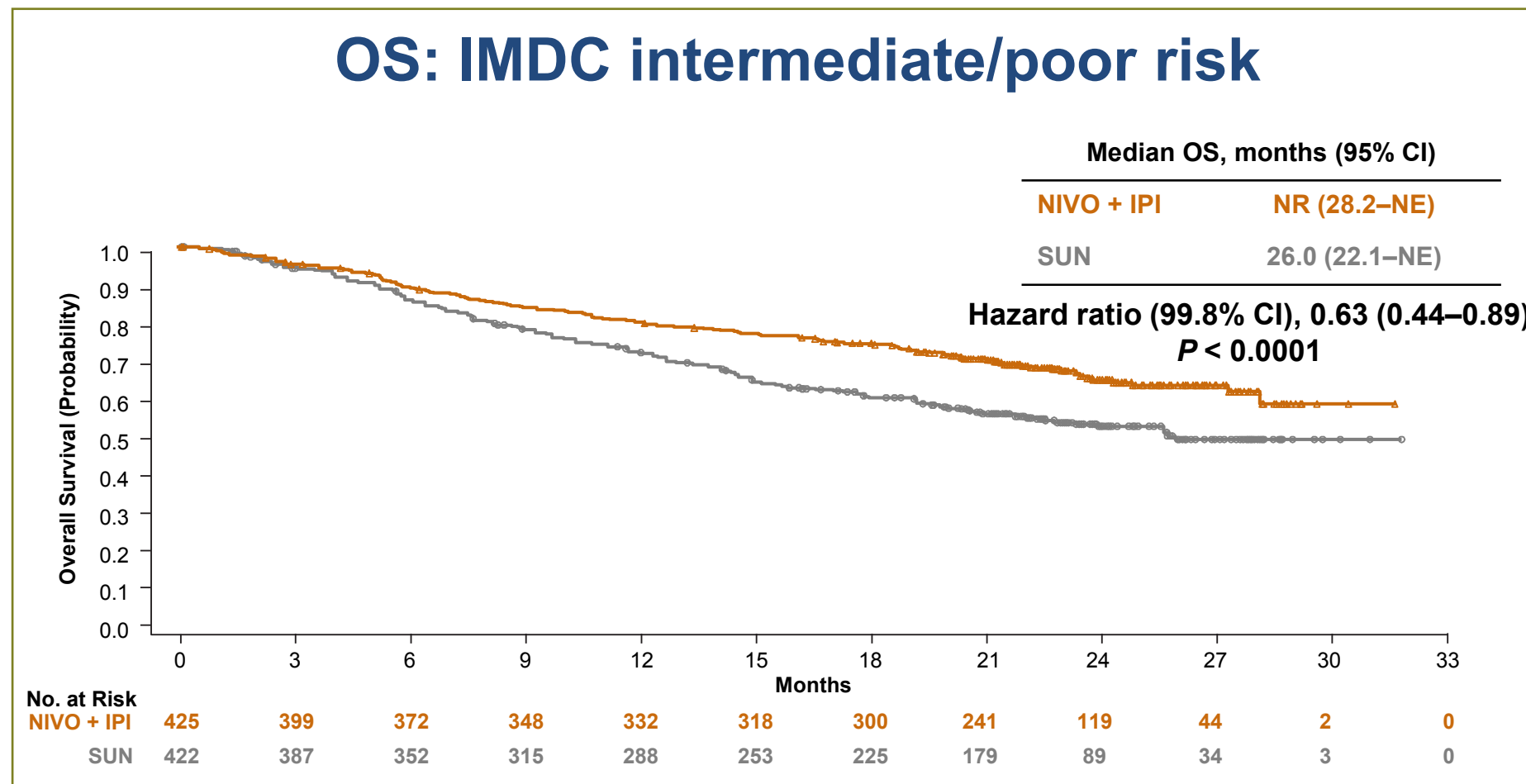


# Ca renale metastatico, nivolumab-ipilimumab in prima linea meglio di sunitinib sulla sopravvivenza

La combinazione di due immunoterapie, l'anti-PD-1 nivolumab e l'anti-CTLA-4 ipilimumab, migliora la sopravvivenza globale (OS) rispetto a uno standard di cura, l'inibitore delle tirosin chinasi (TKI) sunitinib, in pazienti con carcinoma renale metastatico non trattati in precedenza. Questo il risultato principale dello studio multicentrico di fase III **CheckMate 214**, presentato di recente al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), tenutosi quest'anno a Madrid.

## Guadagno significativo di sopravvivenza globale

Nel sottogruppo di pazienti a rischio intermedio o sfavorevole, che rappresentavano circa il 75% della popolazione intent-to-treat (ITT), il trattamento in prima linea con nivolumab più ipilimumab ha ridotto il rischio di decesso del 37% rispetto a sunitinib e secondo molti esperti la combinazione dei due immunoterapici ha ottime chance di diventare un nuovo standard per il trattamento dei pazienti con carcinoma renale avanzato, non trattati in precedenza.



La sopravvivenza globale (OS) mediana non è stata ancora raggiunta nel braccio trattato con nivolumab e ipilimumab ed è risultata di 26,0 mesi nel braccio trattato con sunitinib (HR 0,63; IC al 99,8% 0,44-0,89; P < 0,0001).

Nella popolazione ITT, invece, l'OS mediana non è stata raggiunta nel braccio trattato con la combinazione ed è risultata di 32,9 mesi con sunitinib, con una riduzione del 32% del rischio di de-





cesso a favore di nivolumab più ipilimumab (HR 0,68; IC al 99,8% 0,49-0,95; P = 0,0003), mentre i due immunoterapici non hanno mostrato di offrire alcun vantaggio rispetto a sunitinib nel sottogruppo a rischio favorevole.

"I risultati di sopravvivenza ottenuti in prima linea con la combinazione di nivolumab e ipilimumab sono molto incoraggianti per i pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico, che hanno una prognosi molto sfavorevole" ha dichiarato il primo autore dello studio, Bernard Escudier, del dipartimento di Oncologia Medica dell'Institut Gustave Roussy, di Villejuif (OS).

### Passo avanti decisivo

"Nel 2016, in Italia sono stati stimati 11.400 nuovi casi di tumore del rene. Un terzo dei pazienti arriva alla diagnosi già in stadio avanzato metastatico e in un terzo si sviluppano metastasi dopo l'intervento chirurgico. Solo il 30% dei casi, quindi, guarisce grazie alla sola chirurgia. La disponibilità della combinazione nivolumab più ipilimumab per il trattamento in prima linea della malattia metastatica potrebbe rappresentare un decisivo passo in avanti, sia per i pazienti sia per i clinici" ha commentato **Giacomo Carteni**, Direttore dell'Oncologia Medica dell'Ospedale Cardarelli di Napoli, commentando i risultati dello studio.

"Anche se con sunitinib si ottengono risposte molto buone e durature in questo setting, non si era mai ottenuto un guadagno di sopravvivenza. Da qui la necessità di continuare a cercare nuove opzioni in grado di migliorare ulteriormente gli outcome" ha aggiunto Carteni.

"Lo studio CheckMate-214 sulla combinazione nivolumab-ipilimumab è il primo a dimostrare un beneficio statisticamente significativo di OS, per cui questa combinazione può essere considerata a buon diritto un nuovo standard in questa popolazione di pazienti" ha sottolineato **Manuela Schmidinger**, dell'Università di Vienna, invitata dagli organizzatori a discutere il trial.



### GUARDA IL VIDEO

Sulla base del netto beneficio della combinazione rispetto a sunitinib, Bristol-Myers Squibb ha reso noto che lo studio è stato interrotto prima del previsto su indicazione del Data Monitoring Committee per consentire ai pazienti del braccio sunitinib di passare al trattamento con l'immunoterapia; inoltre, fa sapere BMS, i dati dello studio saranno inviati quanto prima alle autorità regolatorie per chiedere l'approvazione di nivolumab più ipilimumab come terapia di prima linea per il carcinoma renale metastatico.

### Lo studio CheckMate-214

CheckMate-214 è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, in cui sono stati arruolati pazienti con carcinoma a cellule renali a cellule chiare avanzato o metastatico, non trattati in precedenza. I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1: 1 al trattamento con nivolumab 3 mg/kg, più ipilimumab 1 mg/kg ogni 3 settimane per quattro somministrazioni, seguite da nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane oppure sunitinib 50 mg al giorno per 4 settimane, seguite da 2 settimane di sospensione del trattamento. I pazienti sono stati stratificati in base al gruppo di rischio e alla provenienza geografica e il trattamento è stato

continuato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità inaccettabile.

Gli endpoint primari del trial erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione a rischio intermedio o sfavorevole (circa il 75% dei pazienti), mentre gli stessi parametri nella popolazione ITT e la sicurezza erano endpoint secondari.

Nei 1096 pazienti della popolazione ITT, il 23% era a rischio favorevole in base allo score prognostico IMDC, il 61% a rischio in-

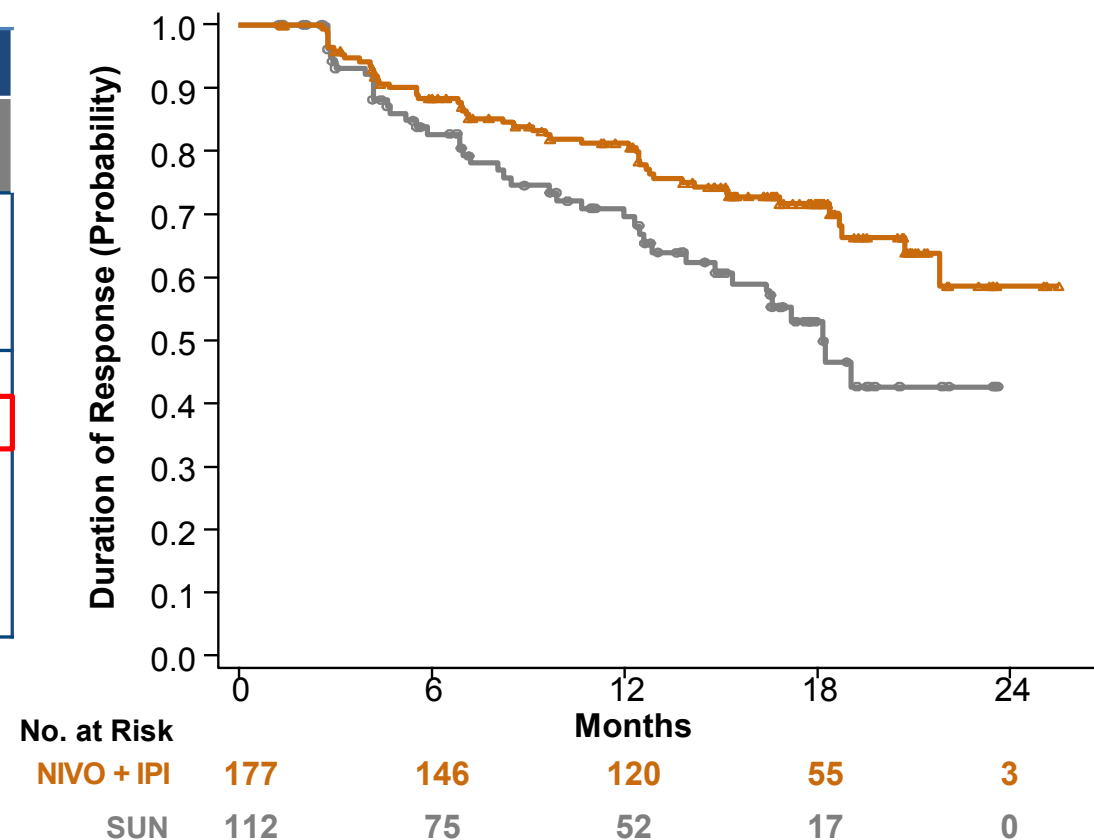
termedio e il 17% a rischio sfavorevole in ognuno dei due bracci di trattamento. Inoltre, circa un quarto della popolazione ITT aveva un'espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ . Negli 847 pazienti a rischio intermedio o sfavorevole, il 79% è stato classificato come a rischio intermedio (IMDC 1-2) e il 21% come a rischio sfavorevole (IMDC 3-6) in ciascun braccio; inoltre, circa un quarto dei pazienti in ciascun braccio aveva un'espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ .

Le sedi più comuni di metastasi erano il polmone (presenti circa nel 70% dei casi), i linfonodi (circa il 50%), il fegato (circa il 20%) e l'osso (circa il 20%).

## ORR and DOR: IMDC intermediate/poor risk

Outcome	N = 847	
	NIVO + IPI N = 425	SUN N = 422
<b>Confirmed ORR,<sup>a</sup> % (95% CI)</b>	<b>42 (37–47)</b>	<b>27 (22–31)</b>
	<i>P</i> < 0.0001	
<b>Confirmed BOR,<sup>a</sup> %</b>		
Complete response	<b>9<sup>b</sup></b>	<b>1<sup>b</sup></b>
Partial response	32	25
Stable disease	31	45
Progressive disease	20	17
Unable to determine/not reported	8	12

	Median duration of response, months (95% CI)	Patients with ongoing response, %
<b>NIVO + IPI</b>	<b>NR (21.8–NE)</b>	<b>72</b>
SUN	18.2 (14.8–NE)	63





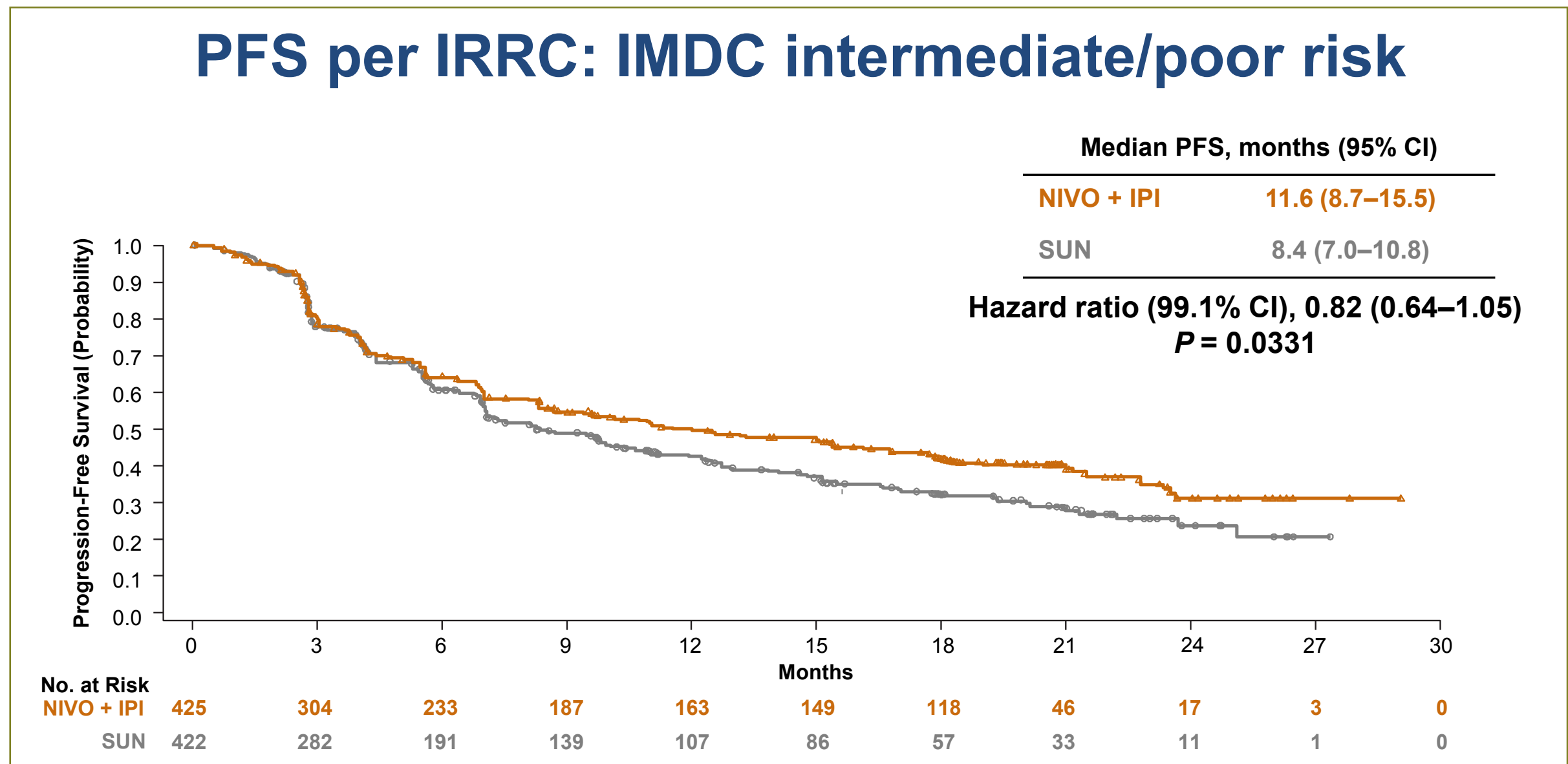
## Risposte superiori e più durature con l'immunoterapia

Nei pazienti a rischio intermedio o sfavorevole, l'ORR confermata è risultata pari al 42% nei pazienti assegnati a nivolumab più ipilimumab contro 27% in quelli assegnati a sunitinib ( $P < 0,0001$ ), mentre la risposta completa è stata rispettivamente del 9% contro 1% e la risposta parziale del 32% contro 25%. Inoltre, la durata mediana della risposta è risultata significativamente superiore con nivolumab più ipilimumab rispetto a sunitinib (non raggiunta contro 18,2 mesi) e al momento dell'analisi rispettivamente il 72% dei pazienti contro il 63% stava ancora rispondendo al trattamento.

Nella popolazione ITT, invece, l'ORR confermata è risultata rispettivamente del 39% contro 32% ( $P = 0,0191$ ).

## Guadagno di PFS nei pazienti a rischio intermedio o sfavorevole

Nel sottogruppo a rischio intermedio o sfavorevole la PFS è risultata di 11,6 mesi con la combinazione contro 8,4 mesi con sunitinib (HR 0,82; IC al 99,1% 0,64-1,05,  $P = 0,0331$ ), ma la differenza non ha raggiunto la soglia di significatività statistica predefinita di un valore di  $P$  pari a 0,009, richiesta dal protocollo.





Nella popolazione ITT, invece, la PFS mediana non è migliorata in modo significativo nel braccio trattato con nivolumab-ipilimumab rispetto al braccio trattato con sunitinib, un dato, questo, già annunciato da BMS prima del congresso ESMO (12,4 mesi contro 12,3 mesi; HR 0,98; IC al 99,1% 0,79-1,23; P = 0,8498).

Nei pazienti del sottogruppo a rischio intermedio o sfavorevole che avevano un'espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ , la PFS mediana è risultata significativamente più lunga con nivolumab-ipilimumab rispetto a sunitinib (22,9 mesi contro 5,9 mesi; HR, 0,48; P = 0,0003), mentre in quelli con espressione di PD-L1  $< 1\%$  non si è osservato alcun beneficio di PFS con la combinazione (HR 1,00; P = 0,9670).

### **Profilo di sicurezza e tollerabilità gestibile**

"Il profilo di sicurezza e tollerabilità di nivolumab e ipilimumab osservato nello studio CheckMate-214 è risultato gestibile, coerente con quello emerso in studi precedenti e simile nei diversi sottogruppi di pazienti" ha detto Escudier. "Con sunitinib si sono manifestati più eventi avversi correlati al trattamento di grado elevato e i pazienti hanno riferito un migliore controllo dei sintomi con nivolumab più ipilimumab rispetto al TKI" ha aggiunto l'oncologo.

I più comuni eventi avversi di grado 3/4 riscontrati nel gruppo trattato con l'immunoterapia sono stati la stanchezza (4%) e la diarrea (4%), mentre nel gruppo di confronto sono stati l'aumento della pressione arteriosa (16%), la stanchezza (9%) e l'eritrodisestesia palmo-plantare (9%).

I pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi sono stati il 22% nel gruppo trattato con la combinazione e il 12% nel gruppo sunitinib; inoltre si sono verificati sette decessi correlati al trattamento nel primo gruppo e quattro nel secondo.

### **Quadro non ancora definitivo**

Nel suo commento allo studio, la Schmidinger, ha detto che la qualità della risposta a nivolumab più ipilimumab "è evidenziata dalla percentuale di risposte complete, dalla durata della risposta e dal suo tradursi in un beneficio di sopravvivenza". Inoltre, ha sottolineato, sunitinib non era mai stato sconfitto prima in un confronto testa a testa nel setting del carcinoma a cellule renali avanzato o metastatico a cellule chiare.

Tuttavia, ha aggiunto l'esperta, anche se la combinazione nivolumab-ipilimumab potrebbe essere considerata un nuovo standard (non l'unico) come terapia di prima linea in questa popolazione di pazienti e avere un impatto notevole, questo non implica necessariamente che i TKI non avranno più alcun ruolo come standard di prima linea. "Il quadro completo non è ancora definitivo" ha affermato la Schmidinger. "Sunitinib non lo buttiamo dalla finestra. Ora abbiamo, per fortuna, diverse possibilità terapeutiche per questo setting. Quel che dobbiamo fare è scegliere il trattamento giusto per il paziente giusto" ha aggiunto Carteni.

Si potrà selezionare il trattamento migliore tra le diverse opzioni disponibili di prima linea quando si potrà caratterizzare in modo completo la biologia del singolo tumore di ciascun paziente, ha detto l'oncologa.





Sulla base dei risultati dell'analisi esplorativa in funzione dell'espressione di PD-L1, ha osservato la professoressa, la combinazione nivolumab-ipilimumab, per esempio, potrebbe essere la scelta migliore nei pazienti a rischio favorevole solo se con espressione di PD-L1  $\geq 1\%$  (in caso contrario sunitinib si è dimostrato superiore); tuttavia, considerando che la maggior parte dei partecipanti dello studio CheckMate 214 era PD-L1-negativo, il ruolo di PD-L1 come marker predittivo resta poco chiaro.

### Allo studio diverse combinazioni

Inoltre, ha aggiunto la specialista, i pazienti con metastasi ossee potrebbero beneficiare maggiormente di cabozantinib, di cui pure al congresso ESMO sono stati presentati risultati molto interessanti dello studio CABOSUN, dal momento che questo farmaco è attivo a livello del microambiente osseo.

La professoressa ha anche anticipato che sono già in corso studi di fase III in cui si stanno studiando diverse combinazioni di TKI e immunoterapia (per esempio lenvatinib più pembrolizumab), alcune delle quali potranno con buona probabilità diventare nuove opzioni standard, e che ci sono già dati incoraggianti su combinazioni tra immunoterapia e inibitori del VEGF (per esempio atezolizumab e bevacizumab).

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

B. Escudier, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. ESMO 2017; abstract

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440

# Ca renale metastatico, cabozantinib efficace nei pazienti già trattati con l'immunoterapia

L'inibitore delle proteine VEGFR -2, MET e AXL cabozantinib sembra essere molto attivo nei pazienti con carcinoma renale metastatico già trattati con l'immunoterapia, indipendentemente dal numero di trattamenti precedenti e dal gruppo di rischio IMDC. È questa la conclusione di uno studio retrospettivo monocentrico condotto da ricercatori dell'Institut Gustave Roussy di Villejuif (Parigi), presentato all'ultimo congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Madrid.

La sequenza ottimale di trattamento per i pazienti affetti da carcinoma renale metastatico ad oggi non è chiara, anche se gli inibitori del checkpoint immunitario PD-1/PD-L1 stanno diven-

tando uno standard of care in seconda e terza linea.

In particolare, ci sono pochi dati sull'efficacia dei farmaci anti-angiogenici somministrati dopo gli inibitori dei checkpoint immunitari, specialmente per quanto riguarda cabozantinib, che è stato approvato solo di recente per il trattamento del carcinoma renale metastatico.

Per saperne di più, il team francese ha analizzato l'efficacia di cabozantinib in un gruppo di pazienti con carcinoma renale metastatico trattati in precedenza con inibitori di PD-1 o PD-L1 presso l'Institut Gustave Roussy.

Baseline characteristics of patients		
Baseline characteristics at time of cabozantinib		no.(%)
Age-yr	Median	59
	Range	44-74
IMDC risk group-no.(%)	Good	0
	Intermediate	13 (72)
	Poor	5 (28)
Number of prior lines of systemic therapy-no.(%) (including PD-1/PD-L1 inhibition)	0-2	0
	3	5 (27)
	> 3	13 (73)

“I dati presentati qui a Madrid sono il frutto dell'esperienza iniziale con cabozantinib effettuata nel nostro centro” ha spiegato ai nostri microfoni la prima autrice del lavoro, **Lisa Derosa**. “Abbiamo fatto un'analisi retrospettiva osservando tutti i pazienti trattati con gli inibitori dei checkpoint immunitari, nei quali abbiamo valutato con quali farmaci erano stati trattati come terapia successiva e quali risultati avevano ottenuto, focalizzandoci in particolare su cabozantinib”. Gli outcome valutati sono stati il tempo al falli-



mento del trattamento (TTF), la percentuale di risposta obiettiva (ORR) e la sopravvivenza globale (OS).

La Derosa e i colleghi hanno analizzato 127 pazienti trattati in precedenza con inibitori dei checkpoint immunitari, di cui 107 trattati con nivolumab; di questi pazienti, 44 (il 35%) erano ancora in trattamento con l'immunoterapia al momento dell'analisi, cinque lo avevano interrotto a causa di tossicità e avevano una malattia stabile e 78, invece, sono progrediti. Dei 78 pazienti in progressione, 22 (il 28%) non sono stati assegnati a nessun'altra terapia, mentre 56 (il 72%) sono stati sottoposti a qualche altro trattamento: 18 (il 32%) hanno ricevuto cabozantinib, 25 (il 44%) axitinib e i rimanenti 13 (il 24%) altri farmaci, che comprendevano sunitinib, everolimus, pazopanib, tivozanib e sorafenib.

“I pazienti assegnati a cabozantinib sono stati trattati con l'inibitore in terza linea (nel 27% dei casi) o in linee successive; inoltre, erano soggetti a rischio IMDC intermedio (nel 72% dei casi) o sfavorevole e si trattava quindi di un gruppo molto selezionato di pazienti, con malattia aggressiva” ha sottolineato Derosa.

“Nel gruppo trattato con cabozantinib, i dati non sono ancora maturi, perché soltanto 5 pazienti su 18 hanno mostrato una progressione della malattia e soltanto 2 su 18 sono deceduti. Quindi, la mediana di TTF non è ancora stata raggiunta e così pure la mediana di OS, però l'ORR è risultata del 41% e questa è una percentuale molto alta” ha riferito la dottoressa.

In particolare, nessun paziente ha avuto come miglior risposta una progressione della malattia, il 41% ha ottenuto una

### Treatment outcomes of the first subsequent therapy post ICI

	Total no.	Time to treatment failure		Overall survival		Investigator-assessed best response*		
		no. of failure (%)	Median (range), months	no. of failure (%)	Median (range), months	Partial response (PR) no.(%)	Stable disease (SD) no.(%)	Progressive disease (PD) no.(%)
All	56	34 (61)	9.44 (0.5-25.5)	22 (39)	17.50 (2.4-33.8)	16 (30)	32 (60)	5 (10)
By treatment agent								
Cabozantinib	18	5 (28)	NR (0.9-10.1+)	2 (11)	NR (3.4-10.1+)	7 (41)	10 (59)	0
Axitinib	25	19 (76)	9.7 (1.5-25.5)	14 (56)	17.5 (2.4-33.8+)	9 (37)	11 (46)	4 (17)
Other	13	10 (77)	7.1 (0.5-20.6)	6 (46)	12.3 (4.6-21.0+)	0	11 (92)	1 (8)

\* Evaluated in 53 out of 56 patients (3 patients discontinued for toxicity, one in each group)

risposta parziale e il 59% ha mostrato una stabilizzazione della malattia.

“Se vogliamo comparare questi dati con quelli ottenuti con la strategia che per ora siamo abituati a utilizzare di più, cioè axitinib, con quest’ultimo farmaco l’ORR è risultata simile, ma comunque più bassa, 37%, e in più il 17% dei pazienti ha mostrato una progressione della malattia come miglior risposta” ha fatto notare l’autrice.

Inoltre, ha aggiunto la Derosa, “cabozantinib somministrato dopo gli inibitori dei checkpoint immunitari si è dimostrato ben tollerato e non ha mostrato grosse tossicità in più rispetto a quelle che siamo abituati a osservare utilizzando il farmaco in linee precedenti di trattamento”. La percentuale di pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento a causa degli eventi avversi è risultata dell’11%.

“Nella nostra esperienza, quindi, cabozantinib si è dimostrato molto attivo nonostante il numero di precedenti linee fatte dai pazienti e nonostante si trattasse di soggetti con prognosi sfavorevole. Tuttavia, i dati sono ancora immaturi e serve un follow-up più lungo per convalidare questi primi incoraggianti risultati” ha concluso la ricercatrice.

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

L. Derosa, et al. Efficacy of cabozantinib (C) after PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): the Gustave Roussy experience. ESMO 2017; abstract 876P.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v295-v329. 10.1093/annonc/mdx371





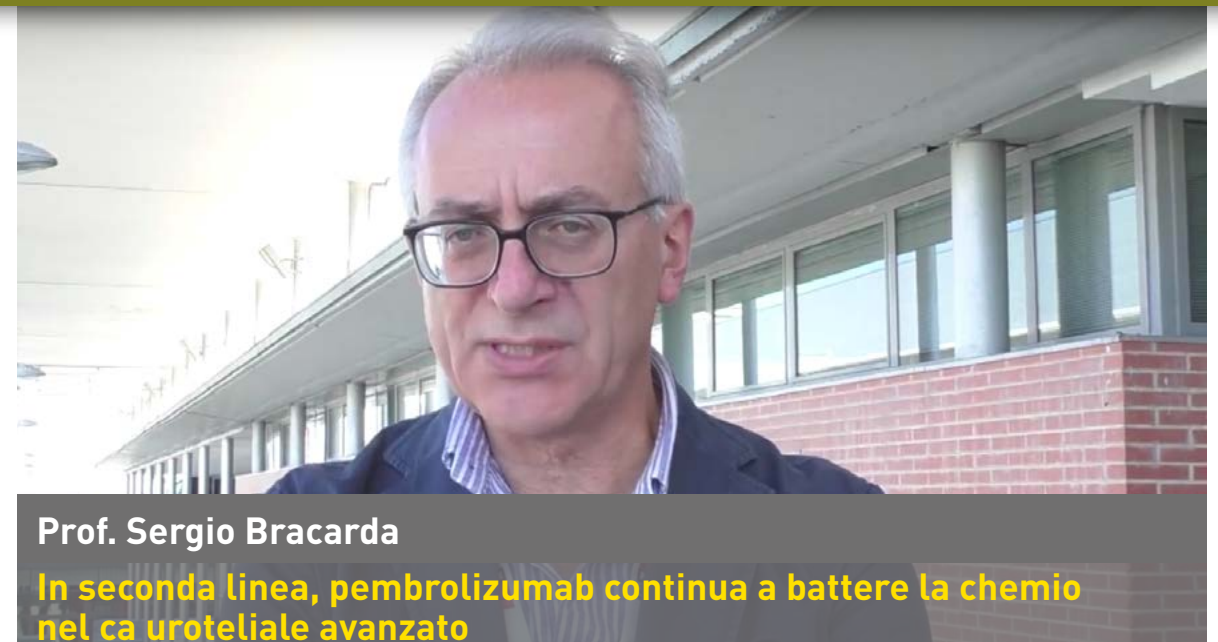
# Ca uroteliale avanzato, con pembrolizumab in seconda linea rischio di decesso meno 30% rispetto alla chemio

Il farmaco immunoterapico anti-PD-1 pembrolizumab continua a prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioterapia nei pazienti con carcinoma uroteliale avanzato, in progressione dopo una o due linee precedenti di chemioterapia a base di platino. La conferma arriva dai risultati maturi dello studio **KEYNOTE-045**, presentati al recente congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Madrid.

Il trial è stato interrotto in anticipo quando un'analisi ad interim, dopo un follow-up mediano di 14,1 mesi, ha dimostrato la chiara superiorità di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia nel migliorare l'OS e i risultati sono stati pubblicati quest'anno sul New England Journal of Medicine.

Proprio sulla base di questo studio, ai primi di settembre la European Medicines Agency ha approvato pembrolizumab in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico progredito durante o dopo una chemioterapia contenente platino. Pochi giorni dopo, al congresso europeo, **Ronald de Wit**, dell'Erasmus University Medical Center di Rotterdam, ha presentato i risultati maturi del trial, con un follow-up di quasi 2 anni: dati che confermano e rafforzano ulteriormente il vantaggio dell'anti-PD-1 rispetto alla chemioterapia nel setting analizzato.

"Sono dati impressionanti nel contesto del carcinoma uroteliale, che una volta arrivato in fase metastatica è altamente letale" ha affermato l'autore.



Prof. Sergio Bracarda

In seconda linea, pembrolizumab continua a battere la chemio nel ca uroteliale avanzato

 **GUARDA IL VIDEO**

"Pembrolizumab è il primo agente a migliorare la sopravvivenza rispetto alla chemioterapia nel setting della seconda linea. Non tutti i pazienti beneficiano dell'inibizione del checkpoint, ma una percentuale notevole di coloro che rispondono ha risposte molto durevoli, ben oltre l'anno " ha osservato de Wit.

**Rischio di decesso ridotto del 30% con pembrolizumab**

KEYNOTE-045 è uno studio di fase III, randomizzato e in aperto che ha coinvolto 542 pazienti con un carcinoma della pelvi renale, dell'uretere, della vescica o dell'uretra recidivato o progredito dopo la chemioterapia a base di platino. I partecipanti sono sta-

ti assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con pembrolizumab o una chemioterapia scelta dallo sperimentatore fra paclitaxel, docetaxel o vinflunina.

una riduzione del 30% del rischio di decesso nei pazienti trattati con l'immunoterapia.

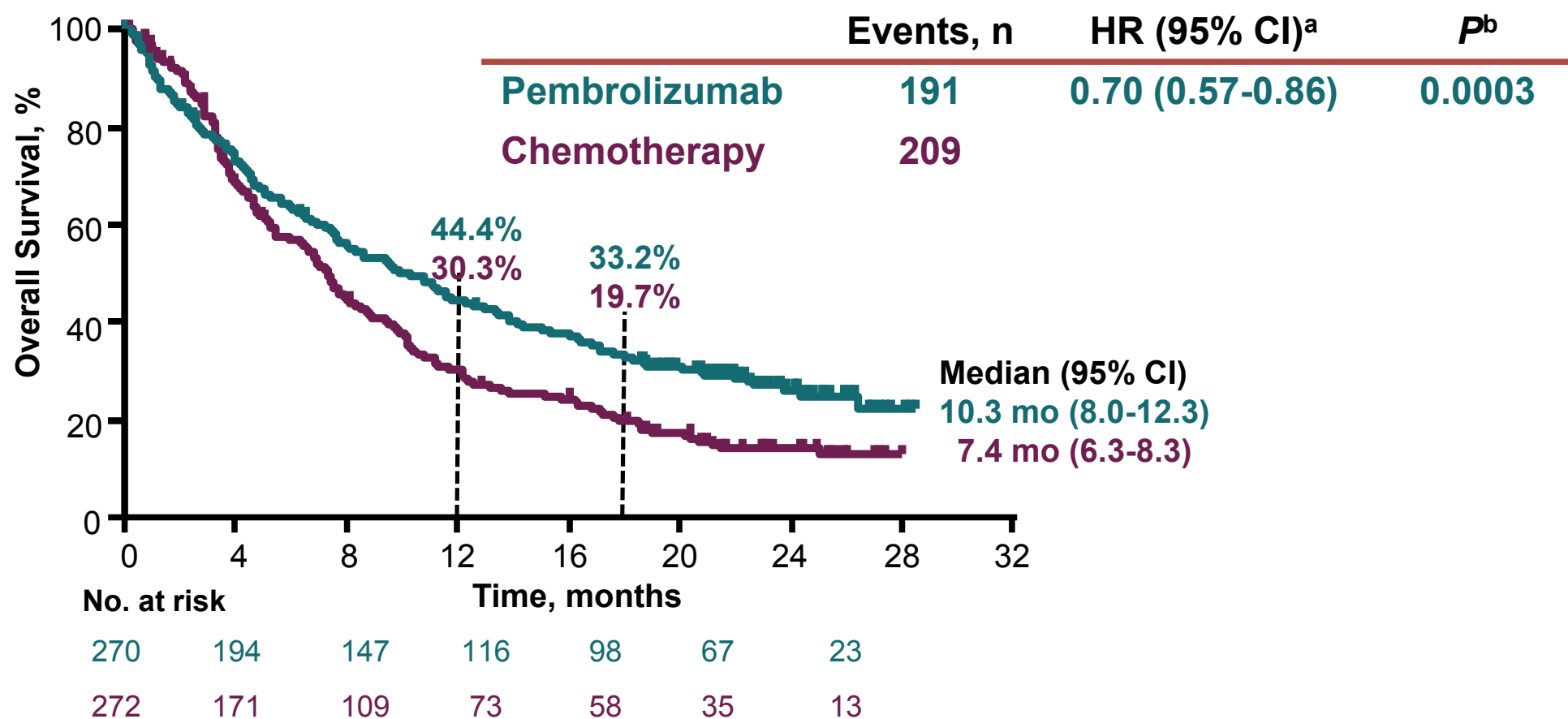
I risultati ottenuti dopo 22,5 mesi di follow-up mostrano un vantaggio di OS di circa 3 mesi nel gruppo trattato con pembrolizumab rispetto al gruppo trattato con la chemioterapia: 10,3 mesi contro 7,4 mesi, con un ulteriore miglioramento dell'hazard ratio (HR), passato da 0,73 a 0,70 (P = 0,0003) e corrispondente a

Il vantaggio significativo dell'anti-PD-1 in termini di miglioramento dell'OS si è osservato a prescindere dal livello di espressione di PD-L1 (misurata con il combined positive score); infatti, nei pazienti con CPS  $\geq 10\%$  l'OS mediana è risultata di 8,9 mesi nel braccio trattato con pembrolizumab contro 5,2 mesi in quello trattato con la chemioterapia (HR

# KEYNOTE-045

## Overall Survival – updated analysis

de Wit et al., LBA37\_PR, Mature Results from KEYNOTE-045 Trial.



Data cutoff: May 19, 2017.

<sup>a</sup>Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG performance status (0/1 vs 2), liver metastases (yes vs no), hemoglobin (<10 vs  $\geq 10$  g/dL), and time from completion of chemotherapy (<3 vs  $\geq 3$  mo).

<sup>b</sup>One-sided P value based on stratified log-rank test.



0,58; P = 0,003). Inoltre, l'OS a 18 mesi è risultata rispettivamente del 33,2% contro 19,7%.

Da sottolineare che l'OS è risultata superiore con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia indipendentemente dall'età, dalla presenza o meno di metastasi epatiche, dai livelli di emoglobina, dalla presenza o meno di malattia viscerale e dal tipo di chemioterapia.

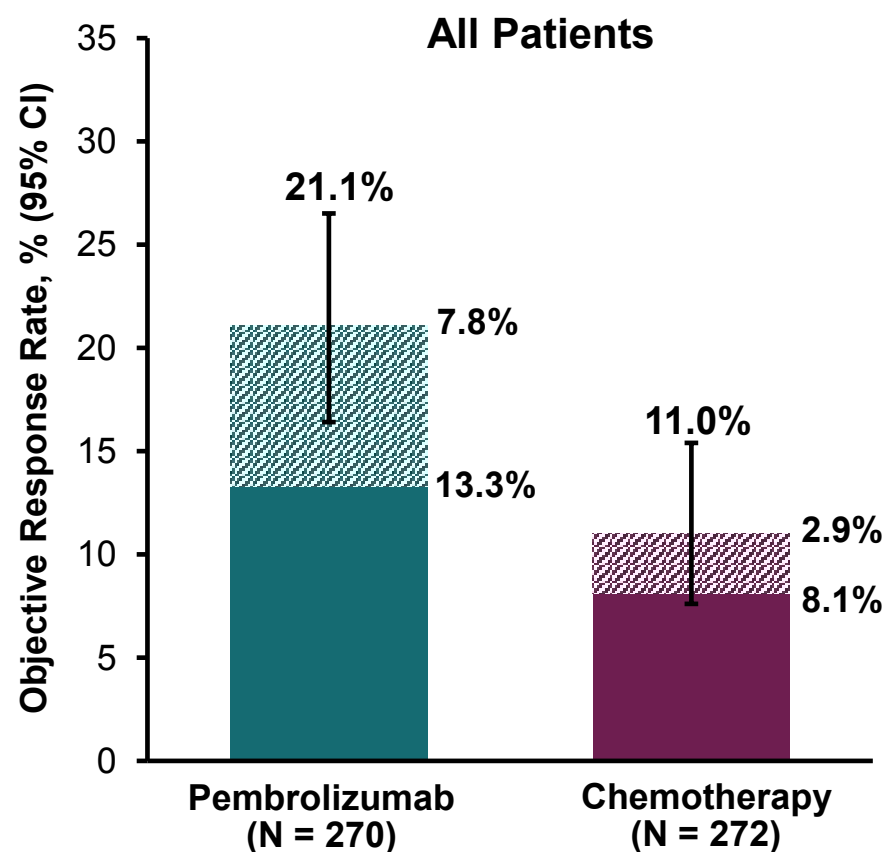
"Alcuni pazienti beneficiano anche della chemioterapia di seconda linea, ma queste risposte tendono ad essere di breve durata e la tossicità in genere impedisce un trattamento prolungato, mentre pembrolizumab è ben tollerato", ha detto Wit.

## Percentuale di risposta raddoppiata e profilo di tollerabilità migliore

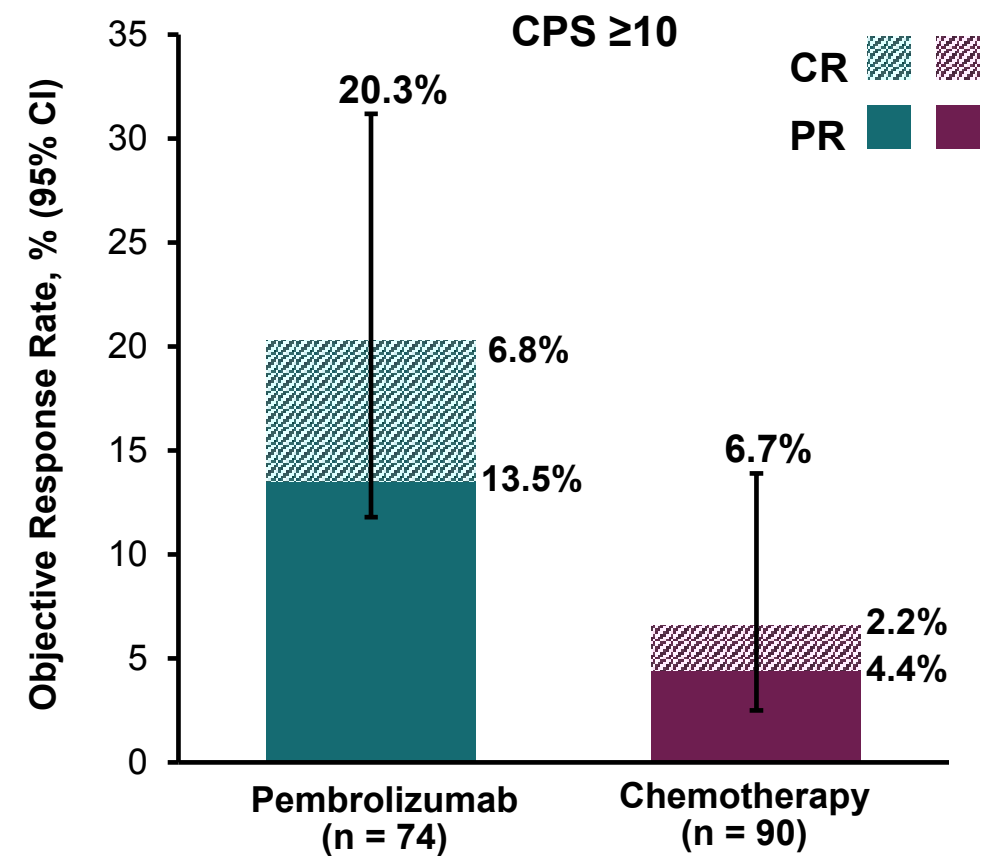
La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana non è risultata significativamente diversa nei due bracci (2,1 mesi con pembrolizumab contro 3,3 con la chemioterapia; HR 0,96; P = 0,32).

Invece, pembrolizumab ha quasi raddoppiato la percentuale di risposta obiettiva (ORR), che è risultata del 21,1% nel gruppo trattato con l'immunoterapico contro 11% con la chemioterapia. Inoltre, le risposte ottenute con pembrolizumab sono risultate più durature rispetto a quelle ottenute con la chemioterapia: la durata mediana della risposta di risposta non è stata raggiunta nel braccio pembro-

## KEYNOTE-045 Objective Response Rate



de Wit et al., LBA37\_PR, Mature Results from KEYNOTE-045 Trial.



CPS, PD-L1 combined positive score

Data cutoff: May 19, 2017.

lizumab (range: da 1,6 a 24,6 mesi) ed è risultata di 4,4 mesi (range: da 1,4 a 24,0 + mesi) in quello trattato con la chemioterapia.

“Pembrolizumab continua a mostrare un profilo di tollerabilità a lungo migliore rispetto alla chemioterapia e prolungando il follow-up non sono emersi nuovi segnali relativi alla sicurezza a carico dell’anti-PD-1” ha riferito de Wit, ricordando anche alla platea che pure i dati di qualità di vita, già presentati prima del congresso, sono risultati migliori nel braccio pembrolizumab.

Gli eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado hanno avuto un’incidenza del 62% con pembrolizumab contro 90,6% con la chemioterapia, mentre l’incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento di grado  $\geq 3$  è risultata rispettivamente del 16,5% contro 50,2%. Inoltre, i pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento a causa degli eventi avversi sono stati il 7,1% contro 12,5%.

“Nel complesso, la sopravvivenza superiore, il profilo di eventi avversi migliore e la migliore qualità di vita rendono pembrolizumab un nuovo standard di cura nel trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale” ha concluso de Wit.

## Il commento degli esperti

“Questi risultati aggiornati di KEYNOTE-045 sono importanti poiché confermano il beneficio di OS offerto da pembrolizumab rispetto alla chemioterapia nei pazienti già trattati con platino. Il dato è particolarmente rilevante in quanto la PFS nel gruppo trattato con pembrolizumab non è risultata superiore a quella del gruppo trattato con la chemioterapia. Dal momento che la PFS non sembra essere un buon endpoint surrogato per pembrolizumab, osservare un beneficio di OS confermato e robusto, come quello registrato in quest’analisi aggiornata, diventa sempre più importante. La robustezza di tale beneficio è confermata anche dall’ulteriore miglioramento dell’HR rispetto alla prima presentazione dei dati dello scorso anno” ha commentato Maria De Santis, dell’Università di Warwick e del Queen Elizabeth Hospital Cancer Center di Birmingham, invitata a discutere lo studio.

L’esperta ha sottolineato che tra i vantaggi dell’immunoterapia con pembrolizumab ci sono anche “una durata della risposta superiore nel 20% dei pazienti che rispondono e un profilo di sicurezza favorevole, con un tasso inferiore di effetti collaterali gravi rispetto alla chemioterapia. Meno pazienti in trattamento con pembrolizumab hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di effetti collaterali rispetto a quelli sulla chemioterapia e gli effetti collaterali gravi immunomediati sono stati rari. Questo dato è di particolare importanza perché i pazienti con tumore uroteliale sono di solito anziani con molteplici comorbidità”.

“Questi dati confermano l’efficacia degli inibitori dei checkpoint immunitari nel trattamento dei tumori uroteliali, associando al vantaggio in sopravvivenza anche una buona tollerabilità, particolarmente rilevante in una popolazione spesso caratterizzata da età elevata e/o altre patologie anche importanti” ha aggiunto Sergio Bracarda, Direttore dell’Oncologia Medica di Arezzo e del Dipartimento Oncologico dell’Azienda USL Toscana SUDDEST.

“Sarà molto importante continuare a verificare l’andamento nel tempo di questi dati per cercare di capire quanti dei casi trattati potranno aspirare a una cronicizzazione di malattia. La buona tollerabilità osservata, inoltre, è una buona premessa per poter eventualmente combinare pembrolizumab con altri farmaci in questo setting” ha concluso l’esperto italiano.

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

R. de Wit, et al. Pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer (UC): mature results from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. ESO 2017; abstract LBA37\_PR.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440



# Ca uroteliale, aggiunta di ramucirumab alla chemio prolunga, ma di poco, la sopravvivenza libera da progressione



Prof. Daniel P. Petrylak

In 2<sup>a</sup> linea, aggiunta di ramucirumab a chemio ritarda la progressione nel ca uroteliale avanzato

## GUARDA IL VIDEO

L'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-VEGFR-2 ramucirumab alla chemioterapia con docetaxel ha migliorato in modo significativo, ma di poco, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con carcinoma uroteliale avanzato o metastatico progrediti nonostante una chemio precedente a base di platino. È questo il risultato principale dello studio multicentrico internazionale di fase III **RANGE**, presentato al congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Madrid, e pubblicato in contemporanea su The Lancet.

L'aggiunta di ramucirumab alla chemio ha migliorato di 1,31 mesi la PFS e ha quasi raddoppiato la percentuale di risposta obiettiva (ORR).

"RANGE è il primo studio di fase III a dimostrare un vantaggio di PFS rispetto alla sola chemioterapia nel carcinoma uroteliale avanzato o metastatico refrattario al platino" ha affermato il primo firmatario dello studio, **Daniel P. Petrylak**, dello Yale Cancer Center di New Haven, Connecticut. Inoltre, ha sottolineato il professore, la combinazione di ramucirumab e docetaxel non ha portato una tossicità additiva significativa né compromesso la qualità della vita rispetto al placebo e docetaxel.

Pertanto, ha affermato l'autore "la combinazione dei due farmaci rappresenta una nuova opzione di trattamento per questa popolazione di pazienti, difficile da trattare".



## I presupposti dello studio

Lo standard di cura per i pazienti con un tumore uroteliale metastatico è rappresentato al momento dalla chemioterapia, ma "purtroppo le sopravvivenze durature non sono comuni: solo il 5% circa dei pazienti può sopravvivere a 5 anni con la chemioterapia sistemica. Pertanto, servono opzioni efficaci di trattamento di seconda linea " ha spiegato l'autore. "La stessa chemioterapia è un trattamento di seconda linea e generalmente dà una sopravvivenza mediana di circa 7 mesi".

Negli ultimi 18 mesi, sono stati approvati diversi inibitori del checkpoint immunitario PD-1/PD-L1 (cinque negli Usa, tre in Europa) per il trattamento del carcinoma uroteliale avanzato o metastatico refrattario al platino, ma per coloro che progrediscono o che non sono idonei ad assumere questi farmaci, le opzioni residue disponibili sono limitate.

Inoltre, le percentuali di risposta all'immunoterapia vanno dal 15% al 21% e per molti pazienti la risposta migliore è la progressione della malattia.

In un recente studio di fase II, l'aggiunta di ramucirumab a docetaxel come trattamento di seconda linea ha quasi raddoppiato la PFS rispetto al solo docetaxel in pazienti con tumore uroteliale avanzato o metastatico refrattario al platino; per confermare questi risultati, Petrylak e gli altri autori hanno effettuato lo studio di fase III RANGE, presentato a Madrid.

## Lo studio RANGE

RANGE, realizzato in 124 centri di 23 Paesi, è un trial randomizzato, controllato e in doppio cieco che ha coinvolto 530 pazienti con tumore uroteliale localmente avanzato o metastatico, non resecabile, andati in progressione entro 14 mesi dalla chemioterapia precedente di prima linea a base di platino (cisplatino o un regime a base di carboplatino). Inoltre, i pazienti potevano aver fatto in precedenza una terapia con un inibitore di un

checkpoint immunitario (il 7% nel braccio sperimentale e il 10% in quello di controllo).

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con ramucirumab (10 mg/kg) più docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) oppure un placebo più docetaxel.

La maggior parte dei pazienti arruolati aveva una prognosi sfavorevole: il 61% aveva almeno due fattori di rischio prognostici avversi al basale, "quindi si trattava di un gruppo di pazienti difficili da trattare "ha sottolineato Petrylak.

## Miglioramento significativo, ma modesto, della PFS

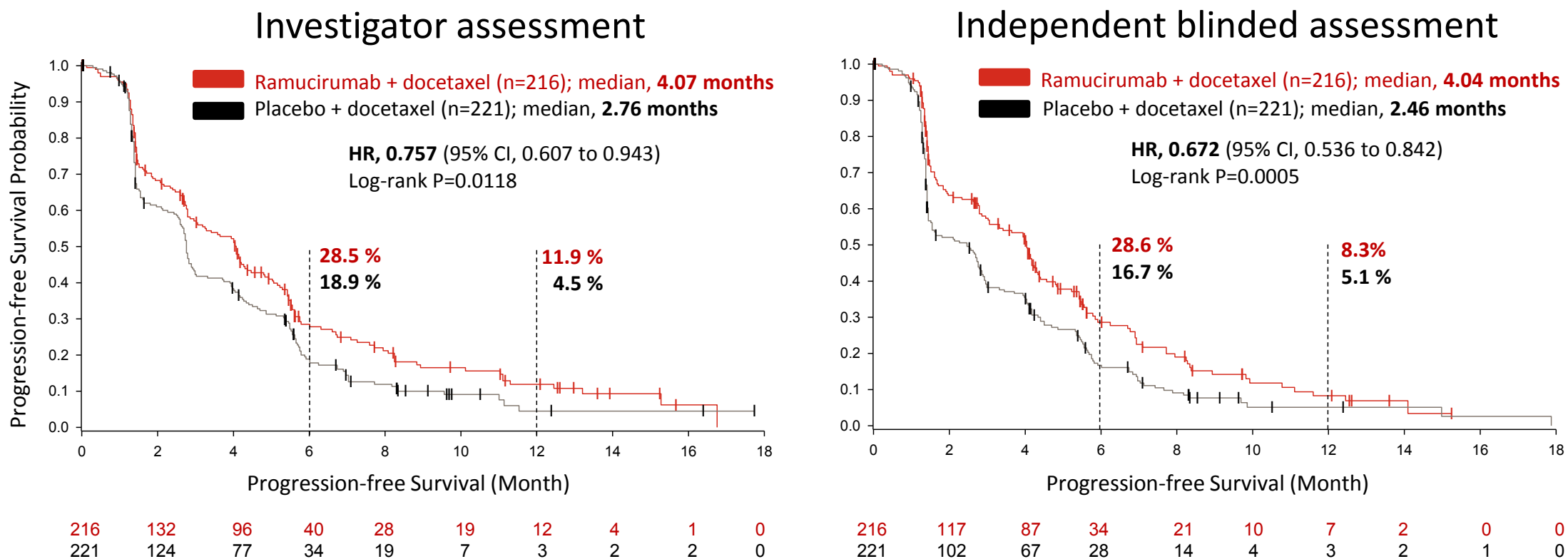
Il follow-up mediano nella popolazione intent-to-treat è stato di 5 mesi. La PFS valutata dagli sperimentatori, che era l'endpoint primario dello studio, è risultata significativamente maggiore nel braccio trattato con ramucirumab più docetaxel rispetto a quello trattato con un placebo più docetaxel: 4,07 mesi contro 2,76 mesi (HR 0,757; P = 0,018). I risultati sono apparsi leggermente più favorevoli in un'analisi centralizzata dei dati in cieco, con una PFS di 4,04 mesi nel braccio trattato con la combinazione contro 2,46 mesi nel braccio trattato con il solo docetaxel (HR 0,672; P = 0,0005).

Inoltre, nell'analisi degli sperimentatori, dopo 12 mesi dall'inizio dello studio l'11,9% dei pazienti del gruppo trattato con ramucirumab non mostrava segni di progressione contro il 4,5% dei controlli, mentre nell'analisi centralizzata in cieco le percentuali corrispondenti sono state rispettivamente dell'8,3% e 5,1%, di nuovo a favore della combinazione con ramucirumab.

I risultati di PFS sono risultati coerenti in una serie di sottogruppi di pazienti, ha riferito Petrylak.

In più, si è osservato quasi un raddoppio dell'ORR con ramucirumab più docetaxel rispetto al solo docetaxel (24,5% contro 14%)

# Progression-free Survival



Median follow-up duration in the full ITT population was 5.0 months (interquartile range [IQR], 2.3–8.9)

e un aumento di tre volte della percentuale di risposte complete (4,2% contro 1,4%).

Invece, ha detto l'autore, i dati di sopravvivenza globale (OS) non sono ancora maturi.

## Sicurezza gestibile e qualità di vita invariata

Nonostante l'aggiunta di un secondo farmaco alla chemioterapia, ha sottolineato Petrylak, non si è osservato alcun peggioramento nei punteggi di qualità della vita, misurata mediante due questionari validati (EORTC QLQ-C30 Global Quality of Life o l'EQ-5D-5L Index), e le tossicità sono risultate simili nei due gruppi.

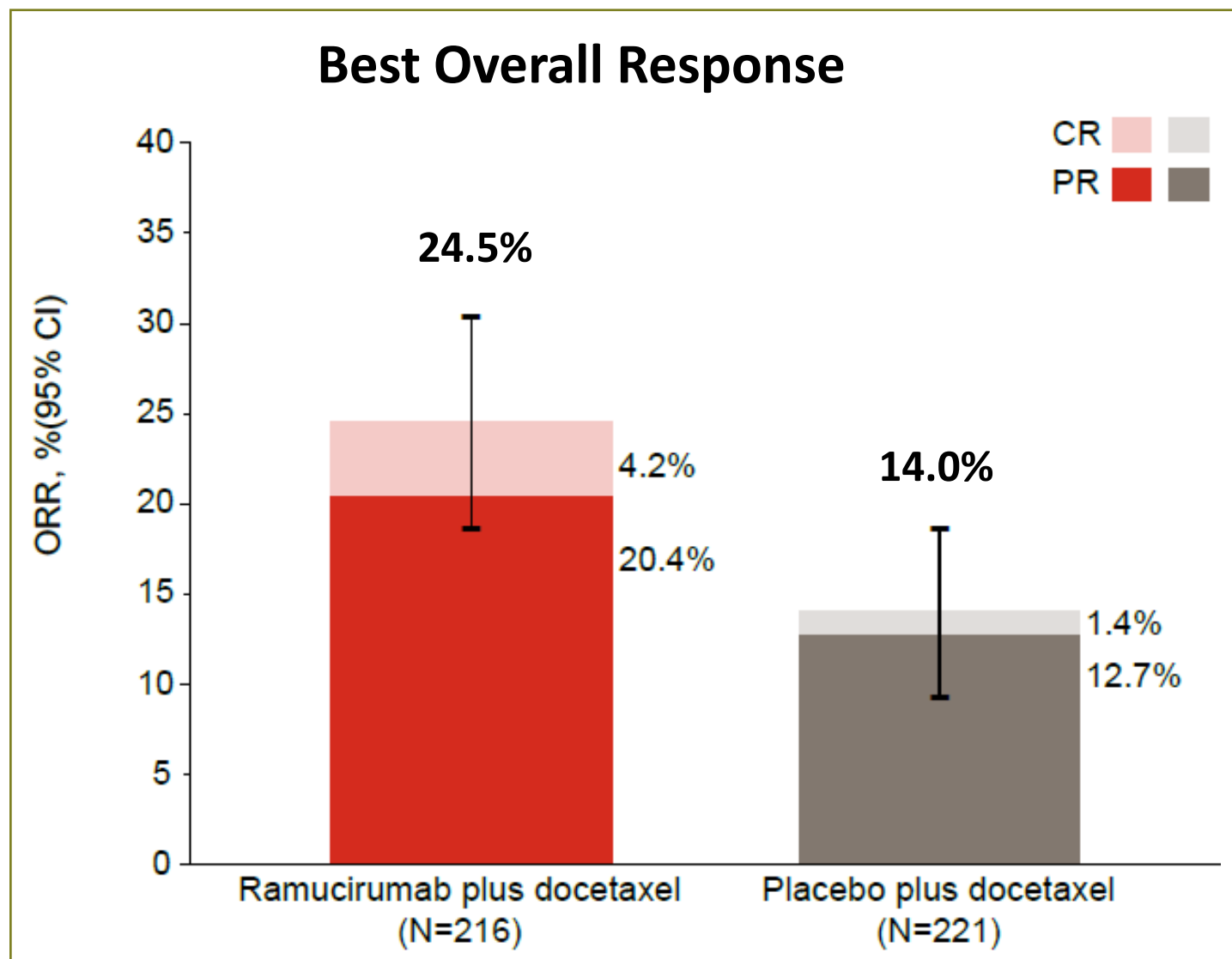
L'anemia è stata addirittura leggermente meno frequente nel braccio trattato con ramucirumab rispetto al braccio di controllo (16% contro 24%), compresa quella di grado  $\geq 3$  (3% contro 11%).

I pazienti che hanno interrotto il trattamento, principalmente a causa della progressione della malattia, sono stati 209 nel braccio ramucirumab più docetaxel e 229 nel braccio placebo più docetaxel, mentre rispettivamente 49 e 36 pazienti sono ancora in trattamento.

Sulla base di questi risultati, ha concluso Petrylak, "la combinazione ramucirumab/docetaxel potrebbe diventare un trattamento standard nei pazienti con tumore uroteliale avanzato o







Cathomas, del Kantonsspital Graubünden di Chur, in Svizzera.

"È essenziale capire se il miglioramento della PFS si tradurrà in un vantaggio di OS, anche perché altri studi, in cui si era valutata una combinazione di chemioterapia con inibitori dell'angiogenesi in diversi tipi di tumore, hanno mostrato che spesso un vantaggio modesto di PFS non si traduce in un aumento dell'OS" ha continuato l'oncologo.

Perciò, ha affermato Cathomas, "con questi soli risultati è troppo presto per cambiare la terapia standard di seconda linea, rappresentata dagli inibitori dei checkpoint immunitari. Il miglioramento delle percentuali di risposta dimostra, tuttavia, che ramucirumab ha un impatto sulla malattia, per cui, in futuro, l'inibizione dell'angiogenesi potrebbe entrare a far parte dell'armamentario terapeutico per il carcinoma uroteliale".

Yohann Loriot, dell'Institut Gustave Roussy di Villejuif (Parigi), invitato a discutere lo studio, ha osservato che l'ORR ottenuta nello studio RANGE è la migliore finora riportata in uno studio su pazienti non selezionati e che in questa popolazione di pazienti complessi e fragili la sicurezza è apparsa gestibile.

metastatico refrattario al platino progrediti nonostante il trattamento con gli inibitori dei checkpoint immunitari o non trattabili con questi agenti".

### Gli esperti sono cauti

I primi commenti degli esperti, tuttavia, sono apparsi improntati a una certa cautela.

"RANGE è il primo trial che dimostra un vantaggio in PFS rispetto alla sola chemioterapia in pazienti con carcinoma uroteliale platino-refrattario. Tuttavia, l'entità del beneficio, sebbene statisticamente significativa, è di soli 1,3 mesi e ci si chiede questo dato se sia clinicamente rilevante" ha osservato Richard

servato che l'ORR ottenuta nello studio RANGE è la migliore finora riportata in uno studio su pazienti non selezionati e che in questa popolazione di pazienti complessi e fragili la sicurezza è apparsa gestibile.

"Ramucirumab è forse l'inibitore dell'angiogenesi migliore mai studiato nel carcinoma uroteliale" ha detto l'esperto. Tuttavia, ha aggiunto, "il beneficio di PFS è piuttosto modesto e non abbiamo ancora i dati di OS, né dati sui biomarker".

### Diversi quesiti a cui rispondere

Quale spazio ci sarà, dunque, per ramucirumab nel trattamento del carcinoma uroteliale? Secondo l'oncologo, la combinazio-





ne ramucirumab più docetaxel potrebbe essere un'opzione di trattamento da utilizzare dopo un inibitore dei checkpoint immunitari, visto che oggi come oggi molti pazienti non vengono sottoposti ad alcun trattamento successivo dopo il fallimento dell'immunoterapia.

L'esperto ha poi osservato che i criteri di inclusione dello studio RANGE erano piuttosto restrittivi: i partecipanti non potevano avere metastasi cerebrali, né aver avuto di recente un evento cardiovascolare o tromboembolico e dovevano avere un performance status ECOG di 0-1 per poter essere arruolati. Criteri così restrittivi, ha detto, portano a chiedersi se ramucirumab sia attivo e ben tollerato nei pazienti non selezionati che l'oncologo incontra nella sua pratica quotidiana.

In ogni caso, ci sono ancora diversi altri quesiti a cui la ricerca dovrà dare risposta per definire con esattezza il possibile ruolo di ramucirumab nel trattamento del carcinoma uroteliale, non ultimo se docetaxel sia il miglior partner possibile da combinare con questo farmaco.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

*D. Petrylak, et al. RANGE: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of docetaxel (DOC) with or without ramucirumab (RAM) in platinum-refractory advanced or metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2017; abstract LBA4\_PR.*

*Annals of Oncology (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440.*

*D.P Petrylak, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32365-6.*

[Leggi](#)



# Ca alla prostata metastatico, aggiunta di abiraterone alla terapia ormonale migliora la qualità di vita

Nei pazienti con un tumore alla prostata metastatico ad alto rischio, naïve alla castrazione, l'aggiunta di abiraterone acetato più prednisone (AAP) al trattamento standard, cioè la terapia di deprivazione androgenica (ADT), migliora in modo significativo la qualità di vita legata alla salute e ritarda l'aumento dell'intensità del dolore e della fatigue, l'interferenza di questi con le attività quotidiane e il declino funzionale. Lo dimostrano nuovi risultati dello studio internazionale di fase III LATITUDE, presentati a Madrid, in una sessione orale, all'ultimo congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

“Assieme ai benefici in termini di sopravvivenza e di progressione della malattia, i nuovi dati dello studio **LATITUDE** suggeriscono che abiraterone acetato e prednisone, in combinazione con l'ADT, possono essere un'opzione efficace di trattamento nei pazienti con malattia metastatica all'esordio” ha affermato l'autore principale dello studio Kim N. Chi, della BC Cancer Agency di Vancouver, in Canada.

“Questi risultati si aggiungono a quelli presentati lo scorso giugno all'ultimo congresso ASCO e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine, che hanno evidenziato nei pazienti trattati con abiraterone acetato e prednisone in aggiunta all'ADT un miglioramento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione radiografica” ha proseguito l'oncologo.

“Oggi abbiamo la possibilità di modificare radicalmente la pratica clinica nel trattamento del carcinoma prostatico di nuova diagnosi metastatico, ormono-sensibile e ad alto rischio” ha aggiunto



Prof. Gaetano Facchini

Meno dolore e migliore qualità di vita con abiraterone più ADT nel ca prostatico metastatico

 **GUARDA IL VIDEO**

**Gaetano Facchini**, co-autore dello studio e oncologo dell'Istituto Nazionale Tumori “Fondazione G. Pascale” IRCCS di Napoli.

“Gli endpoint di efficacia e tollerabilità che rappresentano obiettivi fondamentali di noi oncologi, ma soprattutto dei nostri pazienti, sono stati raggiunti e mi auguro che gli enti regolatori ci consentano quanto prima di poter utilizzare abiraterone acetato e prednisone in questa nuova indicazione”.

## I presupposti dello studio

I pazienti affetti da un carcinoma prostatico metastatico spesso presentano un deterioramento della qualità di vita, legato sia alla malattia sia al trattamento.



Pertanto, è importante ritardare la progressione della malattia e prolungare il più possibile la sopravvivenza con il trattamento, senza, tuttavia, aumentare l'impatto dei sintomi. Inoltre, occorre capire meglio quale sia l'impatto delle nuove terapie dal punto di vista dell'esperienza del paziente.

Sulla base di questi presupposti, gli autori dello studio LATITUDE hanno condotto una nuova analisi (lo studio LATITUDE-PRO) per valutare l'effetto dell'aggiunta di AAP all'ADT standard sulla qualità di vita legata alla salute e su altri outcome riferiti dai pazienti (Patient Reported Outcomes, PRO).

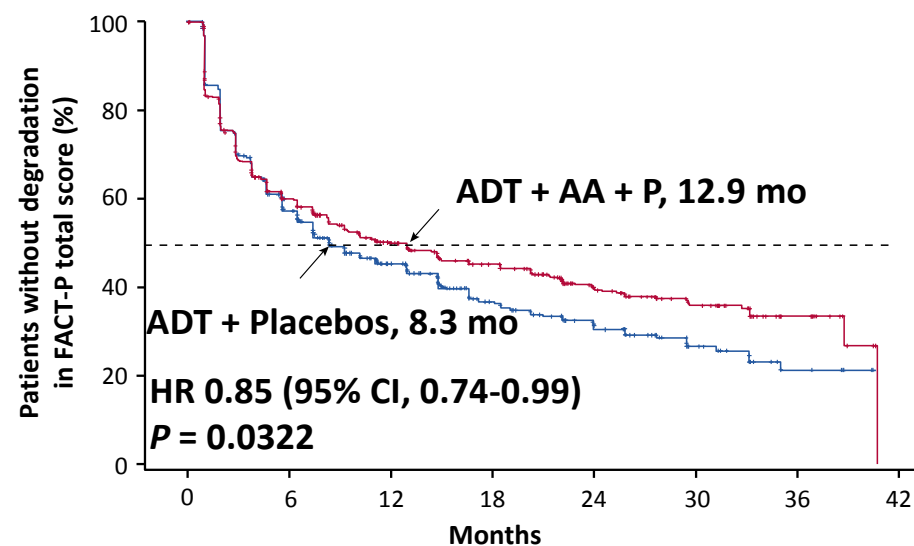
## Lo studio LATITUDE

LATITUDE è uno studio multicentrico randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, che ha coinvolto 1199 pazienti con carcinoma prostatico di nuova diagnosi metastatico, ormono-sensibile, ed è stato condotto in 235 centri di 34 Paesi di Europa, Canada, America Latina, e della regione Asia-Pacifico. I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con AAP oppure un placebo, in entrambi i casi in aggiunta all'ADT.

I partecipanti avevano un carcinoma prostatico metastatico, ormono-sensibile, ad alto rischio, documentato da scansioni

# ADT + AA + P Significantly Improved HRQoL per FACT-P

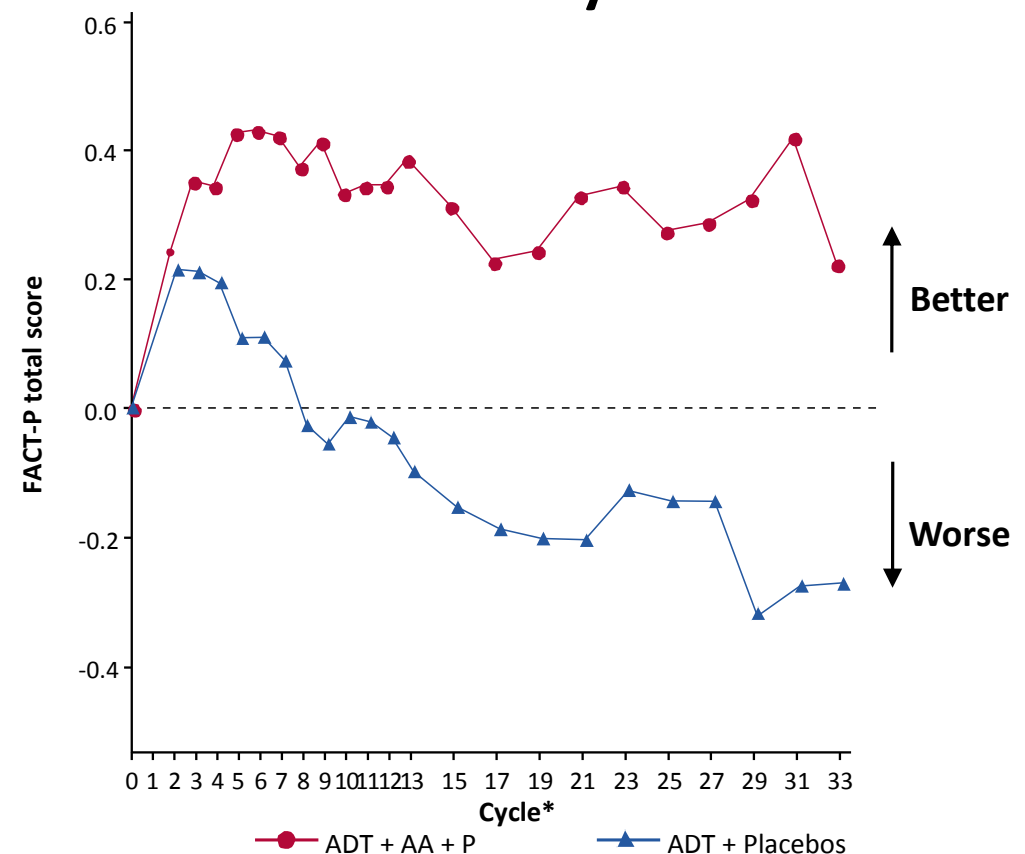
**15% Risk Reduction for HRQoL Degradation**



Patients at risk		0	6	12	18	24	30	36	42
ADT + AA + P	597	338	250	202	135	65	20	0	0
ADT + Placebos	602	309	192	119	77	33	7	0	0

\*1 cycle = 28 days.

**Mean Change From Baseline Differed from Cycle 5 Onward**



ossee positive o lesioni metastatiche alla Tac o alla risonanza magnetica al momento della diagnosi. Inoltre, per poter essere arruolati, dovevano avere almeno due dei tre seguenti fattori di rischio elevato, associati a una prognosi sfavorevole: un Gleason score  $\geq 8$ , non meno di tre lesioni ossee o la presenza di metastasi viscerali misurabili.

La qualità di vita legata alla salute e gli altri PRO sono stati misurati mediante diversi questionari validati come il Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), il Brief Fatigue Inventory (BFI), il Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) e l'EQ-5D-5L, somministrati con cadenze diverse.

## I nuovi risultati sugli outcome riferiti dai pazienti

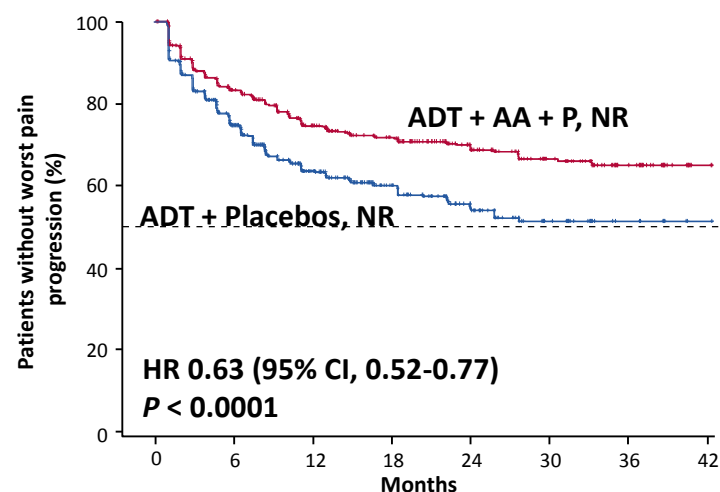
Dopo un follow-up mediano di 30,4 mesi, il tasso di restituzione dei questionari nel braccio trattato con AAP in aggiunta all'ADT è risultato elevato:  $\geq 90\%$  per tutti i cicli e per tutti i questionari.

Rispetto al braccio di controllo, quello trattato con AAP ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al basale della qualità di vita legata alla salute, misurata con il questionario FACT-P (HR 0,85; IC al 95% 0,74-0,99; P = 0,0322), e questi miglioramenti, ha riferito Chi, si sono visti già a partire dal quinto ciclo di trattamento e si sono mantenuti per tutto lo studio.

Inoltre, il tempo mediano di comparsa di un deterioramento della qualità di vita legata alla salute è risultato maggiore per il gruppo trattato con AAP rispetto al gruppo di controllo (18,43 mesi contro 14,36 mesi; HR 0,73; IC al 95% 0,63-0,85; P = 0,0001).

# ADT + AA + P Significantly Improved Pain

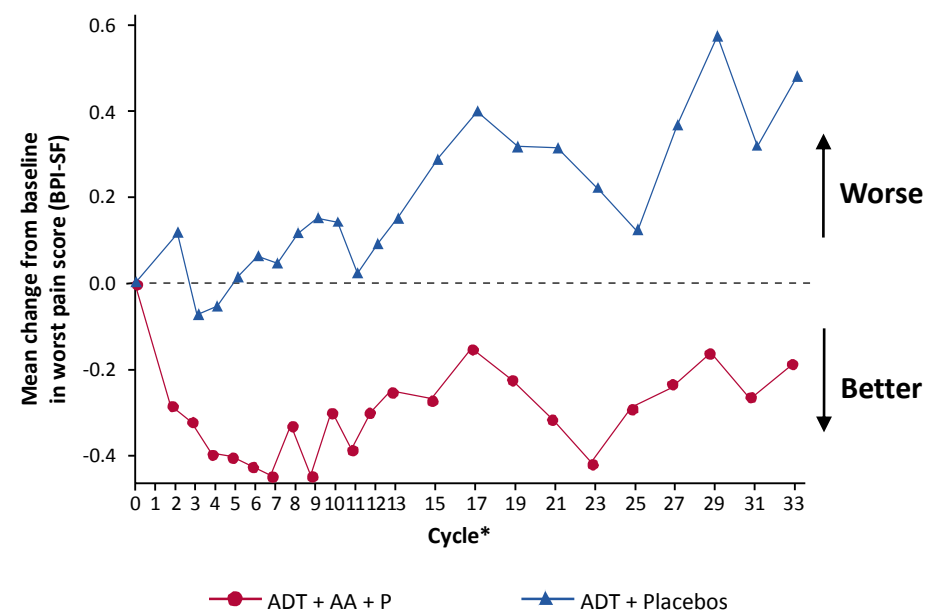
## 37% Risk Reduction for Worst Pain Progression



Patients at risk		0	6	12	18	24	30	36	42
ADT + AA + P	597	456	356	299	218	115	47	2	
ADT + Placebos	602	387	246	162	99	44	10	1	

\*1 cycle = 28 days.

## Mean Change From Baseline Differed From Cycle 2 Onward



Inoltre, il trattamento con APP, in combinazione con l'ADT, ha ritardato in modo significativo l'aumento dell'intensità del dolore (HR 0,63; IC al 95% 0,52-0,77;  $P < 0,0001$ ), l'interferenza del dolore con le attività quotidiane (HR 0,67; IC al 95% 0,56-0,80;  $P < 0,0001$ ), il peggioramento della fatigue (HR 0,65; IC al 95% 0,53-0,81;  $P = 0,0001$ ) e l'interferenza della fatigue con le attività quotidiane (HR 0,59; IC al 95% 0,47-0,75;  $P < 0,0001$ ), rispetto alla sola ADT.

### Già richiesto l'ampliamento dell'indicazione

“Al di là dei miglioramenti già evidenziati della sopravvivenza globale e della sopravvivenza senza progressione della malattia, questi nuovi risultati dello studio LATITUDE dimostrano che l'aggiunta di AAP all'ADT standard migliora anche gli outcome riferiti dai pazienti e questa combinazione, pertanto, dovrebbe essere considerata un nuovo standard di cura per i pazienti con carcinoma prostatico metastatico di nuova diagnosi e ad alto rischio” ha concluso Chi.

Attualmente abiraterone acetato in combinazione con prednisone, oppure prednisolone, è indicato per il trattamento dei pazienti con un cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione, in uomini asintomatici oppure lievemente sintomatici, in caso di fallimento del trattamento dell'ADT, o in uomini sintomatici in cui la malattia è progredita durante oppure dopo un ciclo di chemioterapia con docetaxel.

Sulla base dei risultati dello studio LATITUDE, Janssen ha già fatto richiesta alla European Medicines Agency di ampliamento dell'attuale indicazione, in modo da includere anche il trattamento degli uomini con un carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile ad alto rischio. Se l'agenzia darà il suo ok, si potranno trattare i pazienti in una fase più precoce rispetto alle attuali indicazioni e ciò amplierà il bacino di uomini che potrebbero beneficiare di AAP.

**Alessandra Terzaghi**



### Bibliografia

K. Chi, et al. Benefits of Abiraterone Acetate Plus Prednisone (AA+P) When Added to Androgen Deprivation Therapy (ADT) in LATITUDE on Patient (Pt) Reported Outcomes (PRO). ESMO 2107; abstract 7830.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v269-v294. 10.1093/annonc/mdx370



# Ca prostatico ad alto rischio, abiraterone o docetaxel offrono entrambi benefici in aggiunta all'ADT

Due diversi approcci terapeutici – abiraterone acetato più prednisolone (AAP) e la chemioterapia con docetaxel – sembrano fornire benefici simili agli uomini affetti da carcinoma prostatico localmente avanzato o metastatico ad alto rischio, in aggiunta allo standard di cura, cioè la terapia di deprivazione androgenica (ADT). È quanto emerge, di fatto, dal primo confronto testa a testa fra i due trattamenti, i cui risultati sono stati presentati di recente al congresso della European Society for Clinical Oncology (ESMO), a Madrid.

Il confronto è stato fatto nell'ambito dello studio **STAMPEDE** e mostra da un lato che la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e altre misure di efficacia a breve termine sono più favorevoli con AAP, dall'altro che non ci sono differenze significative fra i due trattamenti in termini di sopravvivenza globale (OS).

Ciò lascia spazio agli oncologi per decidere per quale trattamento optare e la scelta, secondo i ricercatori, dipenderà probabilmente dalla sua disponibilità e dalle preferenze dei pazienti.

Per il confronto fra i due approcci, gli autori hanno utilizzato i dati combinati dello studio di fase II/III STAMPEDE, un trial con un protocollo “a piattaforma” che prevedeva più bracci e più stadi per valutare in modo efficiente diversi nuovi trattamenti rispetto alla terapia standard, l'ADT, in pazienti con un tumore alla prostata ad alto rischio.

I partecipanti erano tutti soggetti di nuova diagnosi che avevano iniziato l'ADT a lungo termine, alcuni dei quali trattati in aggiunta anche con la radioterapia.

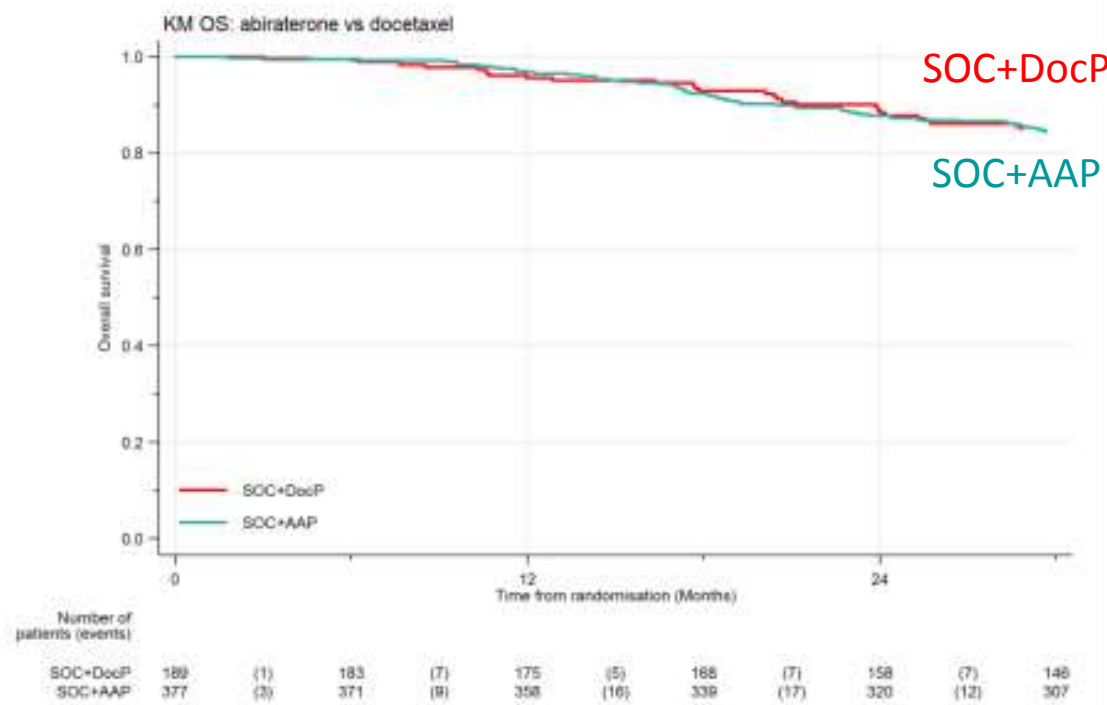
Lo studio aveva già evidenziato che sia docetaxel sia AAP migliorano la sopravvivenza rispetto alla sola terapia standard (HR 0,78 e 0,63, rispettivamente). “Ora gli oncologi e gli urologi vogliono sapere quale di queste due strategie sia preferibile ed è per questo che abbiamo condotto questa analisi” ha detto il primo autore, lo statistico **Matthew Sydes**, della MRC Clinical Trials Unit presso lo University College di Londra.

Nel confronto presentato all'ESMO, Sydes e i colleghi hanno incluso uomini che venivano assegnati ai due trattamenti (docetaxel e AAP) mentre entrambi i bracci stavano reclutando pazienti. Le randomizzazioni si sono sovrapposte tra il novembre 2011 e il marzo 2013 e i pazienti valutati sono stati 189 nel braccio trattato con docetaxel e 377 nel braccio trattato con AAP, in entrambi i casi in aggiunta all'ADT standard.

La maggior parte dei pazienti (76%) aveva un punteggio di Gleason da 8 a 10 e la maggior parte (il 79%) aveva un performance status OMS pari a 0. Inoltre, l'età mediana della coorte era di 66 anni.

Dopo un follow-up mediano di 4 anni, erano deceduti 45 pazienti nel braccio docetaxel e 111 nel braccio AAP. L'HR di sopravvivenza, pari a 1,16 (IC al 95% 0,82-1,65) è risultato a favore di docetaxel, ma la differenza tra i due trattamenti non è risultata statisticamente significativa.

# Overall survival [primary outcome measure]



**Key:**

HR<1 favours SOC+AAP  
 HR>1 favours SOC+DocP

Interact<sup>n</sup> = test for interaction (heterogeneity of treatment effect)

	HR (95%CI)	P-val	Interact <sup>n</sup> test
All	1.16 (0.82 to 1.65)	0.40	
M0	1.51 (0.58 to 3.93)	0.40	0.69
M1	1.13 (0.77 to 1.66)	0.53	

	SOC+DocP		SOC+AAP	
	Events	Pts	Events	Pts
All	44	189	105	377
M0	6	74	16	150
M1	38	115	89	227

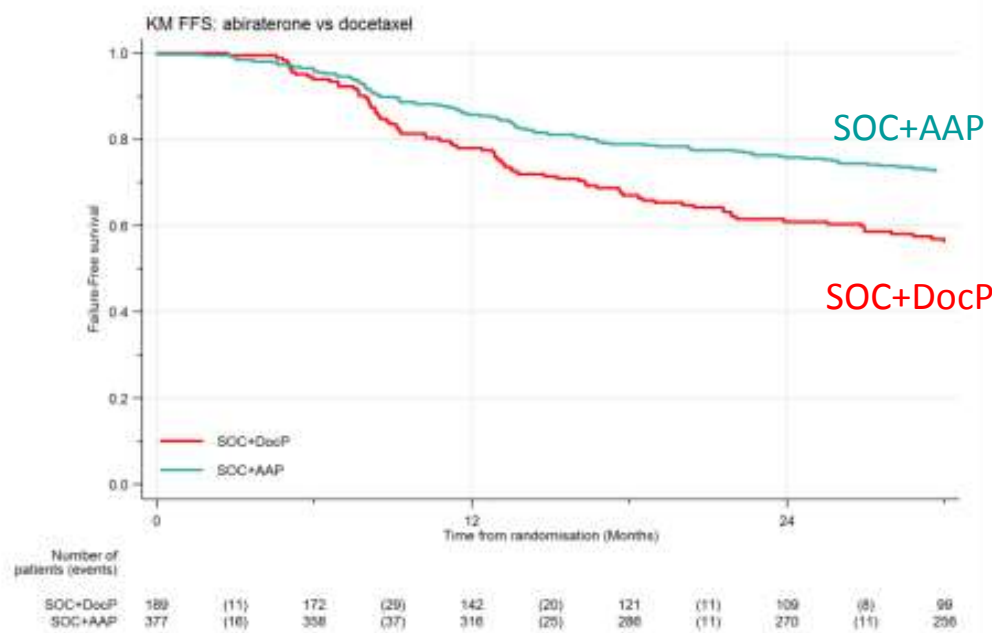
Nel contempo, AAP si è dimostrato superiore nelle misure di outcome precoce, dimostrando un miglioramento significativo rispetto a docetaxel in termini di sopravvivenza libera da fallimento (FFS), con un HR di 0,51 (IC al 95% 0,39-0,67), e di PFS, con un HR di 0,65 (IC al 95% 0,48-0,88). La combinazione AAP è apparsa superiore anche in termini di outcome tardivi come la sopravvivenza libera da metastasi, con un HR di 0,77 (IC al 95% 0,57-1,03) e gli eventi correlati allo scheletro, con un HR di 0,83 (IC al 95%, 0,55-1,25), ma in nessuno dei due casi la differenza rispetto a docetaxel è risultata statisticamente significativa.

I tassi di tossicità complessiva sono apparsi simili. Gli eventi avversi di grado 3, 4 e 5 hanno avuto un'incidenza rispettivamente del 36%, 13% e 1% nei pazienti trattati con docetaxel e rispettivamente del 40%, 7% e 1% nei pazienti trattati con AAP.

"Questo confronto aveva ovviamente una bassa potenza statistica, ma sono gli unici dati a nostra disposizione per poter confrontare direttamente docetaxel e AAP in questo setting" ha affermato Sydes.



# Failure-free survival [driven by PSA failure]



**Key:**  
 HR<1 favours SOC+AAP  
 HR>1 favours SOC+DocP

Interact<sup>n</sup> = test for interaction (heterogeneity of treatment effect)

	HR (95%CI)	P-val	Interact <sup>n</sup> test
--	------------	-------	----------------------------

All	<b>0.51</b> (0.39 to 0.67)	<0.001	
M0	<b>0.34</b> (0.16 to 0.69)	0.003	<i>0.17</i>
M1	<b>0.56</b> (0.42 to 0.75)	<0.001	

	SOC+DocP		SOC+AAP	
	Events	Pts	Events	Pts
All	<b>97</b>	<b>189</b>	<b>122</b>	<b>377</b>

M0	<b>18</b>	<b>74</b>	<b>13</b>	<b>150</b>
M1	<b>79</b>	<b>115</b>	<b>109</b>	<b>227</b>

“I singoli trial hanno suggerito che AAP potrebbe avere un effetto maggiore sulla sopravvivenza rispetto a docetaxel, ma ciò, in questo trial, non si è tradotto in un chiaro vantaggio del primo approccio rispetto al secondo. Entrambi i farmaci danno un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla sola terapia standard negli uomini con tumore alla prostata ad alto rischio che iniziano la terapia ormonale a lungo termine” ha affermato Nicholas D. James, autore principale dello studio STAMPEDE e oncologo del Queen Elizabeth Hospital e dell'Università di Birmingham.

“Questo studio suggerisce che è accettabile iniziare con l'una o con l'altra strategia e la scelta tra le due potrebbe dipendere dalla loro disponibilità” ha aggiunto il professore:

Sydes ha anche sottolineato come sia la natura particolare del protocollo, “a piattaforma”, ad aver permesso questo confronto; osservazione, questa, condivisa anche da Cora N. Sternberg, a capo del Dipartimento di Oncologia Medica dell'Ospedale San Camillo Forlanini di Roma.

“Lo studio STAMPEDE ha un disegno unico e ha valutato in modo prospettico più di 9000 pazienti affetti da carcinoma prostatico ormono-sensibile metastatico o ad alto rischio trattati con nuovi trattamenti confrontati con la terapia standard. Entro il 2025 avremo i risultati dei 10 trial randomizzati che costituiscono lo studio” ha detto la professoressa, invitata a discutere i dati presentati da Sydes.







"Il confronto presentato qui a Madrid offre robuste evidenze a favore della combinazione di AAP con la terapia ormonale standard in termini di FFS e di PFS ed evidenze meno forti in termini di sopravvivenza libera da metastasi ed eventi correlati allo scheletro, mentre non sono emerse differenze significative in termini di OS tra i due approcci confrontati", ha continuato l'esperta.

L'oncologa ha anche osservato come i profili di tossicità dei due approcci siano risultati piuttosto diversi, anche se l'incidenza complessiva delle tossicità è risultata simile. Inoltre, ha aggiunto, i risultati ottenuti con AAP sono apparsi coerenti con quelli dello studio LATITUDE, un trial pubblicato lo scorso giugno sul New England Journal of Medicine, in cui, di nuovo, aggiungendo AAP all'ADT standard si sono ottenuti risultati migliori rispetto alla sola ADT in pazienti con carcinoma prostatico metastatico ad alto rischio.

La Sternberg si è poi detta d'accordo con James nel prevedere che i medici sceglieranno il tipo di terapia in base alla disponibilità e alle caratteristiche e preferenze del paziente.

Infine, riguardo alla necessità di ulteriori studi, la professoressa ha detto che per i pazienti trattati con AAP sarà importante il follow-up cardiovascolare e ha anticipato che ci sono già studi randomizzati in corso (per esempio, i trial ARASENS e PEACE 1) in cui si sta valutando la combinazione di AAP e chemioterapia come trattamento di prima linea.

### **Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

*M. Sydes, et al. Adding abiraterone acetate plus prednisolone (AAP) or docetaxel for patients (pts) with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): directly randomised data from STAMPEDE (NCT00268476). ESMO 2017; abstract LBA31\_PR.*

*Annals of Oncology (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440.*

# Ca renale metastatico, attività antitumorale promettente per la combinazione atezolizumab più bevacizumab

Durante l'ESMO 2017 di Madrid sono stati presentati i dati dello studio **IMmotion150** che hanno dimostrato, in pazienti con carcinoma renale metastatico non trattato (mRCC), un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) con la combinazione atezolizumab e bevacizumab rispetto a sunitinib in monoterapia.

Con l'approvazione per il tumore del colon-retto avanzato nel 2004, bevacizumab è stata la prima terapia anti-angiogenica utilizzata per il trattamento di pazienti con un carcinoma avanzato. È un anticorpo monoclonale umano ricombinante che inibisce l'angiogenesi, bloccando il vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), un agente che stimola l'angiogenesi in diverse malattie fra cui il cancro.

Atezolizumab è un anticorpo monoclonale approvato più recentemente, nel 2016, e progettato per legarsi a una proteina denominata PD-L1, bloccando così l'interazione con il suo recettore PD-1 (morte programmata-1). PD-L1 è espressa in modo anormale in alcuni tumori e ciò determina una ridotta attivazione delle cellule immunitarie. Il suo blocco può riabilitare l'attivazione dei linfociti T immunitari, ripristinando la loro fondamentale capacità di rilevare e attaccare efficacemente le cellule tumorali.

L'autore principale del trial **Thomas Powles**, professore di oncologia genito-urinaria al Barts Cancer Institute, Londra, Regno Unito ha dichiarato: "L'interleuchina-2, un'immunoterapia approvata in prima linea per il carcinoma renale metastatico,

è associata a risposte a lungo termine; tuttavia, il suo impiego è limitato dalla tossicità e dallo sviluppo di resistenza; trovare nuove terapie in questo setting di pazienti è quindi fondamentale. Atezolizumab ha già dimostrato un'attività anti-tumorale e, in combinazione con bevacizumab, può riattivare la via immunitaria in grado di sopprimere le cellule cancerogene".

Il trial presentato all'ESMO è il primo studio clinico randomizzato a esaminare la combinazione atezolizumab e bevacizumab nel mRCC. È uno studio di fase II, multicentrico, in aperto, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di atezolizumab e bevacizumab (braccio A) rispetto ad atezolizumab (braccio B) o a sunitinib (braccio C), entrambi in monoterapia, in 305 pazienti con carcinoma renale non trattato, localmente avanzato o metastatico.

I pazienti nel braccio A hanno ricevuto atezolizumab 1.200 mg EV e bevacizumab 15 mg/kg EV, entrambi ogni 3 settimane (n=101); i pazienti del braccio B hanno ricevuto solo atezolizumab (n=103) e i pazienti nel braccio C hanno ricevuto sunitinib 50 mg/die per os per 4 settimane (n=101). Il trattamento oltre la progressione è stato consentito nei bracci atezolizumab, ma non in quello sunitinib. Il crossover alla progressione è stato permesso ai soli pazienti non-europei. "A causa del crossover, i risultati di efficacia secondo i criteri imRECIST sono forniti solo per finalità descrittive", ha specificato Powles.

Tre quarti dei pazienti erano maschi, il 96% nel braccio sunitinib, il 92% nel braccio atezolizumab in monoterapia e il 96% nel



braccio di combinazione aveva un'istologia a cellule chiare e il 69%, il 67% e il 61% dei pazienti erano a rischio intermedio di recidiva, rispettivamente.

L'espressione di PD-L1 è stata valutata misurando le cellule immunitarie tumore-infiltranti (IC) con l'utilizzo del test immunostochimico VENTANA SP142. Gli endpoint co-primari erano la PFS, valutata tramite revisione indipendente secondo i criteri RECIST v1.1 nella popolazione intention-to-treat (ITT) e nel sottogruppo di pazienti con espressione di PD-L1  $\geq 1\%$  sulle

IC. Altri endpoint comprendevano la PFS, valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST e imRECIST (criteri RECIST modificati per l'immunoterapia) insieme agli esiti riferiti dai pazienti (Patient-Reported Outcomes, PRO).

La PFS mediana, calcolata tenendo conto dei criteri RECIST, è stata di 7,8 mesi con sunitinib contro 5,5 con atezulizumab in monoterapia, con un hazard ratio (HR) di 1,13;  $p=0,45$ . Atezolizumab e bevacizumab hanno fatto registrare una PFS di 11,0 mesi, con HR rispetto a sunitinib di 0,88,  $p=0,44$ . Con gli imRE-





CIST la PFS mediana è stata di 9,9 mesi con sunitinib contro 8,5 con atezolizumab in monoterapia (HR 1,05; p=0,77) e contro 17,3 mesi con atezolizumab e bevacizumab (HR 0,78, p=0,16).

Secondo Powles i RESIST e gli imRECIST differiscono in diversi aspetti, tra cui la comparsa di nuove lesioni che in questi ultimi sono aggiunte al carico tumorale totale e successivamente controllate.

Da segnalare che il vantaggio clinico della combinazione di atezolizumab e bevacizumab non si è verificato a discapito di un aumento dei sintomi. Il blocco combinato di VEGF con bevacizumab e PD-L1 con atezolizumab ha anche migliorato la risposta del paziente, rispetto all'inibizione indotta dalla tirosin-chinasi con sunitinib, sia nella popolazione complessiva sia nel sottogruppo di pazienti con tumori che esprimono PD-L1.

Le percentuali di PFS senza eventi a 6 mesi è stata del 56,4%, del 45,6% contro 63,2% e del 66,4%, del 63,3%, contro 75,0% rispettivamente nel sunitinib, nella monoterapia con atezolizumab e nella combinazione, fatte registrare nella popolazione globale e in quella imRECIST. Il follow-up mediano è stato di 25,7 mesi.

Il tasso di risposta globale (ORR) valutato dallo sperimentatore è stato del 32% con sunitinib, 24,3% con atezolizumab in monoterapia e del 34,7% con atezolizumab e bevacizumab contro il 28,3%, 27,8% e 48,0% nella popolazione complessiva rispetto alla popolazione positiva per PD-L1, rispettivamente. I tassi di risposta completa (CR), risposta parziale (PR) e malattia stabile (SD) sono risultati simili, ma inferiori alla popolazione complessiva rispetto alla coorte PD-L1-positiva. Sunitinib, atezolizumab in monoterapia e trattamento di combinazione hanno evidenziato, rispettivamente, i seguenti tassi: CR 1,7% contro 7,4% contro 2,0%, PR 26,7% contro 20,4% contro 46,0%, SD 40% contro 31,5% contro 28,0%.

"I risultati aggiornati sono rimasti coerenti con l'analisi primaria, mostrando benefici clinicamente significativi in termini di

PFS con atezolizumab rispetto a sunitinib nei pazienti positivi per PD-L1", ha affermato Powles.

"La sicurezza di atezolizumab combinato con bevacizumab è risultata in linea con il profilo di sicurezza noto per ciascun farmaco da solo; ulteriori follow-up non hanno mostrato eventi nuovi relativi ai profili di sicurezza", ha commentato Powles.

Sia atezolizumab sia bevacizumab sono stati meglio tollerati di sunitinib. Gli eventi avversi (EA) gravi correlati al trattamento si sono verificati nel 12,0%, nel 14,6% e nel 23,8% dei pazienti trattati con sunitinib, atezolizumab in monoterapia e atezolizumab più bevacizumab. Il ritiro dallo studio a causa di un EA si è verificato nel 13,0%, nel 6,8% e nel 21,8% dei pazienti, e la modifica o l'interruzione della dose a causa di EA si è registrata nel 70,0%, nel 27,2% e nel 61,4% dei pazienti trattati con sunitinib, atezolizumab in monoterapia e trattamento combinato.

Due pazienti (2%) in terapia con sunitinib e uno (1%) nel trattamento combinato sono deceduti a causa di un EA.

"I pazienti che ricevono atezolizumab hanno riportato una minore gravità dei sintomi e una minore interferenza nelle attività quotidiane secondo l'MD Anderson Symptom Severity Inventory", ha osservato Powles. Ad esempio, il tempo mediano al deterioramento del sintomo è stato di 3,6 mesi con sunitinib, non è stato raggiunto con atezolizumab in monoterapia e di 7,6 mesi con atezolizumab combinato a bevacizumab.

**Luisa Frevola**

## **Bibliografia**

*Powles T, McDermotee SF, Rini B, et al. IMmotion150: Novel radiological endpoints and updated data from a randomized phase II trial investigating atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) vs sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Abstract presented at: 2017 ESMO Congress; Madrid, Spain; September 8-12, 2017. Abstract LBA39.*

# Ca renale metastatico, attività antitumorale interessante per la combinazione lenvatinib più pembrolizumab

Nel 2017 si stima ci saranno circa 64mila nuovi casi di tumore delle cellule renali (RCC), che si presenterà metastatico alla diagnosi per circa il 16% dei pazienti e per il 40% lo diventerà dopo un trattamento chirurgico primario per RCC localizzato. Con un tasso di sopravvivenza a 5 anni che va dal 5% al 12%, la prognosi di questi pazienti è decisamente sfavorevole.

Nuove speranze in questa complessa patologia emergono dai risultati parziali dello studio 111 di fase Ib/II presentato recentemente all'ESMO 2017 di Madrid. Più del 60% dei pazienti con RCC metastatico trattati con una combinazione dell'inibitore della tirosin-chinasi, lenvatinib, e dell'anti-PD-1, pembrolizumab, hanno risposto al trattamento alla settimana 24.

I pazienti trattati con la combinazione hanno presentato un tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata alla settimana 24 (endpoint primario dello studio) del 63,3% (95% CI, 43-80). Tutte le risposte erano parziali (PR) (n=19) e la percentuale di controllo della malattia (risposta completa [CR] + PR + malattia stabile [SD]), che era un endpoint secondario del trial, è stata del 96%.

Le risposte sono state osservate sia nei pazienti naive sia in quelli precedentemente trattati con una percentuale di risposta dell'83% fatta registrare dai naive. Sia nei pazienti PD-L1-positivi che in quelli PD-L1 negativi sono state osservate risposte obiettive, in particolare nel 58% e nel 71%, rispettivamente. Due pazienti nel gruppo naive e 8 nella popolazione precedentemen-

te trattati hanno evidenziato SD. Un paziente in ciascuna coorte ha avuto progressione di malattia.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana non è ancora stata raggiunta (95% CI, 9,9 mesi - non valutabile).

“Questi dati forniscono le evidenze cliniche della promettente attività anti-tumorale di lenvatinib in combinazione con pembrolizumab nei pazienti con RCC.” ha dichiarato **Chung-Han Lee**, oncologo medico al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York City. “Quest'analisi offre un ulteriore supporto alla fase III (in corso) che confronta lenvatinib più pembrolizumab, lenvatinib più everolimus e sunitinib in monoterapia in prima linea per il trattamento del carcinoma renale metastatico a cellule chiare (ccRCC)”, ha aggiunto Lee.

Il trial 111 è uno studio multicentrico, in aperto, di fase Ib/II in pazienti con tumori solidi trattati con la combinazione lenvatinib (20 mg/die) e pembrolizumab (200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane). L'endpoint primario dello studio di fase Ib era quello di determinare la dose massima tollerata di pembrolizumab e lenvatinib in combinazione. L'endpoint primario dello studio di fase II è l'ORR valutato dal ricercatore sulla base dei criteri ir-RECIST (criteri RECIST per la valutazione della risposta adattati alla terapia immunologica) alla settimana 24. Gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione, la durata della risposta, il tasso di controllo della malattia e il tasso di benefici clinici. Nella coorte del carcinoma renale



sono stati valutati 30 pazienti con ccRCC, con un cutoff dei dati all'1 marzo 2017.

Dodici pazienti (40%) erano naïve e quindi da considerarsi in prima linea. Dieci pazienti (33%) avevano ricevuto una precedente terapia sistemica, 3 (10%) ne avevano ricevute 2 e 5 (17%) ne avevano ricevute  $\geq 3$ . A 16 pazienti (53%) era stata somministrata almeno 1 terapia mirata con inibitori di VEGF, (sunitinib n = 9; pazopanib n = 8; axitinib n = 6). Cinque pazienti erano stati precedentemente trattati con un inibitore di mTOR e 4 pazienti erano stati pre-trattati con altri agenti.

La durata mediana della terapia è stata di 9,5 mesi. Il dosaggio medio di lenvatinib ricevuto è stato di 15,8 mg/die, con i pazienti che hanno ricevuto il 78,3% della dose iniziale prevista. Il dosaggio medio del pembrolizumab è stato di 191,9 mg per ciclo, con i pazienti che hanno ricevuto il 95,9% delle dosi previste. Dieci dei 12 pazienti naïve rimangono in trattamento.

La durata mediana della risposta non è stata ancora raggiunta nella coorte totale e in quella dei pazienti naïve. Nella coorte pretrattata è stata di 8,5 mesi.

"Una durata prolungata di risposta può essere osservata sia nei pazienti PD-L1-positivi che nei PD-L1 negativi", ha precisato Lee. "Nella coorte dei pazienti naïve, una SD prolungata è stata anche osservata nei pazienti PD-L1 positivi che sono rimasti in

terapia fino a 12 mesi. Nei pazienti pre-trattati, 6 su 18 pazienti sono rimasti in trattamento e in 1 paziente si è evidenziata una durata di risposta > 8 mesi".

Ventisette dei 30 pazienti hanno sperimentato una riduzione del tumore e Lee ha dichiarato che vi è stata una tendenza a una maggiore riduzione tumorale nei pazienti naïve, mentre nei pazienti PD-L1-positivi e PD-L1 negativi non si è dimostrata alcuna differenza in questo senso.

Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TRAE) hanno portato a riduzione della dose per lenvatinib in 18 pazienti. Cinque pazienti (17%) hanno interrotto almeno uno dei farmaci in studio.

I TRAE più comuni di qualsiasi grado sono stati diarrea (83%), stanchezza (70%), ipotiroidismo (67%), stomatite (60%), ipertensione (57%) e nausea (57%). Non sono stati osservati eventi nuovi relativi al profilo di sicurezza dei farmaci. I due TRAE di grado 5 osservati nel trial sono stati correlati a progressione della malattia e non ai farmaci in studio.

**Luisa Frevola**

### **Bibliografia**

Lee C, Makker V, Rasco D, et al. A phase 1b/2 trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with renal cell carcinoma. Presented at ESMO 2017 Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract 8470.



# Ca renale, non serve la target therapy pre-operatoria

Un interessante studio, denominato **EORTC 30073 SURTIME** (NCT01099423) presentato al congresso ESMO 2017 di Madrid, ha evidenziato come, nel carcinoma renale a cellule chiare (ccRCC) con metastasi sincrone, la target therapy pre-operatoria (sunitinib) seguita da nefrectomia citoreduttiva (NC) e sunitinib post-operatorio non faccia registrare variazioni nella percentuale di pazienti liberi da progressione (PFR) a 28 settimane rispetto a NC e sunitinib post-operatorio. (1)

Il trial ha arruolato pazienti affetti da RCC con sottotipo a cellule chiare confermato istologicamente, tumore primario asintomatico, resecabile e meno di 3 fattori di rischio chirurgici, secondo le variabili preoperatorie determinate da Stephen H. Culp e colleghi nel 2010. (2)

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a un braccio che prevedeva NC immediata seguita da sunitinib e a un altro che contemplava l'aggiunta di 3 cicli di sunitinib pre-operatori, seguiti da NC e sunitinib.

Lo studio ha incluso 99 pazienti in un periodo di più di 5 anni. La maggior parte dei soggetti era di sesso maschile, il braccio sottoposto a NC immediata ha arruolato 50 pazienti mentre quello con NC differita 49, l'età mediana era di 60 anni contro 58 anni e, rispettivamente l'86% contro l'87,7% dei soggetti presentava un rischio intermedio secondo la classificazione del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Il performance status (PS) WHO è stato 0 e 1 nel 72% e nel 28% dei pazienti nel braccio con NC immediata contro il 63,3% e il 36,7% di quelli con NC differita, mentre l'86% contro il 93,9% dei soggetti aveva  $\geq 2$  siti metastatici misurabili, rispettivamente. (1)

La difficoltà nell'arruolare pazienti è il motivo per cui è stato scelto come endpoint primario la PFR alla settimana 28; ciò ha richiesto l'arruolamento di 98 pazienti. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana avrebbe richiesto 380 eventi per rilevare un incremento in PFS di tre mesi nel gruppo con NC differita. Gli endpoint secondari sono stati la sopravvivenza globale (OS), gli eventi avversi (EA) e la progressione post-operatoria in entrambi i bracci. (1)

"La sopravvivenza globale e la frequenza di complicazioni post-chirurgiche sono state migliori con la nefrectomia differita rispetto a quella immediata, mentre i tassi di progressione a 16 e 28 settimane non sono risultati significativamente diversi tra le due sequenze", ha affermato **Axel Bex**, urologo chirurgo del Netherlands Cancer Institute ad Amsterdam, Paesi Bassi. "Lo studio ha avuto un arruolamento difficoltoso e ciò rende questi risultati di tipo prevalentemente esplorativo", ha aggiunto l'autore.

Infatti, sebbene i pazienti di ciascun braccio abbiano avuto beneficio, non è stata osservata alcuna differenza significativa tra le sequenze di trattamento in termini di PFR, che ha fatto registrare il 42,0% (IC95% 28,2-56,8) nel braccio con NC immediata in confronto al 42,9% (IC95% 28,8-57,8) in quello con NC differita ( $p > 0,99$ ).

"Mentre la sequenza chirurgia-sunitinib non ha influenzato la PFR a 28 settimane, è stato osservato un miglioramento per l'OS nella NC differita, ma il campione esclude conclusioni definitive per gli altri endpoint", ha commentato Bex. "La sopravvivenza nel braccio con NC differito risulta analoga a quella di precedenti studi di fase II a braccio singolo con sunitinib o pazopanib somministrati prima della chirurgia".



L'OS mediana stratificata per il PS nella popolazione ITT ha mostrato un vantaggio del doppio a favore della chirurgia differita rispetto a quella immediata: 32,4 mesi (IC95% 14,5-65,3) contro 15,1 mesi (IC95% 9,3-29,5), rispettivamente.<sup>1</sup>

"L'approccio NC differita, che prevede l'inizio immediato della terapia, permette di effettuare un intervento chirurgico sicuro anche dopo sunitinib", ha affermato Bex.

Nel braccio con intervento differito è stato osservato un numero minore di complicazioni chirurgiche rispetto a quello con intervento immediato: 27,5% rispetto al 43,5%.

Nell'RCC, a differenza di quasi tutte le altre neoplasie solide, anche in presenza di una malattia metastatica, la chirurgia citoreduttiva sembra svolgere un ruolo rilevante; esistono però alcuni pazienti nei quali tale intervento appare addirittura peggiorare la sopravvivenza.

Michael Staehler, professore di urologia al Klinikum Grosshadern, Ludwig Maximilians University di Monaco di Baviera, ha

commentato: "La causa del basso arruolamento nello studio è probabilmente da imputare alla preoccupazione del paziente di essere randomizzato nel braccio che prevedeva un ritardo dell'intervento chirurgico. Il ruolo della nefrectomia nel carcinoma renale metastatico rimane da chiarire ed è urgente individuare criteri per selezionare i pazienti che non ne traggono beneficio. Ritardare la nefrectomia citoreduttiva può essere un'opzione da considerare."

**Luisa Frevola**

### **Bibliografia**

1. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Immediate versus deferred cytoreductive nephrectomy (NC) in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving sunitinib (EORTC 30073 SURTIME). Abstract presented at: ESMO 2017 Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract LBA35.

2. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*. 2010;116(14):3378-3388. doi: 10.1002/NCcr.25046.

# MELANOMA

- **INTRODUZIONE** 82
- **Melanoma, nivolumab batte ipilimumab come terapia adiuvante per lo stadio III/IV resecato** 83
- **Melanoma, combinazione dabrafenib-trametinib adiuvante dimezza il rischio di morte o ricaduta nello stadio III BRAF+** 88
- **Melanoma, vemurafenib adiuvante clinicamente efficace negli stadi IIC-IIIB** 93
- **Melanoma avanzato, promettente la combinazione epacadostat-pembrolizumab** 96
- **Combinazione binimetinib-encorafenib migliora la PFS nei pazienti con melanoma avanzato BRAF+** 100
- **Melanoma operabile, metà dei pazienti raggiunge la pCR con la terapia neoadiuvante dabrafenib/trametinib, recidive elevate** 102
- **Le novità di ESMO 2017 su pembrolizumab nel trattamento del melanoma** 104





# INTRODUZIONE

Il trattamento del melanoma è stato fra i protagonisti indiscussi dell'ultima edizione del congresso ESMO, con un gran numero di presentazioni e un Presidential Symposium interamente dedicato al setting adiuvante, nel quale si registrano novità davvero significative, in grado di cambiare la pratica clinica.

La prima emerge dallo studio **CheckMate 238**, nel quale nivolumab si è dimostrato superiore a ipilimumab (negli Usa considerato uno standard) come terapia adiuvante per i pazienti con melanoma resecato in stadio IIIB/C e IV, sia BRAF+ sia con BRAF wild-type.

Inoltre, nello studio **COMBI-AD**, la combinazione di due inibitori di tirosin chinasi, dabrafenib e trametinib, ha più che dimezzato il rischio di progressione e decesso in pazienti con melanoma in stadio III.

Anche se più preliminari, sono stati presentati dati interessanti anche su combinazioni di farmaci immunoterapici con altri agenti con meccanismi d'azione diverso, come la combinazione pembrolizumab-epacadostat, testata nello studio **ECHO-202/KEYNOTE-037**, e la combinazione di nivolumab con un nuovo anticorpo monoclonale, relatimab, diretto contro la proteina LAG-3.

Parliamo di questi e altri studi importanti sul melanoma presentati al congresso ESMO nella nostra intervista al professor **Paolo Ascierto**.



Prof. Paolo Ascierto

Le novità più importanti di ESMO 2017 sul trattamento del melanoma

 **GUARDA IL VIDEO**

# Melanoma, nivolumab batte ipilimumab come terapia adiuvante per lo stadio III/IV reseccato

L'inibitore del checkpoint immunitario PD-1 nivolumab potrebbe diventare un nuovo standard come terapia adiuvante per i pazienti con melanoma reseccato in stadio IIIB/C e IV, ad alto rischio di recidiva, e a prescindere dal fatto che abbiano il gene BRAF mutato oppure no. È quanto emerge dai risultati dello studio multicentrico internazionale **CheckMate 238**, presentati a Madrid nel Presidential Symposium sul melanoma durante il congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

In questo studio, infatti, nivolumab ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva (RFS) e una riduzione del 35% del rischio di recidiva rispetto a un altro farmaco immunoterapico, ipilimumab ad alto dosaggio, che negli Stati Uniti rappresenta l'attuale standard of care in questo setting.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma

J. Weber, M. Mandala, M. Del Vecchio, H.J. Gogas, A.M. Arance, C.L. Cowey, S. Dalle, M. Schenker, V. Chiarion-Sileni, I. Marquez-Rodas, J.-J. Grob, M.O. Butler, M.R. Middleton, M. Maio, V. Atkinson, P. Queirolo, R. Gonzalez, R.R. Kudchadkar, M. Smylie, N. Meyer, L. Mortier, M.B. Atkins, G.V. Long, S. Bhatia, C. Lebbé, P. Rutkowski, K. Yokota, N. Yamazaki, T.M. Kim, V. de Pril, J. Sabater, A. Qureshi, J. Larkin, and P.A. Ascierto, for the CheckMate 238 Collaborators\*

ABSTRACT

**BACKGROUND** Nivolumab and ipilimumab are immune checkpoint inhibitors that have been approved for the treatment of advanced melanoma. In the United States, ipilimumab has also been approved as adjuvant therapy for melanoma on the basis of recurrence-free and overall survival rates that were higher than those with placebo in a phase 3 trial. We wanted to determine the efficacy of nivolumab versus ipilimumab for adjuvant therapy in patients with resected advanced melanoma.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Weber at the Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center, New York University Langone Medical Center, 522 First Ave., 1310 Smilow Bldg., New York, NY 10016, or at jeffrey.weber2@nyumc.org.

\*A complete list of the CheckMate 238 collaborators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Larkin and Ascierto contributed equally to this article.

This article was published on September 14, 2017.



Prof. Jeffrey Weber

Melanoma stadio III/IV reseccato, nivolumab batte ipilimumab per efficacia e tollerabilità

## GUARDA IL VIDEO

"Nivolumab sembra essere un regime adiuvante per il melanoma avanzato reseccato superiore rispetto a ipilimumab sotto ogni punto di vista. Migliora la RFS, ha meno effetti collaterali ed è ben tollerato " ha dichiarato il primo firmatario dello studio, **Jeffrey Weber**, vice direttore, del Perlmutter Cancer Center del New York University Langone Health Center di New York.

"Già con ipilimumab avevamo visto che l'immunoterapia funziona anche nella fase adiuvante, nel prevenire lo sviluppo di metastasi. Ora con nivolumab abbiamo un risultato ancora migliore rispetto a ipilimumab. Per la prima volta abbiamo un trattamento adiuvante per il melanoma decisamente efficace e sicuro, soprattutto in una popolazione ad alto rischio quale era quella arruolata nello studio CheckMate 238" ha detto a noi di Pharmastar Paolo Ascierto, Direttore dell'Unità di Oncologia Melano-

ma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS-Fondazione Pascale di Napoli, nonché autore senior del trial.

## Forte bisogno di terapia adiuvante con miglior rapporto rischio/beneficio

Nivolumab e ipilimumab sono entrambi indicati sia negli Usa sia in Europa per il trattamento del melanoma non resecabile o metastatico. Solo negli Stati Uniti, ipilimumab è stato approvato anche come terapia adiuvante standard nei pazienti con melanoma operato in stadio III sulla base del miglioramento della RFS rispetto al placebo dimostrato nello studio di fase III EORTC 18071; in questo trial, tuttavia, il 50% dei pazienti trattati col farmaco ha sviluppato eventi avversi di grado 3/4.

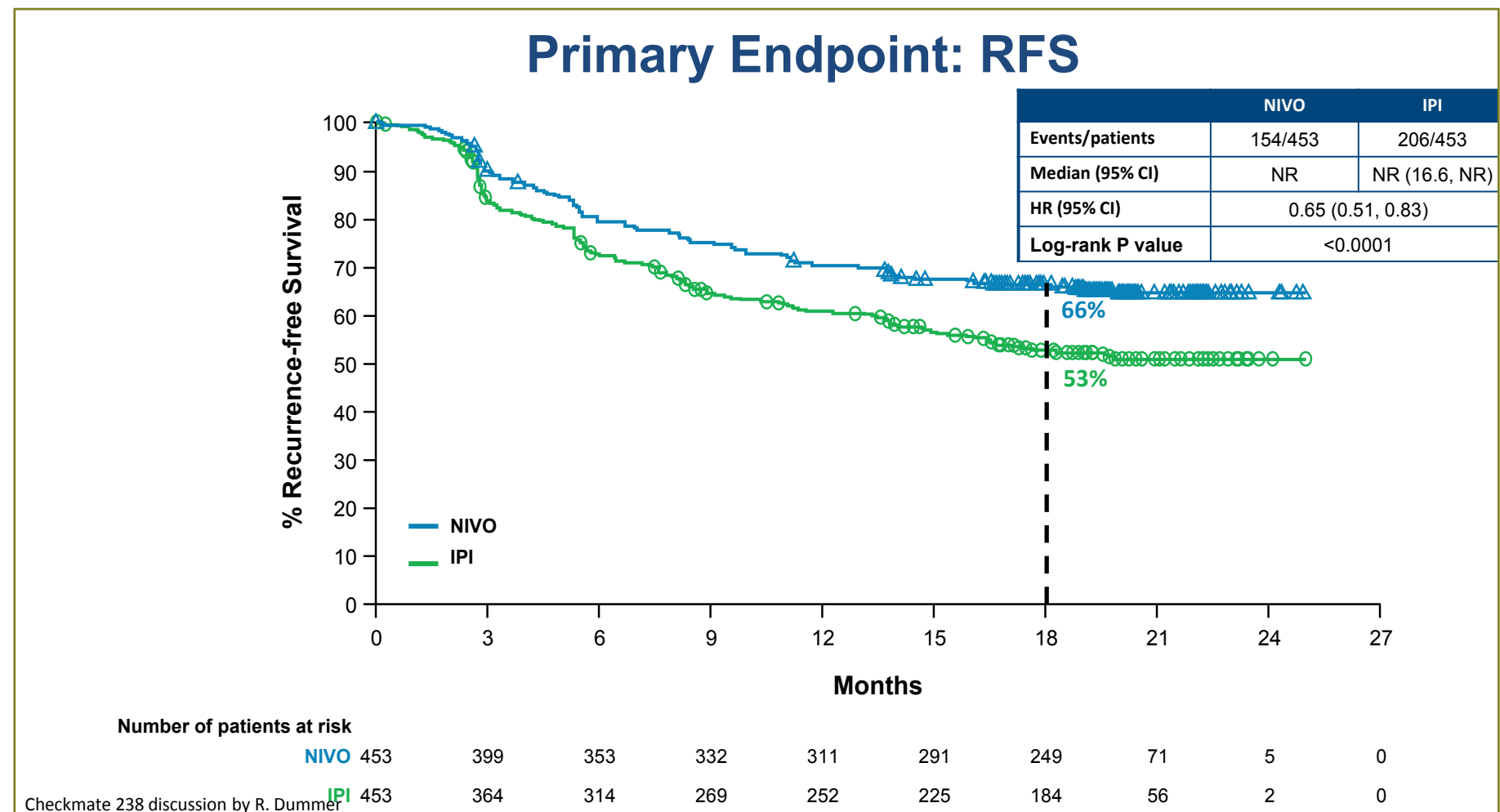
“Negli Usa ipilimumab è approvato in questo setting, ma è usato con parsimonia perché ha un’incidenza relativamente alta di effetti collaterali, mentre in Europa non ha avuto questa indicazione ed è ancora dibattuto quale sia il trattamento migliore da utilizzare in questi pazienti” ha detto Weber. Pertanto, ha aggiunto il professore, “c’è un chiaro bisogno di migliorare il rapporto rischio/beneficio della terapia adiuvante, vista la tossicità osservata in questo setting con ipilimumab 10 mg/kg, specie nei pazienti con melanoma in stadio IIIB/C e IV resecato, ad alto rischio di recidiva”.

In uno studio pilota su 33 pazienti con melanoma resecato

in stadio IIIC e IV, nivolumab utilizzato come terapia adiuvante è risultato ben tollerato e ha mostrato risultati promettenti di sopravvivenza, fornendo i presupposti per lo studio CheckMate-238.

## Lo studio CheckMate-238

CheckMate-238 è un trial di fase III randomizzato e in doppio cieco, a cui hanno partecipato 130 centri di 25 Paesi, presso i quali sono stati arruolati 906 pazienti con melanoma in stadio IIIB, IIIC e IV completamente resecato, con un rischio di recidiva non inferiore al 50% a 5 anni. I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1: 1 al trattamento con nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane oppure ipilimumab 10 mg/kg ogni 3 settimane per le prime quattro somministrazioni, seguite da 10 mg/kg ogni 12 settimane. I due immunoterapici sono stati somministrati per un anno o fino alla comparsa di una recidiva o di una tossicità non sopportabile.





L'endpoint primario era l'RFS, mentre la sopravvivenza globale (OR) era un endpoint secondario, così come la sicurezza e tollerabilità.

La maggior parte dei partecipanti (l'85%) presentava un melanoma cutaneo e le caratteristiche cliniche e demografiche erano ben bilanciate nei due bracci. L'80% in ciascun braccio aveva un melanoma in stadio IIIB o IIIC, circa il 40% in ogni braccio aveva una mutazione di BRAF e il 34% in ciascun braccio aveva un'espressione di PD-L1  $\geq$  5%.

Il numero mediano di somministrazioni è risultato pari a 24 nel gruppo trattato con nivolumab e 4 nel gruppo trattato con ipilimumab.

### Rischio di recidiva giù del 35%

Il trial è stato interrotto in anticipo dal Data Safety Monitoring Committee perché nivolumab ha mostrato benefici evidenti rispetto a ipilimumab. A Madrid, Weber ha presentato i risultati di un'analisi ad interim programmata dopo un follow-up minimo di 18 mesi, nella quale l'RFS è risultata significativamente superiore con nivolumab rispetto a ipilimumab (66,4% contro 52,7%), con una riduzione del 35% del rischio di recidiva (HR, 0,65; P < 0,0001).

"La differenza di RFS era del 10% a 12 mesi ed è leggermente aumentata, arrivando al 13% a 18 mesi, quando l'RFS nel gruppo nivolumab è risultata del 66% contro 53% nel gruppo ipilimumab" ha osservato Weber.

La PFS mediana non è ancora stata aggiunta in nessuno dei due gruppi e i dati di OS non sono ancora maturi, ma la loro analisi, ha spiegato Weber, sarà complicata dal fatto che i pazienti ricaduti potevano fare un crossover e passare al trattamento con il farmaco alternativo.

"I risultati mostrano chiaramente che l'RFS è più favorevole con nivolumab e va sottolineato che la maggior parte dei pazienti presentava una malattia a più alto rischio rispetto alla gran parte dei precedenti studi sul melanoma in adiuvante, cosa che rende i risultati ancora più incoraggianti" ha affermato Weber.

Nivolumab si è dimostrato superiore a ipilimumab anche nella maggior parte dei sottogruppi previsti dal protocollo, compresi quelli stratificati in base all'espressione di PD-L1 e allo status mutazionale del gene BRAF.

Infatti, l'RFS a 12 mesi è risultata superiore a nivolumab rispetto a ipilimumab sia nel sottogruppo con espressione di PD-L1 < 5% (64% contro 54%; HR 0,71) sia in quello con espressione di PD-L1  $\geq$  5% (82% contro 74%; HR 0,50). La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio nivolumab ed è risultata di 15,9 mesi nel braccio ipilimumab nel primo sottogruppo e non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci nel secondo sottogruppo.

Tolerability				
SAFETY SUMMARY				
n (%)	NIVO (n = 452)		IPI (n = 453)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Any AE	438 (97)	115 (25)	446 (99)	250 (55)
Treatment-related AE	385 (85)	65 (14)	434 (96)	208 (46)
Any AE leading to discontinuation	44 (10)	21 (5)	193 (43)	140 (31)
Treatment-related AE leading to discontinuation	35 (8)	16 (4)	189 (42)	136 (30)



Inoltre, l'RFS a 12 mesi è risultata superiore con nivolumab sia nei pazienti con BRAF-mutato (68% contro 63%; HR 0,72) sia in quelli con BRAF wild type (72% contro 57%; HR 0,58).

La sopravvivenza libera da metastasi a distanza nei pazienti in stadio III, un endpoint esplorativo del trial, è risultata dell'80% dopo 12 mesi nel braccio nivolumab e 73% nel braccio ipilimumab (HR 0,73; P = 0,0204).

### **Sicurezza e tollerabilità migliori con nivolumab**

“Nivolumab si è dimostrato non solo più efficace, ma anche più tollerabile e con un profilo di sicurezza migliore rispetto a ipilimumab, con un minor numero di effetti avversi di grado 3/4 e – quel che è più importante per me come oncologo, nella pratica clinica – un minor numero di interruzioni del trattamento dovute agli effetti collaterali” ha sottolineato Weber ai nostri microfoni.

L'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento e clinicamente rilevanti (di grado 3/4) è stata inferiore nel gruppo trattato con nivolumab rispetto a quello trattato con ipilimumab (46% contro 14%) e solo il 4% dei pazienti trattati con nivolumab ha dovuto interrompere il trattamento a causa di effetti collaterali di grado 3/4 contro il 30% di quelli trattati con l'immunoterapia di confronto.

Inoltre, non si sono registrati decessi correlati al trattamento nel gruppo nivolumab, mentre ce ne sono stati due nel gruppo ipilimumab (causati uno da aplasia midollare e l'altro da colite).

“Qualunque sia il parametro considerato, nel confronto con ipilimumab nivolumab è risultato il netto vincitore in termini di tollerabilità e tossicità” ha affermato il professore.

### **Risultati “entusiasmanti”**

“I risultati di CheckMate 238 sono davvero entusiasmanti” ha dichiarato John Haanen, a capo della Divisione di Oncologia

Medica del Netherlands Cancer Institute di Amsterdam, non coinvolto nello studio. “Questi dati mostrano per la prima volta che un farmaco anti-PD-1 è superiore nel setting adiuvante e, a grazie alla sua bassa tossicità, nivolumab risulta molto più maneggevole rispetto a ipilimumab. Lo stesso avviene nel setting metastatico in cui l'anti-PD-1 è più efficace, ha un profilo di tollerabilità molto migliore e ha rimpiazzato ipilimumab come trattamento di prima linea”.

Uno studio di fase III della European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sta valutando un altro anti-PD-1, pembrolizumab, come terapia adiuvante rispetto al placebo in pazienti con melanoma in stadio III resecato. “Se l'RFS sarà migliore anche con pembrolizumab, è probabile che la terapia anti-PD-1 in ambito adiuvante diventerà, nel prossimo futuro, la terapia standard per il melanoma ad alto rischio, a condizione che si evidenzino benefici anche sull'OS” ha osservato Haanen.

Secondo Dummer Reinhard, del Cancer Center Zürich della clinica universitaria della città elvetica, invitato dagli organizzatori del congresso a discutere lo studio, nivolumab, quanto meno negli Stati Uniti, è destinato a sostituire ipilimumab come terapia adiuvante per pazienti in tutti gli stadi, compreso lo stadio IIIA (non incluso nello studio Checkmate 238).

### **C'è ancora spazio per ipilimumab?**

Alla luce di questi risultati, molti si sono chiesti se ci sarà ancora qualche spazio per ipilimumab come trattamento adiuvante per il melanoma avanzato, totalmente resecato. “Penso che potrà ancora fare la sua parte, ma si tratterà di un ruolo molto piccolo, di nicchia” ha detto Weber a questo proposito. “Per esempio, cosa succederà in un paziente che viene trattato con nivolumab e progredisce molto rapidamente dopo aver iniziato la terapia con l'anti-PD-1? Probabilmente il clinico non continuerà con questo agente in monoterapia e potrebbe provare la combina-

zione nivolumab più ipilimumab oppure ipilimumab combinato con un altro farmaco all'interno di un trial o il solo ipilimumab".

Ma c'è anche un altro scenario possibile. "I pazienti trattati con nivolumab adiuvante che ricadono e possono essere operati di nuovo – una quota che potrebbe essere non trascurabile: circa il 15% del totale – potrebbero essere candidati dopo la resezione a un trattamento con ipilimumab, quanto meno negli Stati Uniti, dove questo immunoterapico è approvato per il trattamento adiuvante del melanoma resecato" ha aggiunto l'autore.

### Quale strategia ottimale nel setting adiuvante?

Se nivolumab esce chiaramente vincitore dal confronto con ipilimumab, più complesso è capire se sia una strategia terapeutica adiuvante migliore rispetto a una combinazione di farmaci target, dabrafenib e trametinib, che in un altro studio molto importante presentato nella sessione presidenziale dell'ESMO, il COMBI-AD, ha dato risultati eclatanti in pazienti con melanoma in stadio III con il gene BRAF mutato.

"Confrontare il nostro studio con il COMBI-AD è un po' come confrontare le pere con le mele" ha detto Weber. "È molto difficile, perché CheckMate 238 aveva un controllo attivo, ipilimumab, mentre nel COMBI-AD il controllo era un placebo. Inoltre, il nostro campione conteneva un numero considerevole di pazienti in stadio IV, mentre COMBI-AD, che pure è un trial molto valido, ha incluso pazienti in stadio IIIA, IIIB e IIIC; noi non avevamo pazienti in stadio IIIA, che erano circa il 19% nel COMBI-AD, e avevamo pazienti in stadio IV, che hanno naturalmente una prognosi peggiore".

"I risultati di entrambi i trial, in ogni caso, sono impressionanti. Guardando al futuro, penso che sia negli Stati Uniti sia in Europa probabilmente i pazienti con gene BRAF wild type saranno trattati con nivolumab adiuvante, che spero sarà approvato in tempi rapidi, mentre i pazienti con BRAF mutato avranno a disposizio-

ne due opzioni molto valide; sarà difficile scegliere tra di esse in termini di efficacia clinica, perché su questo fronte non c'è un modo semplice per fare un confronto fra le due, e penso che gli oncologi prescriveranno ora una ora l'altra ai loro pazienti BRAF-positivi" ha concluso Weber.

"Qui al congresso ESMO i dati sull'immunoterapia hanno forse colpito di più, perché sono stati ottenuti con un controllo attivo e in una popolazione ad alto rischio, ma sicuramente anche i dati dello studio COMBI-AD sono molto interessanti" ha aggiunto Ascierto.

Tuttavia, ha sottolineato l'esperto italiano, "se analizziamo i dati di sicurezza del COMBI-AD, l'impatto degli eventi avversi di grado 3/4 è risultato circa del 40% e oltre il 25% dei pazienti ha dovuto interrompere il trattamento a causa di tossicità"; anche per questo motivo, e soprattutto nei pazienti ad alto rischio, secondo Ascierto "probabilmente in futuro nivolumab sarà considerato il trattamento adiuvante di riferimento per il melanoma resecato".

### Alessandra Terzaghi

#### Bibliografia

J. Weber, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial (CheckMate 238). ESMO 2017; abstract LBA8\_PR.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440

J. Weber, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1709030.

[Leggi](#)



# Melanoma, combinazione dabrafenib-trametinib adiuvante dimezza il rischio di morte o ricaduta nello stadio III BRAF+



## GUARDA IL VIDEO

Il trattamento adiuvante con la combinazione di due farmaci mirati, l'inibitore di BRAF dabrafenib e l'inibitore di MEK trametinib, ha ridotto del 53% rispetto al placebo il rischio di ricaduta o decesso in pazienti con melanoma in stadio III, aventi il gene BRAF mutato. È questo il risultato principale dello studio multicentrico internazionale di fase III **COMBI-AD**, presentato a Madrid durante il Presidential Symposium sul melanoma al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Dopo un follow-up mediano di 2,8 anni, la sopravvivenza libera da ricaduta (RFS) a 3 anni osservata nel gruppo di pazienti trattati con dabrafenib e trametinib è risultata del 58% contro 39%

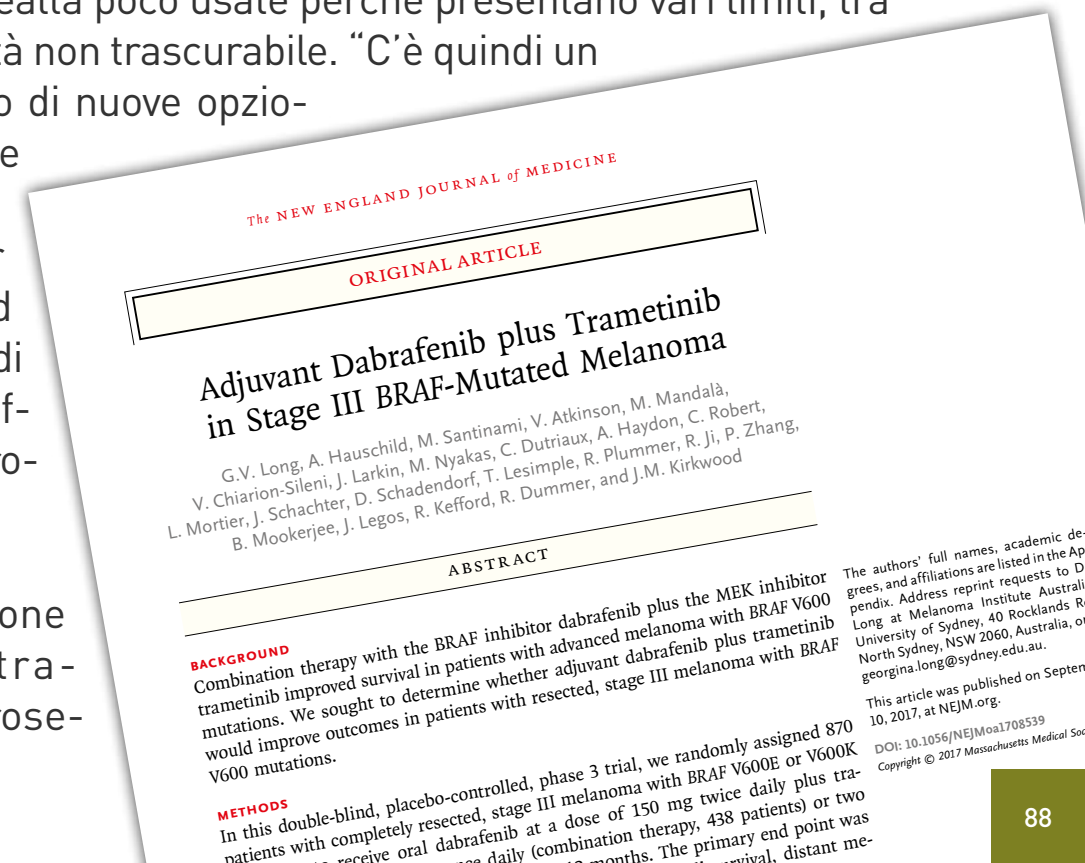
nel gruppo trattato con un placebo (HR 0,47; IC al 95% 0,39-0,58;  $P < 0,001$ ).

### Necessarie nuove opzioni nel setting adiuvante

“Anche se sottoposti a resezione completa, i pazienti con melanoma in stadio III sono ad alto rischio di ricidiva e molti di essi finiscono per sviluppare metastasi e morire” ha spiegato ai nostri microfoni il secondo firmatario dello studio, **Axel Hauschild**, dell'Università di Kiel, illustrando il razionale della sperimentazione.

Le terapie adiuvanti attualmente approvate, l'interferone e, solo negli Stati Uniti, il farmaco immunoterapico anti-CTLA4 ipilimumab, sono in realtà poco usate perché presentano vari limiti, tra cui una tossicità non trascurabile. “C'è quindi un grosso bisogno di nuove opzioni terapeutiche nel setting adiuvante, per i pazienti ad alto rischio di ricidiva” ha affermato il professore.

La combinazione dabrafenib-trametinib, ha pro-



guito l'autore, ha già dimostrato in studi di fase III di migliorare la sopravvivenza nel melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con BRAF-mutato e in molti Paesi è approvata per questa popolazione di pazienti. Su queste basi, Hauschild e i colleghi hanno deciso di testarla anche nel setting adiuvante nello studio COMBI-AD, il primo ad aver valutato farmaci target nel trattamento adiuvante del melanoma in stadio III.

## Lo studio COMBI-AD

COMBI-AD è un trial randomizzato, controllato e in doppio cieco, che ha coinvolto 169 centri di 26 Paesi, in cui sono stati arruolati 870 pazienti con melanoma in stadio III e con BRAF mutato, assegnati in rapporto 1:1, entro 12 settimane dalla resezione completa, al trattamento con dabrafenib 150 mg due volte al giorno più trametinib 2 mg una volta al giorno o un placebo per 12 mesi.

L'endpoint primario del trial era l'RFS, mentre gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS), la libertà da ricaduta (FFR) e la sicurezza.

Il 18% dei pazienti era in stadio IIIa, il 41% in stadio IIIb e il 40% in stadio IIIc. Inoltre, il 91% aveva la mutazione di BRAF V600E e il 9% la mutazione V600K, la distribuzione che tipicamente si riscontra anche nella pratica clinica. La maggior parte dei pazienti (il 92%) presentava un performance status ECOG pari a 0 e

il 17% aveva non meno di quattro linfonodi positivi. In generale, le caratteristiche di base erano simili nei due gruppi.

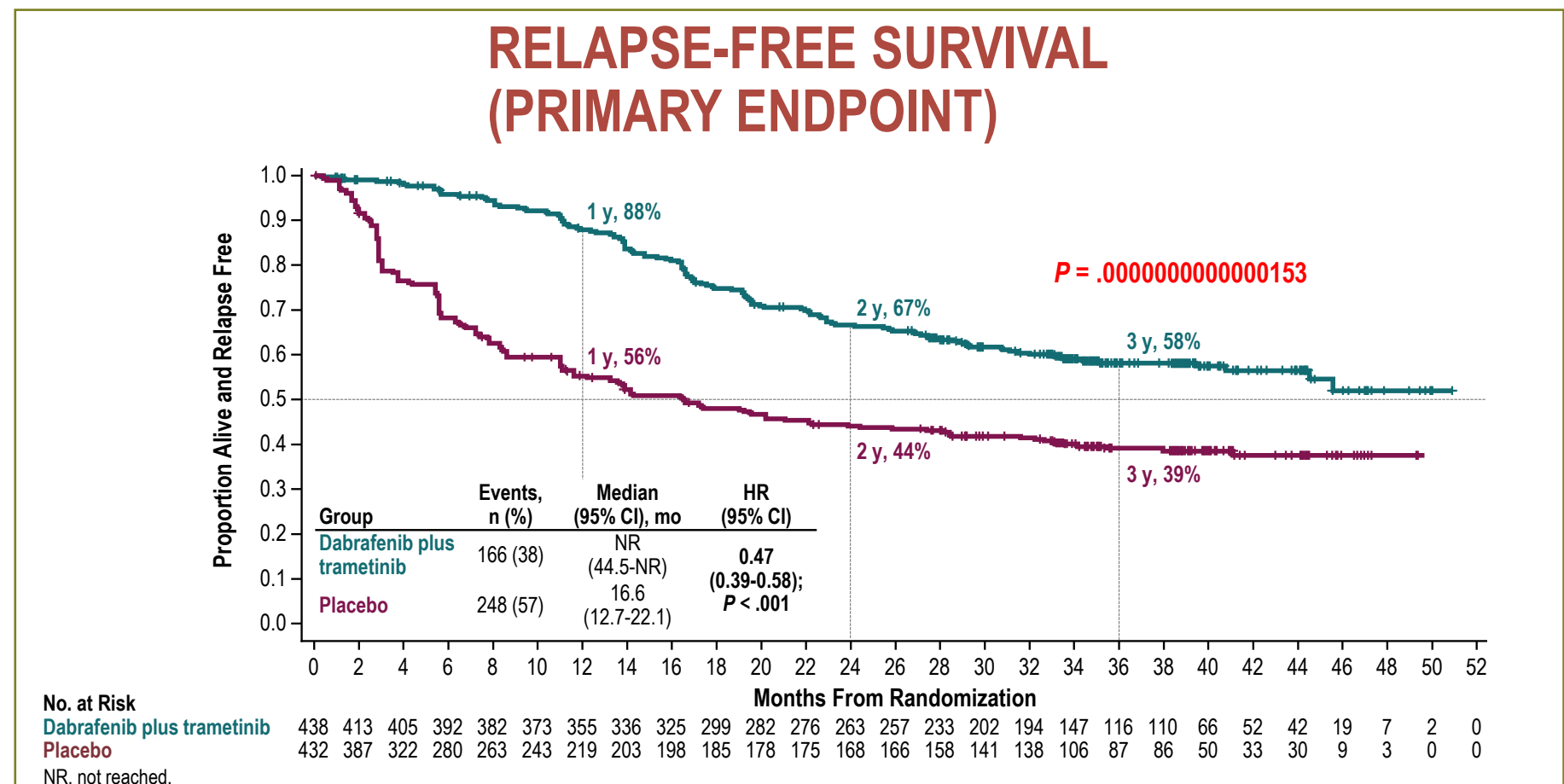
## Miglioramento significativo della RFS

Lo studio ha centrato in pieno il suo obiettivo primario: migliorare in modo significativo l'RFS con la combinazione rispetto al placebo.

L'RFS a 12 mesi è risultata del 67% con dabrafenib-trametinib contro 56% con il placebo e l'RFS a 2 anni è risultata rispettivamente del 67% contro 44%.

Al momento del cutoff dei dati (30 giugno 2017), l'RFS mediana non era ancora stata raggiunta nel gruppo trattato con la combinazione ed era di 16,6 mesi nel gruppo di controllo.

Il beneficio di RFS associato alla combinazione è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati, nessuno escluso,



ha riferito Hauschild. "Tutti i tre gli stadi hanno beneficiato ugualmente della combinazione allo stesso modo, con HR compresi fra 0,44 e 0,50" ha detto l'autore.

## Combinazione vincente sull'OS

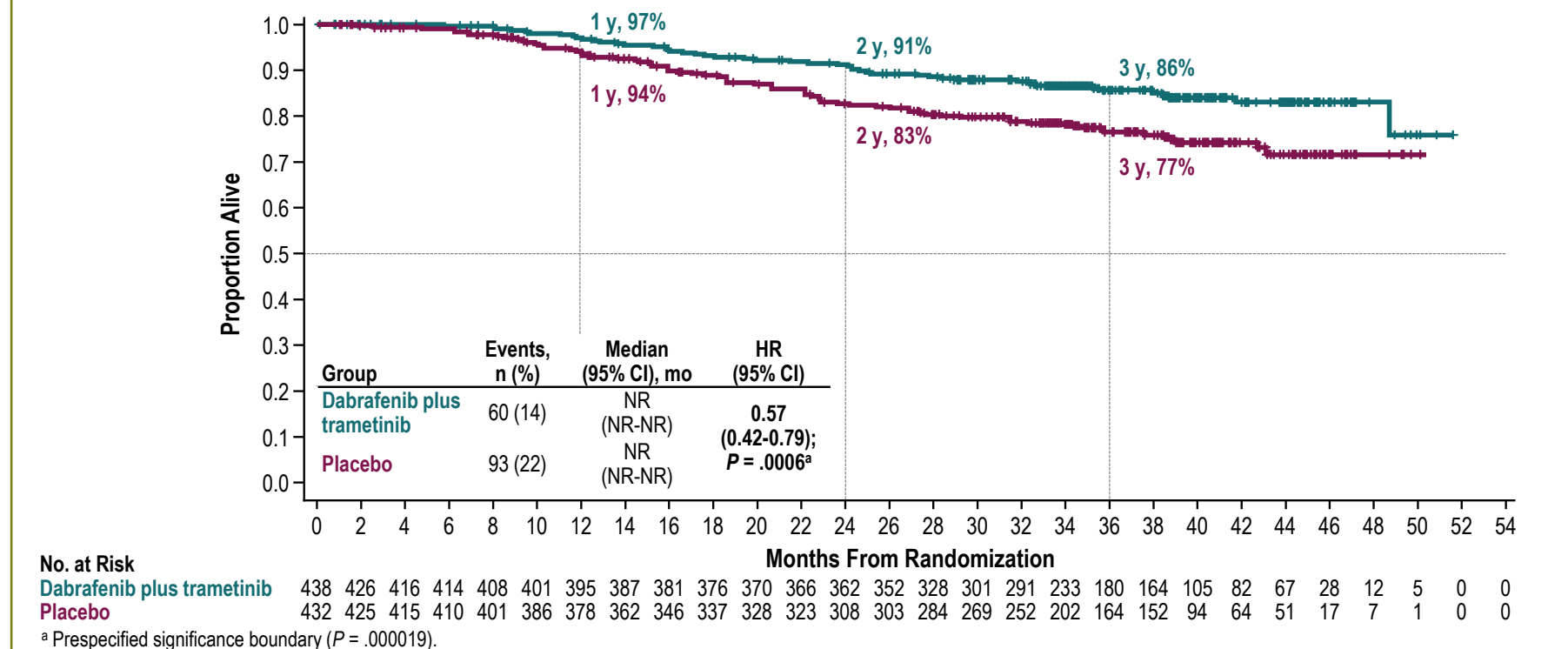
La combinazione dabrafenib-trametinib ha mostrato di offrire un vantaggio rispetto al placebo anche in tutti gli endpoint secondari di efficacia.

I dati precoci di OS hanno mostrato che l'86% dei pazienti nel braccio in trattamento attivo era vivo a 3 anni contro il 77% dei controlli (HR 0,57; IC al 95% 0,42-0,79; P = 0,0006). Nell'analisi ad interim, il vantaggio di OS non è risultato ancora statisticamente significativo, in quanto i criteri predefiniti del protocollo richiedevano un valore di P pari a 0,000019.

Secondo Hauschild si tratta comunque di un risultato estremamente interessante. "Per l'OS, abbiamo trovato una riduzione del 43% del rischio di decesso causato dal melanoma metastatico: un risultato impressionante che viene mantenuto nel tempo" ha affermato lo specialista.

"Questi sono i migliori risultati mai ottenuti da un trattamento adiuvante nel melanoma in stadio III" ha dichiarato Hauschild. "Il trattamento combinato con dabrafenib e trametinib ha più che dimezzato il rischio di recidiva o decesso rispetto al placebo e il beneficio di RFS si è tradotto in un miglioramento di OS molto rilevante, con una riduzione del 43% del rischio di

## OVERALL SURVIVAL (FIRST INTERIM ANALYSIS)



morte, un risultato eccellente per una terapia adiuvante" ha aggiunto il professore.

## Vantaggio su altri endpoint secondari

"Per gli altri due endpoint secondari di efficacia abbiamo ottenuto un beneficio della stessa entità in termini di HR" ha specificato Hauschild. La combinazione dei due inibitori, infatti, ha ridotto del 49% rispetto al placebo il rischio di metastasi a distanza o decesso (HR 0,51; IC al 95% 0,40-0,65); inoltre, con il trattamento sperimentale si è ottenuto un miglioramento del 53% della libertà da recidiva (HR 0,47; IC al 95% 0,39-0,57).

Le terapie di salvataggio a cui sono stati sottoposti i pazienti dopo lo studio sono state simili nei due bracci, ha riferito l'autore, e in alcuni casi hanno previsto un rechallenge con una combinazione di inibitori di BRAF/MEK.





## Nessun nuovo segnale di sicurezza, qualche interruzione in più del previsto

Sul fronte della sicurezza, gli eventi avversi hanno mostrato una frequenza del 97% nel gruppo trattato con dabrafenib e trame-tinib contro 88% con il placebo, mentre l'incidenza degli eventi avversi di grado 3/4 è risultata rispettivamente del 41% - un risultato in linea con quanto osservato per il trattamento con la combinazione del melanoma in stadio IV, ha sottolineato Hauschild - contro 14%.

I più comuni eventi avversi di qualsiasi grado nel gruppo trattato con la combinazione, risultati per lo più di grado 1/2, sono stati piressia (63%), stanchezza (47%) e nausea (40%).

Complessivamente, circa un quarto dei pazienti trattati con dabrafenib-trametinib (il 26%) ha dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi contro il 3% dei controlli.

"Il numero di interruzioni della terapia combinata è risultato leggermente superiore rispetto a quello atteso e rispetto agli studi sui pazienti con melanoma di stadio IV" ha riferito l'autore. "Questo potrebbe essere accaduto perché il 90% dei partecipanti allo studio non è andato incontro a progressione e sono stati trattati per l'intero anno previsto. Più a lungo i pazienti sono esposti al trattamento, più è probabile registrare eventi avversi. Inoltre, nel setting adiuvante la pressione sui pazienti affinché continuino a fare la terapia è inferiore a rispetto a quella sui pazienti in stadio IV, che hanno già metastasi d'organo" ha spiegato Hauschild.

Per fortuna, ha aggiunto il professore, "non ci sono stati eventi avversi fatali nel gruppo trattato con la combinazione, non si sono registrate nuove tossicità rispetto a quelle già osservate nel melanoma in stadio IV e, in generale, possiamo dire che il trattamento è stato ben tollerato".

"Il gruppo trattato con la combinazione e il gruppo di controllo sono stati sottoposti in ugual misura a terapie di salvataggio. Il 74% dei pazienti in entrambi i gruppi ha ricevuto un trattamento sistemico per la malattia progressiva, per cui, alla luce di questo equilibrio, è improbabile che tali terapie di salvataggio abbiano avuto un impatto diverso sull'OS nei due gruppi e possiamo dire il miglioramento osservato con dabrafenib-trametinib su questo parametro è da imputare esclusivamente all'effetto della combinazione".

## Dati che cambiano la pratica clinica

"Questi dati, nell'insieme, sono in grado di modificare la pratica clinica. La combinazione dabrafenib-trametinib è un'opzione nuova e molto efficace per il trattamento adiuvante nei pazienti affetti da melanoma con BRAF-mutato, ad alto rischio di recidiva" ha concluso l'autore.

"Stiamo cercando di sviluppare terapie adiuvanti per il melanoma da molti anni. L'interferone ha portato a benefici minimi ed è gravato da una tossicità elevata, per cui non è stato adottato su larga scala. La prima rivoluzione in questo setting è avvenuta con ipilimumab, che nello studio EORTC 18071, presentato solo l'anno scorso all'ESMO, ha dimostrato di migliorare in modo significativo la sopravvivenza rispetto al placebo. Tuttavia, anche il regime con ipilimumab usato nello studio si è dimostrato abbastanza tossico" ha commentato Olivier Michielin, del Centro ospedaliero universitario di Losanna.

"L'interferone e ipilimumab sono entrambi immunoterapie, ma nel COMBI-AD per la prima volta si è testato un approccio diverso, una combinazione di farmaci target, per la terapia adiuvante per il melanoma" ha proseguito Michielin. "I miglioramenti di sopravvivenza ottenuti sono molto significativi e fanno sì che questo nuovo trattamento rappresenti un'opzione attraente per i pazienti con mutazioni di BRAF (circa la metà dei pazienti con melanoma)".

## Immunoterapia o target therapy: qual è l'opzione migliore?

"Sia ipilimumab sia la combinazione dabrafenib-trametinib hanno migliorato la sopravvivenza rispetto al placebo. Ora occorre capire quale strategia adiuvante sia la più adatta per ogni paziente - immunoterapia o target therapy - considerando anche i nuovi risultati portati a questo congresso sugli inibitori di PD-1". Il chiaro riferimento dell'esperto è ai risultati dello studio CheckMate 238,

presentato anch'esso nel Presidential Symposium sul melanoma. In questo trial, l'anti-PD-1 nivolumab adiuvante si è dimostrato significativamente più efficace di ipilimumab in pazienti con melanoma in stadio III/IV, totalmente resecato, rendendo di fatto ipilimumab già superato dopo un solo anno dallo studio EORTC 18071 o, nella migliore delle ipotesi, relegato a impieghi di nicchia.

"Ora abbiamo a disposizione due strategie diverse in termini di meccanismo d'azione, ma che penso siano ugualmente valide in termini di efficacia. Se ci focalizziamo solo sugli outcome, non è stato fatto un confronto testa a testa tra nivolumab e dabrafenib-trametinib, perciò nessuno sa quale opzione sia davvero la migliore, ma i due studi hanno avuto più o meno lo stesso risultato." ha detto Hauschild a questo proposito.

"Per i pazienti con BRAF-mutato ora ci sono due possibilità: nivolumab oppure la combinazione dabrafenib-trametinib; per quelli con BRAF non mutato possiamo usare nivolumab. Alla luce dei nuovi dati, ipilimumab non può più essere considerato una valida opzione perché è troppo tossico e meno efficace dell'anti PD-1" ha concluso il professore.

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

A. Hauschild, et al. COMBI-AD: Adjuvant Dabrafenib (D) Plus Trametinib (T) for Resected Stage III BRAF V600E/K-Mutant Melanoma. ESMO 2017; abstract LBA6\_PR.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440

G.V. Long, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1708539.

[Leggi](#)

# Melanoma, vemurafenib adiuvante clinicamente efficace negli stadi IIC-IIIB

L'inibitore di BRAF vemurafenib utilizzato come terapia adiuvante in pazienti con melanoma in stadio IIC-IIIC totalmente resecato e con la mutazione BRAF V600, ad alto rischio di recidiva, ha dato risultati misti nello studio randomizzato di fase III **BRIM8**, presentato di recente a Madrid in occasione del congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), durante il Presidential Symposium. Infatti, delle due coorti studiate, la prima (pazienti negli stadi da IIC a IIIB) ha mostrato di beneficiare del trattamento, mentre la seconda (pazienti in stadio IIIC) no.

Nella coorte in stadio IIIC, la mediana della sopravvivenza libera da malattia (DFS), endpoint primario del trial, è risultata di 23,1 mesi nel braccio trattato con l'inibitore di BRAF contro 15,4 mesi nel braccio trattato con un placebo; tuttavia, la differenza non ha raggiunto una significatività statistica (HR 0,80; IC al 95% 0,54-1,18; P = 0,2598).

Nella coorte in stadio da IIC a IIIB, il braccio trattato con vemurafenib al momento dell'analisi dei dati non aveva ancora raggiunto la DFS mediana, che si è invece attestata sui 36,9

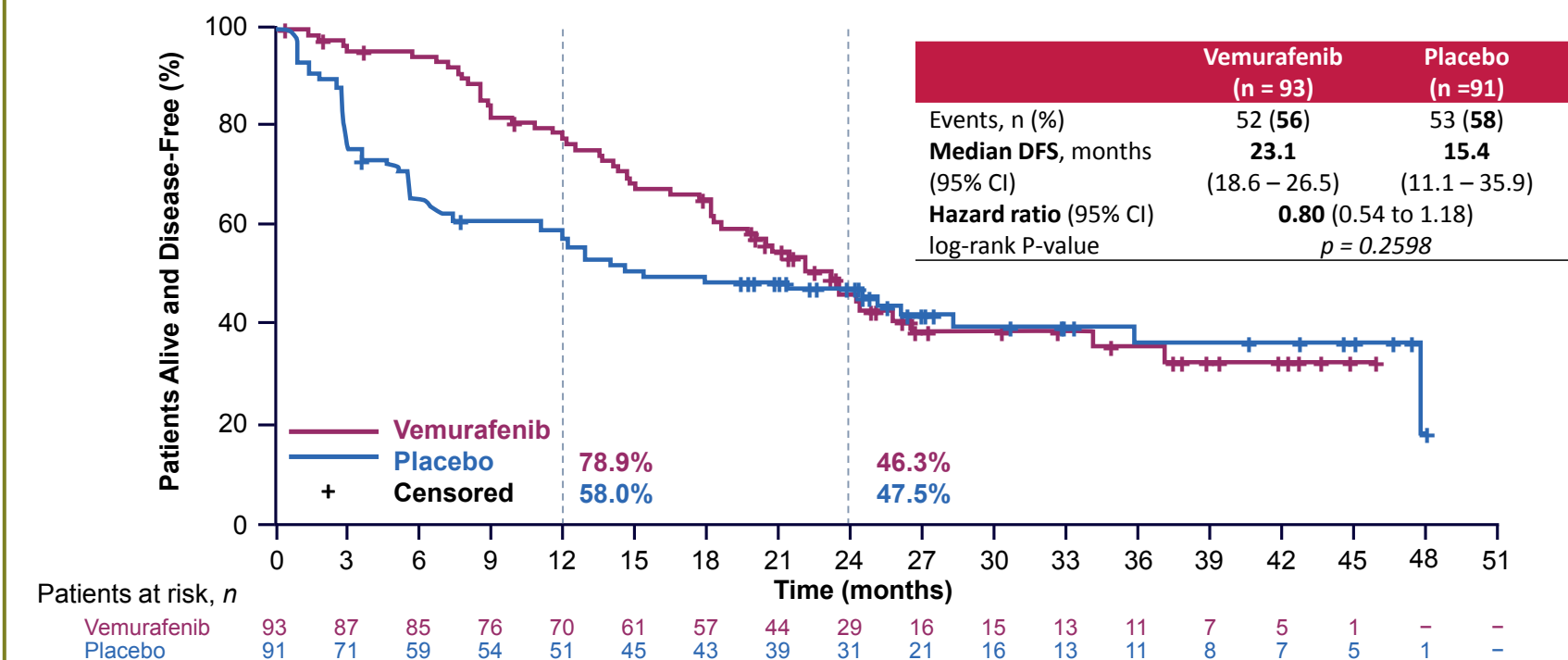
mesi nel braccio di controllo (HR 0,54%; IC al 95% 0,37-0,79); secondo gli autori del trial, la differenza tra i due gruppi non è statisticamente significativa, ma clinicamente rilevante.

## Opzione efficace per gli stadi IIC-IIIB

"La monoterapia con vemurafenib si è dimostrata un'opzione adiuvante efficace e ben tollerata per i pazienti con melanoma BRAF V600-positivo resecato, in stadio da IIC a IIIB", ha affermato il primo autore dello studio **Karl Lewis**, del Comprehensive

### BRIM8: Primary DFS endpoint (Cohort 2, stage IIIC)

- One year of adjuvant vemurafenib increased median DFS vs placebo in stage IIIC *BRAF*<sup>V600</sup> melanoma demonstrating a biologic effect, however it did not significantly reduce DFS risk





Cancer Center della University of Colorado di Aurora. Tuttavia, ha aggiunto l'oncologo "servono ulteriori studi per migliorare gli outcome nei pazienti con melanoma resecato, in stadi più avanzati".

Nel melanoma ad alto rischio resecato esiste un'importante richiesta di nuovi trattamenti adiuvanti, in grado di ridurre il rischio di recidiva. Attualmente non è disponibile una terapia che abbia dimostrato una reale efficacia in questo setting di pazienti e le opzioni approvate offrono vantaggi limitati, a fronte di tossicità considerevoli, ha spiegato Lewis.

Vemurafenib ha già dimostrato un'attività clinica significativa nei pazienti con melanoma avanzato o metastatico BRAF V600-positivo, ma il ruolo di questo agente come terapia adiuvante finora non era chiaro.

Per valutare le potenzialità del BRAF-inibitore come terapia adiuvante del melanoma resecato ad alto rischio, Lewis e i colleghi ne hanno analizzato efficacia e sicurezza su un totale di 498 pazienti, suddivisi in due coorti: una formata da 314 pazienti in stadio IIC-III B (coorte 1) e l'altra composta da 184 pazienti in stadio IIIC (coorte 2). I pazienti di ciascuna coorte sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con vemurafenib o un placebo e il trattamento è continuato per un anno.

## Risultati diversi nelle due coorti

Nella coorte dei pazienti in stadio più avanzato, la DFS a 12

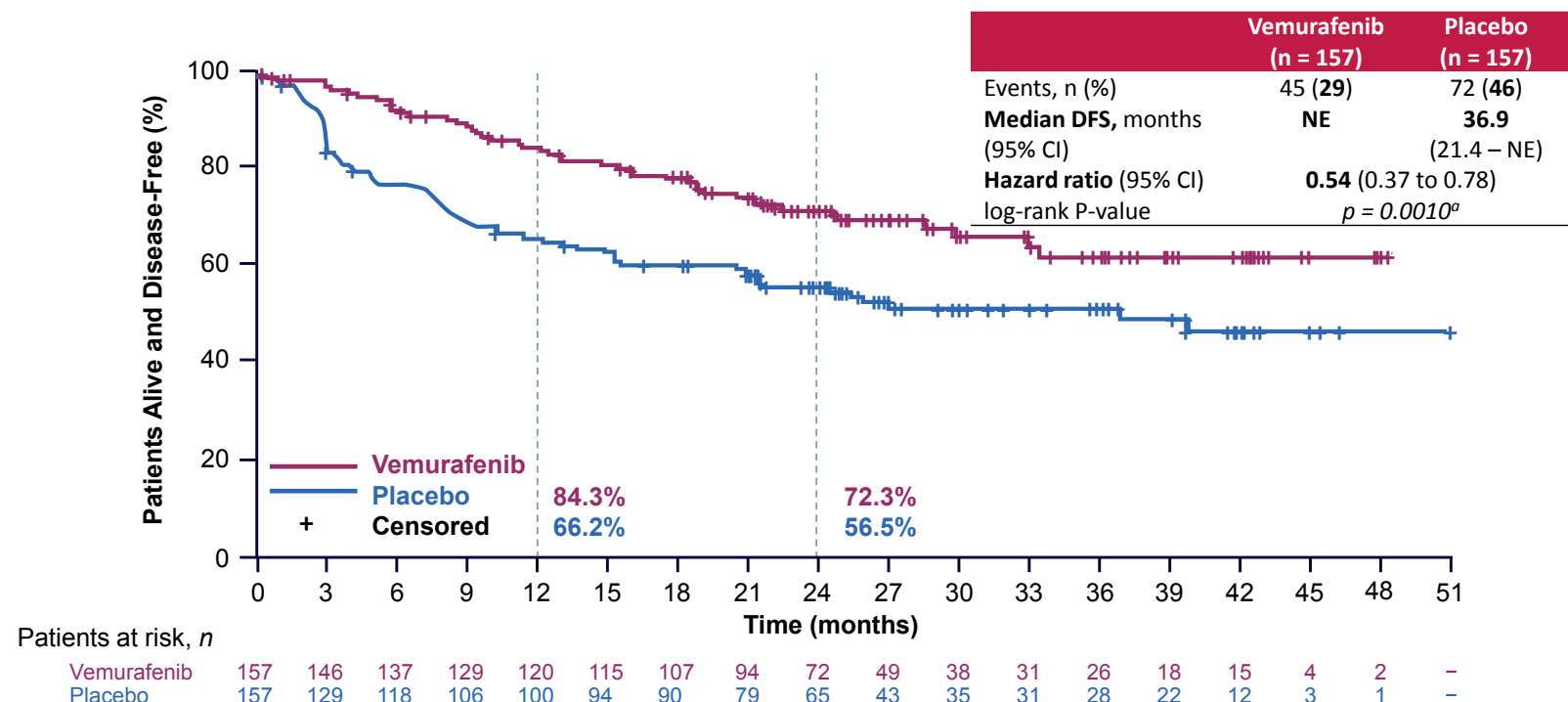
mesi è risultata del 78,9% con vemurafenib contro il 58% con placebo, ma questa differenza si è annullata nell'anno successivo, tanto che la DFS a 24 mesi è risultata sovrapponibile nei due bracci: 46,3% con il BRAF-inibitore e 47,5% con il placebo.

Un quadro diverso è emerso dall'analisi dei dati relativi ai pazienti con melanoma resecato in stadio IIC-III B: nei 157 pazienti assegnati a 12 mesi di vemurafenib adiuvante si sono verificati 45 eventi clinici contro 72 eventi nei 157 pazienti trattati con il placebo. In questa coorte la DFS a 12 mesi è risultata pari all'84,3% con vemurafenib e 66,2% con il placebo, mentre la DFS a 24 mesi, è risultata rispettivamente del 72,3% contro 56,5%.

"Il beneficio di DFS di questa entità non era mai stato dimostrato prima nei pazienti in stadio IIC-III B. Tuttavia, a causa del disegno statistico pre-specificato dello studio, questi dati non possono essere considerati statisticamente significativi " ha affermato Lewis.

### BRIM8: Primary DFS endpoint (Cohort 1, stage IIC–III B)

- One year of adjuvant vemurafenib results in 46% DFS risk reduction in stage IIC-III B BRAF<sup>V600</sup> melanoma, demonstrating a substantial clinical benefit vs placebo



Per quanto riguarda i risultati negativi ottenuti nei pazienti con malattia in stadio più avanzato, “potrebbero essere spiegati ipotizzando una diversa biologia della malattia rispetto allo stadio IIC-IIIB; inoltre, 12 mesi di terapia adiuvante per questi pazienti potrebbero non essere sufficienti” ha concluso l'autore.

### Quale futuro per vemurafenib come terapia adiuvante?

In ogni caso, il futuro di vemurafenib nel setting adiuvante per il melanoma appare piuttosto incerto. Sempre nel Presidential Symposium, infatti, sono stati presentati altri due studi di fase III, CheckMate 238 e COMBI-AD, in cui sono stati testati un'immunoterapia (nivolumab) e una combinazione di inibitori di BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib), che hanno dato risultati eclatanti, destinati a cambiare la pratica clinica.

“Lo studio BRIM8 è stato il primo avviato nel setting adiuvante e forse per questo paga lo scotto di qualche difetto di tipo metodologico. Era difficile pensare di poter ottenere risultati migliori con la monoterapia rispetto a una combinazione di inibitori, dal momento che nel setting metastatico già si sa che la combinazione è superiore alla monoterapia” ha commentato ai nostri microfoni Paolo Ascierto, Direttore dell'Unità di Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS-Fondazione Pascale di Napoli.

Tuttavia, ha aggiunto l'esperto, “nella popolazione in stadio IIC, che non è così a basso rischio e per la quale, al momento, ci sono pochissimi dati, vemurafenib si è dimostrato efficace, per cui il farmaco potrà avere un ruolo e colmare un bisogno finora non soddisfatto in questi pazienti, nei quali il rischio di metastatizzazione è elevato”.

**Alessandra Terzaghi**



### Bibliografia

K. Lewis, et al. BRIM8: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of adjuvant vemurafenib in patients (pts) with completely resected, BRAFV600+ melanoma at high risk for recurrence. ESMO 2017; abstract LBA7\_PR.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440

# Melanoma avanzato, promettente la combinazione epacadostat-pembrolizumab

La combinazione dell'inibitore dell'indoleammina 2,3-diossigenasi 1 (IDO1) epacadostat e dell'inibitore del checkpoint immunitario PD-1 pembrolizumab ha mostrato un'attività antitumorale promettente, associata a un buon profilo di tollerabilità, in pazienti con melanoma avanzato, sia già trattati sia naïve al trattamento, nello studio di fase I/II **ECHO-202/KEYNOTE-037**. I risultati aggiornati del trial, tuttora in corso sono stati presentati all'ultimo congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), tenutosi di recente a Madrid.

In questo studio, oltre la metà dei pazienti trattati ha risposto al trattamento con la combinazione e le risposte sono apparse durature.

"I dati aggiornati dello studio ECHO-202/KEYNOTE-rafforzano i risultati pubblicati in precedenza e continuano a indicare che la nuova combinazione di epacadostat con l'immunoterapia ha le potenzialità per offrire un profilo di efficacia e sicurezza favorevole per il trattamento dei pazienti affetti da melanoma avanzato" ha dichiarato il primo autore della sperimentazione, **Omid Hamid**, dell'Angeles Clinic and Research Institute di Los Angeles, in California.

Inoltre, ha aggiunto l'autore "questi risultati forniscono un solido presupposto per la valutazione attualmente in corso, in uno studio di fase III, della combinazione epacadostat-pembrolizumab nei pazienti con melanoma avanzato".

## Il razionale dello studio

Gli inibitori di PD-1 pembrolizumab e nivolumab in monoterapia si sono dimostrati efficaci e ben tollerati nel trattamento del melanoma avanzato. Studi precedenti hanno dimostrato che la



Prof.ssa Paola Queirolo

Melanoma avanzato: combinazione epacadostat-ipilimumab migliora gli outcome

## GUARDA IL VIDEO

combinazione di nivolumab e ipilimumab ha portato a un miglioramento dell'efficacia rispetto alla monoterapia, ma al prezzo di una maggiore tossicità. Pertanto, ha detto Hamid illustrando il razionale dello studio, servono strategie di combinazione che migliorino l'efficacia del trattamento, limitando la tossicità.

I tumori possono eludere la sorveglianza immunitaria mediante diversi meccanismi, tra cui l'inibizione attraverso un checkpoint immunitario dell'attivazione delle cellule T e la sovraregolazione dell'enzima IDO1. Epacadostat è un inibitore orale dell'IDO1 estremamente potente e selettivo, ha spiegato il ricercatore, e combinarlo con un inibitore di un checkpoint immunitario potrebbe migliorare gli outcome nei pazienti con melanoma avanzato e altre neoplasie.



Su queste basi, Hamid e i colleghi hanno deciso di valutare epacadostat in combinazione con pembrolizumab nello studio di fase I/II ECHO-202/KEYNOTE-037 su pazienti con melanoma avanzato. I partecipanti potevano essere sia naïve al trattamento sia già trattati in precedenza, ma non con un inibitore di IDO1 o un inibitore di PD-1.

L'outcome primario era la percentuale di risposta obiettiva (ORR) nella coorte trattata come da protocollo, formata da 63 pazienti, di cui 53 mai sottoposti prima ad alcun trattamento per la malattia avanzata.

## Best Objective Response by RECIST v1.1

*Epacadostat Plus Pembrolizumab, P1/2 Advanced Melanoma*

	All Patients (N=65)	Treatment-Naive for Advanced Disease, All E Doses (n=54)	Treatment-Naive for Advanced Disease, E 100 mg (n=39)
Per-protocol evaluable,* n (%)	n=63	n=53	n=38
<b>ORR (CR+PR)</b>	<b>35 (56)</b>	<b>29 (55)</b>	<b>22 (58)</b>
CR	9 (14)	7 (13)	3 (8)
PR	26 (41)	22 (42)	19 (50)
SD	10 (16)	9 (17)	6 (16)
<b>DCR (CR+PR+SD)</b>	<b>45 (71)</b>	<b>38 (72)</b>	<b>28 (74)</b>
PD or death	18 (29)	15 (28)	10 (26)
Not evaluable†	n=2	n=1	n=1

- For all patients, based on irRECIST (n=63\*): ORR=59% (9 CR, 28 PR); DCR=75% (10 SD)

### Response Observed Across Patient Subgroups (N=63\*)

- BRAF-mutation-positive (n=18) vs -negative (n=43): 50% vs 56% ORR
- Liver metastases yes (n=24) vs no (n=39): 46% vs 62% ORR
- LDH normal (n=39) vs elevated (n=23): 62% vs 48% ORR
- M1c (n=35) vs non-M1c (n=28): 49% vs 64% ORR

CR, complete response; DCR, disease control rate; E, epacadostat; irRECIST, immune-related RECIST; LDH, lactate dehydrogenase; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease. \* ≥1 postbaseline scan, or discontinuation or death before first postbaseline scan. † Scan data not documented in the clinical trial database at time of data cutoff.

## Risposta superiore al 50%

Nel complesso, 35 pazienti su 63 (il 56%) hanno risposto alla combinazione, di cui 9 (il 14%) hanno ottenuto una risposta completa, 26 (il 41%) una risposta parziale e 10 (il 16%) una stabilizzazione della malattia, con un tasso di controllo della malattia (DCR) del 71% (45 pazienti su 63).

Nel gruppo dei 53 pazienti non trattati in precedenza, si è osservata una risposta obiettiva in 29 casi (il 55%) con sette risposte complete (13%), 22 risposte parziali (42%) e 9 stabilizzazioni della malattia (17%), pari a un DCR del 72% (38 pazienti su 54).

Inoltre, nei 38 pazienti naïve valutabili, 22 (il 58%) hanno risposto alla dose di epacadostat raccomandata per la fase II (100 mg) e il DCR è risultato del 74%.

Le risposte si sono osservate in tutti i sottogruppi di pazienti chiave, compresi quelli con tumori BRAF positivi o negativi (ORR 50% contro 56%), con livelli di LDH normali o elevati (62% contro 48%), con o senza metastasi epatiche (46% contro 62%) e in stadio M1c o no (49% contro 64%).

Complessivamente, all'ultimo follow-up, dei 35 pazienti che avevano ottenuto una risposta al trattamento, 30 stavano ancora rispondendo e la durata mediana della risposta è risultata di 45 settimane (range: 1-121 settimane).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 12,4 mesi, con percentuali di PFS a 6, 12 e 18 mesi rispettivamente del 65%, 52% e 49%.

## Progression-Free Survival

*Epacadostat Plus Pembrolizumab, P1/2 Advanced Melanoma*

Variable	All Patients (N=65)	Treatment-Naive for Advanced Disease (n=54)	Treatment-Naive for Advanced Disease, E 100 mg (n=39)
Median PFS, months (90% CI)	12.4 (6.2, 23.8)	22.8 (6.2, 23.8)	NR (4.2, NR)
PFS rate, % (90% CI)			
6 months	65 (54, 74)	65 (53, 75)	64 (49, 76)
12 months	52 (40, 63)	52 (38, 64)	55 (39, 69)
18 months	49 (37, 60)	52 (38, 64)	55 (39, 69)

Nel gruppo dei pazienti naïve, invece, la PFS mediana è stata di 22,8 mesi, con percentuali di PFS a 6, 12 e 18 mesi rispettivamente del 65%, 52% e 52%, mentre nel gruppo dei pazienti naïve trattati con la dose di epacadostat approvata per la fase II la PFS mediana non è ancora stata raggiunta e la PFS a 6, 12 e 18 mesi è risultata rispettivamente del 64%, 55% e 55%.

### Profilo di sicurezza sovrapponibile alla monoterapia

Gli eventi avversi più comuni (di qualsiasi grado) correlati al trattamento sono stati rash (46%), stanchezza (43%), prurito (29%), artralgia (17%), diarrea (15%), nausea (12%), aumento dell'AST (12%), aumento delle lipasi (11%), aumento dell'ALT (11%) e aumento degli enzimi epatici (11-12%).

Gli eventi avversi di grado 3/4 hanno avuto un'incidenza del 20% e sono consistiti in quattro casi di aumento della lipasi, tre di rash, due di aumento delle transaminasi epatiche, uno di stanchezza e uno di artralgia.

Inoltre, gli eventi avversi correlati al trattamento hanno costretto 16 pazienti (il 25%) a sospendere il trattamento, sette (l'11%) a ridurre il dosaggio e quattro (il 6%) a interromperlo.

Gli eventi avversi gravi correlati al trattamento sono stati un caso di artralgia, uno di epatite autoimmune e uno di colite. Al momento del cutoff dei dati, tuttavia, queste problematiche si erano risolte, tranne l'artralgia.

Non si sono verificati decessi correlati al trattamento e nel complesso il profilo di sicurezza è risultato in linea con i risultati della fase I (già riportati in precedenza) e con altri risultati di sicurezza ottenuti in fase I/II in altre neoplasie.

In generale, inoltre, il profilo di sicurezza della combinazione si è rivelato coerente anche con quello di pembrolizumab in monoterapia.

### Il punto di vista dell'esperta

“I risultati di questo studio sono interessanti sotto ogni punto di vista perché si sono ottenute risposte eccellenti, profonde e durature, e anche i dati di tossicità sono molto incoraggianti perché solo il 20% paziente ha manifestato eventi avversi di grado 3/4, ha commentato ai nostri microfoni, Paola Queirolo, dell'IRCCS San Martino, Istituto Tumori di Genova, nonché Presidente dell'Intergruppo Melanoma Italiano. “È la stessa percentuale che si registra quando si somministra il solo PD-1, che sia nivolumab o pembrolizumab, ma con una percentuale di risposta paragonabile a quella che si ottiene con la combinazione nivolumab più ipilimumab” ha osservato la professoressa.

“Per la prima volta abbiamo una combinazione che offre un'attività superiore alla monoterapia, senza portare a un aumento delle tossicità” ha sottolineato l'esperta.



Sulla base di questi risultati, è già partito lo studio di fase III ECHO-201/KEYNOTE-252, un trial randomizzato, controllato e in doppio cieco, al quale l'Italia sta contribuendo con molti pazienti, in cui si confronterà la combinazione epacadostat-pembrolizumab con il solo pembrolizumab (più un placebo) nel trattamento del melanoma non resecabile o metastatico.

“L'arruolamento si è concluso 2 mesi fa, molti pazienti sono ancora in trattamento ed è probabile che i primi risultati di sopravvivenza saranno presentati al prossimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology, in dicembre” ha concluso Queirolo.

**Alessandra Terzaghi**

## Bibliografia

*Epacadostat Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma: Phase 1 and 2 Efficacy and Safety Results From ECHO-202/KEYNOTE-037. ESMO 2017; abstract 12140.*

*Annals of Oncology (2017) 28 (suppl\_5): v428-v448. 10.1093/annonc/mdx377*





# Combinazione binimetinib-encorafenib migliora la PFS nei pazienti con melanoma avanzato BRAF+

I risultati aggiornati dello studio di fase III **COLUMBUS**, presentati all'ESMO 2017, hanno evidenziato come la combinazione tra encorafenib e binimetinib sia in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla monoterapia con vemurafenib o con encorafenib nei pazienti con melanoma avanzato BRAF-mutante.

Ogni anno, a livello mondiale si registrano circa 200mila nuovi casi di melanoma, di cui circa la metà presenta mutazioni di BRAF. Il melanoma avanzato è la forma più pericolosa della malattia ed è associato a ridotte percentuali di sopravvivenza. Ciò rende fondamentale sviluppare nuove terapie in questo contesto clinico.

Encorafenib è un inibitore di chinasi che possiede una potente e selettiva attività inibitoria contro la BRAF chinasi mutante presente nelle cellule tumorali. Questa chinasi, nelle cellule sane, svolge un ruolo importante nel controllo di diverse funzioni cellulari chiave, tra cui la crescita, la proliferazione e la sopravvivenza; binimetinib invece è un inibitore di MEK, vale a dire inibisce gli enzimi della proteina-chinasi che appartiene alla via RAS/RAF/MEK/ERK. Anche questa via regola alcune funzioni cellulari fondamentali quali la proliferazione, differenziazione, migrazione e angiogenesi. Un'inappropriata attivazione di questa via è presente in diversi tipi di tumore, in particolare attraverso la mutazione BRAF.

**Reinhard Dummer**, dello University Hospital di Zurigo, sperimentatore principale del trial, ha confermato "Il contributo di bi-

metinib in combinazione con encorafenib riguarda sia l'efficacia (miglioramento della PFS e dei tassi di risposta obiettiva) sia la tollerabilità, entrambi migliori rispetto al solo encorafenib."

Infatti, la PFS mediana nei pazienti trattati con 300 mg di encorafenib, più 45 mg di binimetinib è stata di 12,9 mesi rispetto ai 9,2 mesi di quelli che ricevevano encorafenib in monoterapia (HR 0,77; IC95%: 0,61-0,97; p=0,029). Nel gruppo in terapia con una dose maggiore di encorafenib (450 mg), sempre associata a 45 mg di binimetinib, la PFS mediana è stata di 14,9 contro 7,3 mesi con vemurafenib da solo (HR 0,54, IC95%: 0,41-0,71, p <0,001).

"Questi risultati sono incoraggianti e lasciano presumere che il trattamento di encorafenib ad alte dosi migliori l'efficacia" ha aggiunto Dummer.

Lo studio COLUMBUS, strutturato in due parti, ha arruolato 921 pazienti con melanoma BRAF V600-mutante (577 nella prima parte e 344 nella seconda parte). Nella prima parte, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1: 1: 1 a ricevere encorafenib a 450 mg/die più 45 mg di binimetinib BID (COMBO450, n=192), encorafenib in monoterapia a 300 mg/die (n=191) o vemurafenib a 960 mg BID (n=194). Nella seconda parte, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 3: 1 a 300 mg/die di encorafenib più 45 mg BID di binimetinib (COMBO300; n=258) o a 300 mg/die di encorafenib da solo (n=88).

I pazienti, che avevano un'età mediana di 55-58 anni, all'entrata dello studio presentavano caratteristiche ben equilibrate tra i



bracci di trattamento, un performance status ECOG di 0 (72% dei casi), livelli di LDH > al limite superiore del normale (1 paziente su 3) e uno stadio tumorale IVM1c (2 pazienti su 3). Inibitori del checkpoint (soprattutto ipilimumab) erano stati assunti in precedenza dal 5% al 7% dei pazienti.

Nella seconda parte dello studio si è registrata un'efficacia a favore di COMBO300 rispetto alla monoterapia con encorafenib: PFS mediana di 12,9 mesi contro 7,4 mesi (HR 0,67; IC95%: 0,41-0,78;  $p < 0,001$ ), tasso di risposta obiettiva (ORR) del 66% contro 50%, percentuale di risposta completa dell'8% contro 3%, rispettivamente.

Dummer ha affermato che encorafenib, in considerazione del profilo farmacologico unico e del fatto che è un inibitore competitivo di ATP, può essere considerato un inibitore di BRAF di seconda generazione. Se confrontato con vemurafenib da solo, encorafenib si è dimostrato superiore in termini di PFS (9,6 contro 7,3 mesi; HR 0,68; IC95% 0,52-0,90;  $p = 0,007$ ). Anche binimetinib possiede caratteristiche uniche: è un inibitore selettivo allosterico di MEK1/2, ATP-non competitivo e ha un'emivita più breve di altri inibitori di MEK; ciò potrebbe portare a una risoluzione più rapida della tossicità dopo interruzione della dose.

Quasi tutti i pazienti nella prima parte dello studio hanno manifestato almeno 1 evento avverso (EA); quelli di grado 3/4 sono comparsi nel 47% dei pazienti nel gruppo COMBO300 (25% gravi) e nel 63% di quelli in monoterapia con encorafenib (28% gra-

vi), sia nella prima parte sia nella seconda. Gli EA che hanno portato alla sospensione del trattamento si sono verificati nel 12% con COMBO300 e nel 13% con encorafenib.

Sulla base dei risultati dello studio, Dummer ha dichiarato che "COMBO300 si dimostra meglio tollerato di encorafenib, con conseguente aumento della relativa dose-intensity, un minor numero di EA di grado 3/4 AE e una minore percentuale di interruzioni del trattamento".

COMBO300 ha fatto registrare una minore incidenza di EA rispetto a encorafenib da solo, ad eccezione della diarrea (28% contro 17%) e dell'aumento di alcuni parametri metabolici, come CK (20% contro 1%), GGT (14% contro 11%) e ALT (11% contro 4%). I più frequenti EA associati a COMBO450 e a COMBO300 sono stati: eruzione cutanea (23% e 15%), ipertensione (18% e 17%), distacco dell'epitelio pigmentato retinico (13% e 9%) e fotosensibilità (5% e 2%).

Dummer ha concluso dicendo che "poiché la sicurezza e la tollerabilità di COMBO300 è risultata analoga a quella di COMBO450, è lecito affermare che la dose superiore di encorafenib non esponga i pazienti a un carico maggiore di tossicità se combinato con binimetinib".

Array BioPharma, l'azienda che ha sviluppato la combinazione, ha annunciato di aver presentato all'FDA (luglio 2017) e all'EMA tramite l'azienda partner Pierre Fabre (agosto 2017) un dossier per la nuova indicazione di COMBO450 come trattamento del melanoma BRAF-mutante.

## Luisa Frevola

### Bibliografia

Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, et al. Results of COLUMBUS Part 2: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus ENCO in BRAF-mutant melanoma. Presented at: 2017 ESMO Congress; Madrid, Spain; September 9-12, 2017. Abstract 12150.

# Melanoma operabile, metà dei pazienti raggiunge la pCR con la terapia neoadiuvante dabrafenib/trametinib, recidive elevate

All'ESMO 2017 di Madrid, **Alexander Menzies** (oncologo presso il Melanoma Institute Australia di Sydney, Australia) ha presentato i dati di uno studio di fase II su 35 pazienti con melanoma reseca-  
bile di stadio IIIB (17%) o IIIC (83%) e mutazione BRAF V600.

I risultati hanno evidenziato come circa il 50% dei pazienti abbia raggiunto una risposta patologica completa (pCR,) senza comparsa di progressione di malattia durante il trattamento neoadiuvante di combinazione dabrafenib (150 mg BID) e trametinib (2 mg/die). I due farmaci sono stati somministrati per 12 settimane prima della chirurgia e, dopo l'intervento, per altre 40 settimane.

Menzies ha precisato: "Questi sono pazienti che in altre circostanze sarebbero stati sottoposti al solo intervento chirurgico e poi sarebbero stati posti in osservazione. Si tratta di pazienti ad alto rischio, probabilmente quelli con rischio più elevato di recidiva senza ulteriori trattamenti".

Gli obiettivi del trial erano: verificare la capacità della terapia neoadiuvante di migliorare l'intervento chirurgico e le pCR, implementare un modello in ambito neoadiuvante dove testare nuove terapie in modo più efficace rispetto al setting metastatico, valutare l'eventuale correlazione tra pCR e sopravvivenza.

Per valutare i tassi di risposta secondo i criteri RECIST, sono state eseguite tomografie computerizzate (TAC) e tomografie a emissione di positroni (PET) al basale e 12 settimane prima

dell'operazione. Le TAC sono state effettuate ogni 12 settimane fino a 2 anni e poi ogni 6 mesi fino a 3 anni. Sono state eseguite anche biopsie al basale e alla settimana 1. Gli endpoint primari dello studio erano il tasso di pCR e il tasso di risposta secondo RECIST alla settimana 12.

A un follow-up mediano di 17,6 mesi, si è registrata una percentuale di pCR pari al 49%, con il 46% di pazienti che aveva ottenuto una risposta completa (CR) e il 51% una risposta metabolica completa.

L'incidenza di recidiva è stata del 35% nei soggetti con pCR e del 39% in quelli che non l'avevano raggiunta. Secondo Menzies, questa analogia nel tasso di ricorrenza della malattia porta a pensare che, nonostante la metà dei pazienti ottenga una pCR, con la target therapy, tale parametro si correli alle recidive.

I dati dello studio hanno inoltre evidenziato un tempo mediano alla recidiva di 11,7 mesi, nessuna correlazione tra DNA tumorale circolante al basale e ricadute, dati discordanti tra pCR e CR (solo il 65% dei pazienti con pCR aveva una CR secondo i criteri RECIST e metabolici).

"Dato che abbiamo raccolto tutti i campioni biotici, possiamo effettuare una ricerca translazionale per capire esattamente come i farmaci agiscono, perché alcune persone non rispondono al trattamento e perché alcuni pazienti recidivano nonostante abbiano un'ottima risposta iniziale", ha affermato Menzies. "Ab-



biamo effettuato lo studio anche per vedere se ci fosse correlazione fra pCR e sopravvivenza, ma sembra che i due parametri non siano correlati; ciò può essere un caso unico, imputabile alla target therapy piuttosto che alla terapia neoadiuvante e al melanoma in generale".

Menzies ha sottolineato anche come un ulteriore problema in questi pazienti derivi dalla mancanza di un modello relativo alla sede di presentazione delle recidive: queste, infatti, sono state riscontrate nell'area locoregionale (38%), in sede extra-cranica (38%) e nel cervello (23%).

Un dato a favore della tollerabilità di dabrafenib/trametinib deriva dal fatto che nessun paziente ha interrotto il trattamento durante la fase neoadiuvante, rispetto agli 11 nella fase adiuvante. Da segnalare infine che secondo il parere dei chirurghi, nel 46% dei pazienti è stato più facile effettuare l'intervento.

**Luisa Frevola**

### **Bibliografia**

*Menzies AM, Gonzalez M, Guminski A, et al. Phase 2 study of neoadjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) for resectable stage IIIB/C BRAF V600 mutant melanoma. In: Proceedings from the ESMO 2017 Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract 1220PD.*



# Le novità di ESMO 2017 su pembrolizumab nel trattamento del melanoma

Al congresso ESMO di Madrid sono stati presentati tanti studi sull'immunoterapia, in particolare sull'inibitore del checkpoint immunitario PD-1 pembrolizumab. Tra i tanti tumori in cui il farmaco è stato testato c'è il melanoma, che è anche il primo in cui è stato sviluppato e che è stato protagonista di diverse presentazioni su pembrolizumab portate al convegno.

Per quanto riguarda l'impiego dell'anti-PD-1 in monoterapia, per esempio, è stato presentato un aggiornamento dello studio **KEYNOTE-002**, con dati di follow-up a 41 mesi.

Inoltre, sono stati presentati studi in cui il farmaco è stato valutato in combinazione con altri agenti, come l'anti-IDO1 epacadostat, nello studio **ECHO-202/KEYNOTE-037**, e la doppietta dabrafenib-trametinib, nello studio **KEYNOTE-022**.

Facciamo il punto su questi dati e le loro implicazioni nella nostra intervista alla professoressa **Paola Queirolo**.



 **GUARDA IL VIDEO**

# TUMORI GASTROINTESTINALI

- Pembrolizumab promettente, da solo e con la chemio, nel ca gastrico avanzato 106
- Ca al colon, durata della chemio adiuvante: meglio 3 o 6 mesi? Dibattito acceso all'ESMO 2017 110
- Ca esofageo, risultati a 3 anni a favore della chirurgia laparoscopica. Studio MIRO 113





# Pembrolizumab promettente, da solo e con la chemio, nel ca gastrico avanzato

Il farmaco immunoterapico pembrolizumab, un anticorpo monoclonale che inibisce il checkpoint immunitario PD-L1, ha mostrato un'attività antitumorale e una durata della risposta promettenti in pazienti con carcinoma gastrico metastatico pretrattati o naïve al trattamento nello studio registrativo di fase II **KEYNOTE-059**, di cui sono stati presentati risultati aggiornati al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), terminato da poco a Madrid.

## Primo passo avanti significativo dopo 15 anni

“Per la prima volta negli ultimi 15 anni si registrano reali passi in avanti nel trattamento della patologia. L'immunoterapia apre quindi un'altra prospettiva che va a integrarsi ai trattamenti che già utilizziamo e in alcuni sottogruppi di pazienti può portare benefici più duraturi rispetto a quelli a cui siamo abituati con le cure tradizionali” ha commentato **Alfredo Falcone**, Direttore dell'Oncologia Medica dell'Università di Pisa.

La sopravvivenza attesa nei pazienti che hanno un tumore allo stomaco in fase metastatica è inferiore all'anno e nell'ultimo decennio sono stati approvati pochissimi nuovi farmaci per questa malattia. Lo studio di fase II KEYNOTE-059 è, ad oggi, uno dei trial più ampi in cui si sia valutato l'impiego dell'immunoterapia nel tumore gastrico ricorrente o metastatico.

Lo studio ha coinvolto pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea recidivato o metastatico, suddivisi dagli sperimentatori in tre coorti: 1) 259 pazienti già sottoposti in precedenza a non meno di due linee di chemioterapia, trattati con pembrolizumab in monoterapia; 2) 25 pazienti con carcino-



Prof. Alfredo Falcone

Risposte promettenti con pembrolizumab, da solo o con la chemio, nel ca gastrico metastatico

## GUARDA IL VIDEO

ma gastrico metastatico di nuova diagnosi, trattati con pembrolizumab in combinazione con la chemioterapia; 3) 31 pazienti con carcinoma gastrico metastatico di nuova diagnosi e con tumori PD-L1 positivi, trattati con pembrolizumab in monoterapia.

Gli endpoint primari erano la sicurezza e la percentuale di risposta obiettiva.

## Pembrolizumab attivo nei pazienti altamente pretrattati

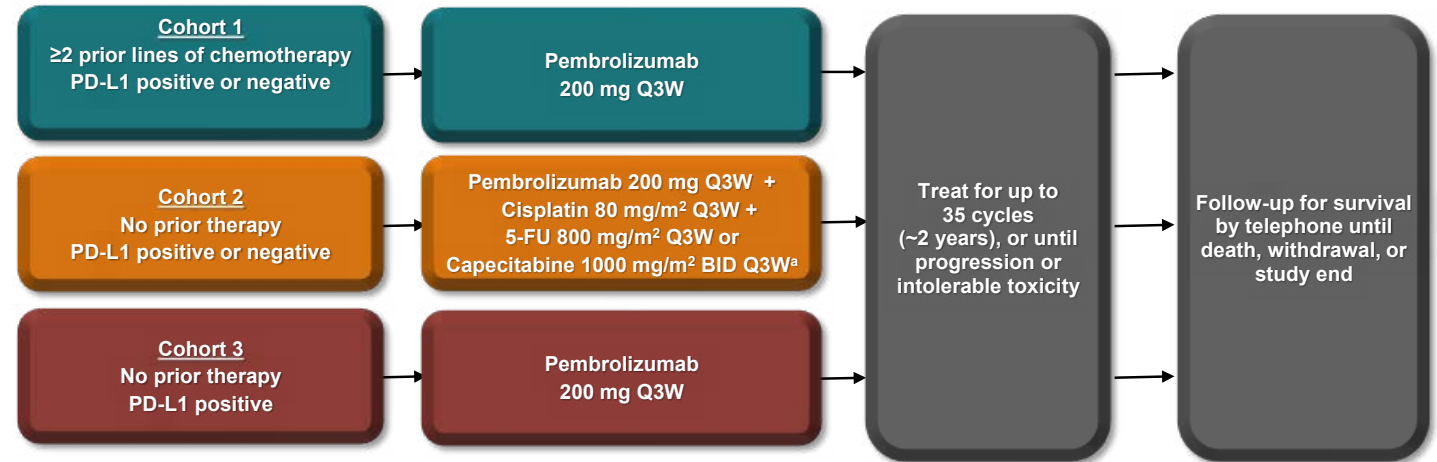
Complessivamente, i risultati mostrano che il farmaco è attivo in tutti e tre i setting valutati e che i pazienti hanno risposto al trattamento indipendente dall'espressione di PD-L1, ma, nelle prime due coorti, le percentuali di risposta sono risultate più alte nei pazienti PD-L1 positivi (con espressione di PD-L1 superiore all'1%).

Nella coorte 1, quella dei pazienti pesantemente pretrattati, dopo un follow-up mediano di 6 mesi, la monoterapia con pembrolizumab si è associata a un'ORR del 12% (IC al 95% 8-17) nell'intera coorte e del 16% (IC al 95% 11-23) nel sottogruppo di pazienti con tumori PD-L1 positivi.

In questa coorte, l'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-5 è risultata del 18% e il 3% dai pazienti ha dovuto interrompere il trattamento a causa di tali eventi avversi.

“Il tasso di risposta atteso in questi pazienti fortemente pretrattati era vicino allo zero, per cui i risultati sono incoraggianti” ha affermato l'autore principale dello studio Zev Wainberg, co-direttore del Gastrointestinal Oncology Programme della University of California di Los Angeles.

## KEYNOTE-059 (NCT02335411) Study Design



Response assessment per RECIST v1.1: First scan 9 weeks after cycle 1, then every 6 weeks for year 1 and every 9 weeks thereafter  
**Primary end points:** Safety (all cohorts); ORR by central review per RECIST v1.1 (cohort 1: all patients and patients with PD-L1-positive expression); ORR by central review per RECIST v1.1 (cohort 3)  
 PD-L1 positive was defined as combined positive score (CPS)  $\geq 1$  (previously reported as and equivalent to CPS  $\geq 1\%$ ), where CPS = the number of PD-L1-positive cells<sup>b</sup> (tumor cells, lymphocytes, and macrophages) divided by the total number of tumor cells  $\times 100$

<sup>a</sup>Capecitabine was administered only in Japan.  
<sup>b</sup>PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, USA).

“Si tratta di pazienti in terza o quarta linea, divenuti ormai refrattari ai trattamenti standard: L'ORR ottenuta -12% - non è straordinariamente alta, ma teniamo presente che in questo setting al

momento non abbiamo farmaci disponibili che diano un tasso minimo di risposta” ha aggiunto Falcone. Inoltre, ha sottolineato il professore, “alcune di queste risposte sono risultate durature, per cui vi è un sottogruppo di pazienti che sicuramente beneficia del trattamento con pembrolizumab”.

## Cohort 1: Response

Response <sup>b</sup>	All Patients N = 259		PD-L1 Positive <sup>a</sup> n = 148		PD-L1 Negative n = 109	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
ORR	12	8-17	16	11-23	6	3-13
DCR <sup>c</sup>	27	22-33	34	26-42	19	12-28
BOR						
CR	3	1-6	3	1-8	3	1-8
PR	9	6-13	13	8-19	4	1-9
SD	16	12-21	18	12-25	15	9-23
PD	56	49-62	53	44-61	60	50-69

- Median (range) follow-up in cohort 1: 5.6 (0.5-24.7) months
- 134 patients received pembrolizumab as third-line therapy; ORR was 16%, and DCR was 31%
- 125 patients received pembrolizumab as fourth plus-line therapy; ORR was 7%, and DCR was 23%

## Nei pazienti naïve, attivo sia da solo sia con la chemio

Nei pazienti con carcinoma gastrico metastatico di nuova diagnosi, sia la combinazione di pembrolizumab con la chemioterapia sia la monoterapia con pembrolizumab si sono dimostrate sicure e hanno mostrato un'attività promettente.

<sup>a</sup>PD-L1 positive was defined as combined positive score (CPS)  $\geq 1$  (previously reported as and equivalent to CPS  $\geq 1\%$ ), where CPS = ratio of PD-L1-positive cells (tumor cells, lymphocytes, and macrophages) to the total number of tumor cells  $\times 100$ .

<sup>b</sup>Only confirmed responses were included.

<sup>c</sup>CR + PR + SD  $\geq 2$  months.

Data cutoff: April 21, 2017.

Nei pazienti naïve al trattamento, pembrolizumab in combinazione con la chemioterapia ha mostrato una ORR del 60% (IC al 95% 39-79) in tutta la popolazione e del 69% (IC al 95%: 41-89) nel sottogruppo con tumori PD-L1 positivi. Invece, nei pazienti naïve al trattamento con tumori PD-L1 positivi, pembrolizumab in monoterapia si è associato a un'ORR del 26% (IC al 95% 12-45).

“Le due coorti dei pazienti naïve erano decisamente più piccole di quella dei pazienti pretrattati, per cui i risultati dovranno necessariamente essere confermati in casistiche più ampie” ha osservato Falcone.

In ogni caso, “nel complesso, questi dati giustificano l'ulteriore sviluppo di pembrolizumab per il trattamento dell'adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea avanzato” ha detto Wainberg.

### Studi di fase III già avviati

“Questi risultati pongono le basi per uno studio di follow-up più ampio che sta già arruolando i pazienti” ha anticipato l'autore, auspicando che i risultati, in combinazione con le evidenze provenienti dai trial randomizzati già in corso, portino all'approvazione di pembrolizumab per il trattamento del carcinoma gastrico metastatico.

In particolare, sono già partiti i due studi di fase III KEYNOTE-061 e KEYNOTE-062. Nel primo si sta confrontando pembrolizumab con paclitaxel in pazienti con carcinoma gastrico avanzato in progressione dopo una terapia di prima linea con platino e una fluoropirimidina; nel secondo si confronta pembrolizumab da solo o in combinazione con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia in pazienti con carcinoma gastrico avanzato PD-L1-positivi.

## Cohort 2: Response

Response <sup>b</sup>	All Patients N = 25		PD-L1 Positive <sup>a</sup> n = 16		PD-L1 Negative n = 8	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
<b>ORR</b>	<b>60</b>	<b>39-79</b>	<b>69</b>	<b>41-89</b>	<b>38</b>	<b>9-76</b>
DCR <sup>c</sup>	80	59-93	75	48-93	75	35-97
BOR						
CR	4	0-20	0	0-22	13	0-53
PR	56	35-76	69	41-89	25	3-65
SD	32	15-54	19	4-46	50	16-84
PD	4	0-20	6	0-30	0	0-37

- Median (range) follow-up in cohort 2: 13.8 (1.8-24.1) months

<sup>a</sup>PD-L1 positive was defined as combined positive score (CPS)  $\geq 1$  (previously reported as and equivalent to CPS  $\geq 1\%$ ), where CPS = number of PD-L1-positive cells (tumor cells, lymphocytes, and macrophages) divided by the total number of tumor cells  $\times 100$ .

<sup>b</sup>Only confirmed responses were included.

<sup>c</sup>CR + PR + SD  $\geq 6$  months.

Data cutoff: April 21, 2017.

### Possibile nuovo standard

“Attualmente non esiste uno standard di cura per il carcinoma gastrico metastatico trattato in terza linea o in linee successive. I risultati della coorte 1 dello studio KEYNOTE-059 confermano che l'efficacia riportata in precedenza per l'inibitore di PD-1 nivolumab nei pazienti orientali nello studio randomizzato ONO-4538 può essere estrapolata anche alle popolazioni occidentali” ha osservato Ian Chau, oncologo medico presso il Royal Marsden Hospital di Londra.

Secondo l'esperto, è probabile che pembrolizumab possa diventare un'opzione terapeutica standard in questo setting nel prossimo futuro, opinione condivisa anche da Falcone. “Credo che nel prossimo futuro l'immunoterapia, e pembrolizumab in particolare, possa diventare uno standard per i pazienti in cui i trattamenti convenzionali hanno fallito” ha aggiunto il professore.



## Sicurezza da confermare nel lungo termine, affinare la ricerca sui biomarker

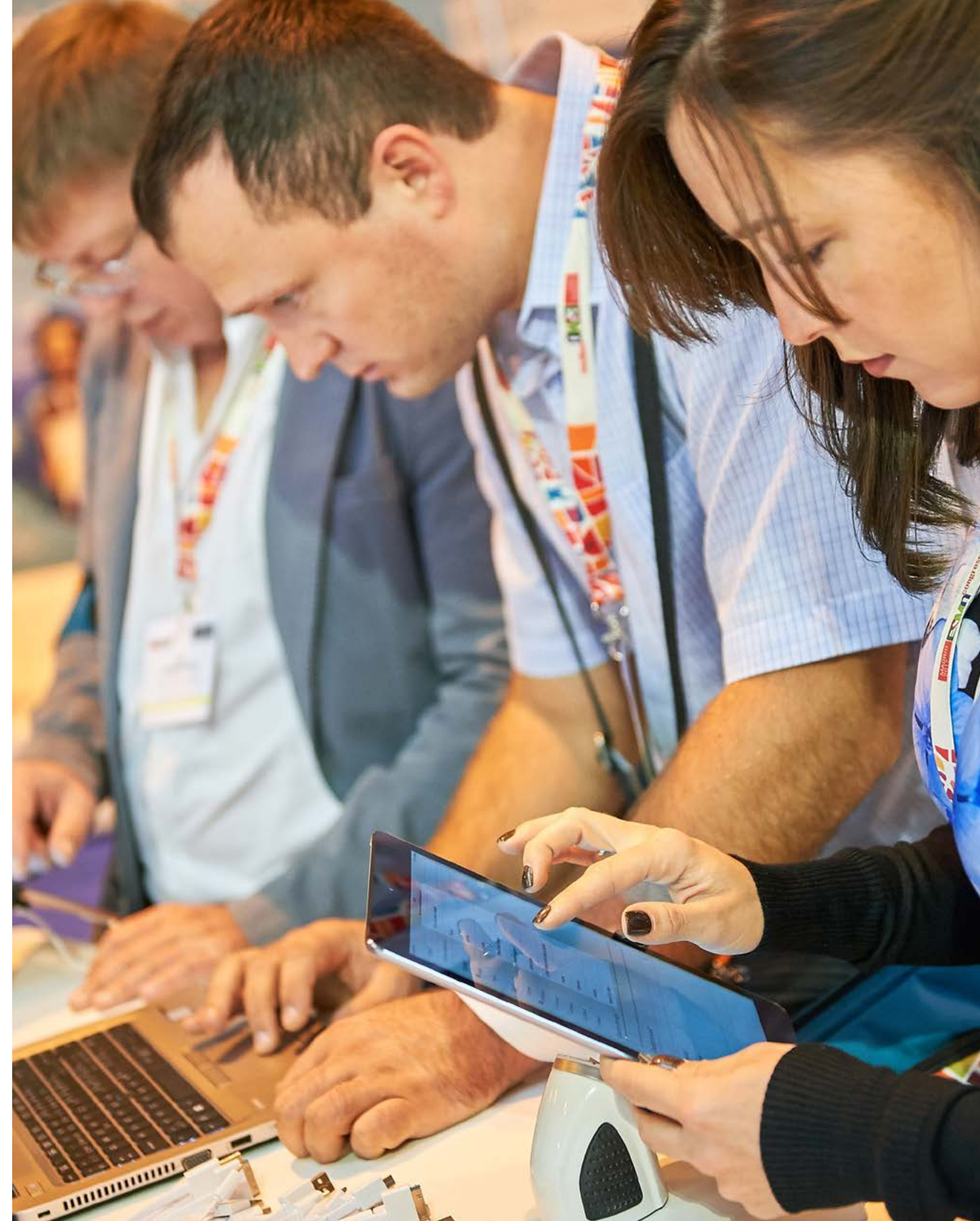
Anche se il profilo di tossicità dell'anticorpo anti-PD-1 nello studio KEYNOTE-059 è apparso abbastanza favorevole, Chau ha osservato che i pazienti potrebbero non essere stati trattati abbastanza a lungo per sviluppare effetti collaterali e che occorre aspettare di avere i risultati a lungo termine di un trial già in corso su una linea precoce di trattamento per capire quale sia l'impatto totale di questo farmaco nel carcinoma gastrico.

"Negli studi futuri" ha aggiunto l'oncologo "bisognerà concentrarsi sul raffinare l'impiego di PD-L1 come biomarker e cercare biomarker migliori in grado di dirci chi può beneficiare dell'immunoterapia. Inoltre, abbiamo bisogno di più informazioni sulla qualità della vita dei pazienti trattati con pembrolizumab, informazioni che dovrebbero essere fornite dagli studi in corso".

Dello stesso avviso è l'opinion leader italiano. "Al momento non abbiamo a disposizione biomarker o fattori chiaramente predittivi di beneficio o non beneficio del farmaco. A mio avviso, in questi pazienti, l'espressione di PD-L1, nonostante il beneficio lievemente maggiore osservato in questo studio nei PD-L1-positivi, non può rappresentare il driver principale di scelta del trattamento, per cui bisognerà lavorare molto in questa direzione" ha sottolineato Falcone.

Inoltre, ha concluso l'esperto, occorrerà intensificare la ricerca sulle prime linee di trattamento e capire come integrare meglio l'immunoterapia con le terapie già esistenti.

**Alessandra Terzaghi**



### Bibliografia

Z.A. Wainberg, et al. KEYNOTE-059 Update: Efficacy and Safety of Pembrolizumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric or Gastroesophageal (G/GEJ) cancer. ESMO 2017; abstract LBA28\_PR.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440

# Ca al colon, durata della chemio adiuvante: meglio 3 o 6 mesi? Dibattito acceso all'ESMO 2017

Qual è la durata ottimale della chemioterapia adiuvante per il tumore al colon? Sono indispensabili 6 mesi o ne possono bastare 3? Questo tema è stato al centro di un acceso dibattito durante una sessione speciale dell'ultimo congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), tenutosi quest'anno a Madrid.

“La questione è di estrema rilevanza per la pratica clinica e l'obiettivo di questa sessione era fare maggiore chiarezza su come i medici dovrebbero ora trattare i loro pazienti” ha detto **Alberto Sobrero**, Direttore dell'Unità di Oncologia Medica dell'Ospedale San Martino di Genova e co-chairman della sessione speciale, nonché co-presidente scientifico del congresso.

La conclusione sostanzialmente condivisa dagli esperti è che, complessivamente, si può abbreviare la chemio adiuvante a 3 mesi, praticamente senza perdere in efficacia, ma nei pazienti ad alto rischio la durata standard dovrebbe rimanere di 6 mesi, tranne che in presenza di neurotossicità.

Dal 2004, la terapia adiuvante standard per il tumore del colon in stadio III è rappresentata da 6 mesi di chemioterapia a base di oxaliplatino. Tuttavia, la neurotossicità dell'oxaliplatino ha indotto i ricercatori a cercare di capire se dimezzare la durata della chemio, portandola a 3 mesi, consenta di ottenere lo stesso beneficio, ma con meno effetti collaterali.

In tutto il mondo sono stati condotti ben sei studi randomizzati di fase III per confrontare 3 mesi di chemioterapia con i regimi FOLFOX o CAPOX contro 6 mesi, e nello studio IDEA è stata ef-



fettuata un'analisi aggregata dei dati relativi ai 12.834 pazienti arruolati in questi sei trial. Nel complesso e con entrambi i tipi di chemioterapia, il trial ha dimostrato che 6 mesi di chemio apportano benefici aggiuntivi inferiori all'1% rispetto a soli 3 mesi.

Gli autori principali dei quattro studi con i dati più maturi (SCOT, TOSCA, ACHIEVE e IDEA-FRANCE) hanno presentato i loro risultati durante la sessione speciale e a interpretare i dati sono stati chiamati un clinico e uno statistico, mentre Andrés Cervantes, del Dipartimento di Oncologia Medica dell'Università di Valencia, Presidente dell'ESMO Educational Committee, membro del Comitato per le linee guida dell'ESMO e co-chairman della





sessione, ha illustrato l'impatto che questi ultimi dati avranno sulle prossime linee guida pratiche dell'ESMO sul cancro al colon iniziale, che dovrebbero essere pubblicate nel 2018.

Inoltre, un panel di 12 esperti è stato chiamato a votare a favore della chemio per 3 mesi o di quella per 6 mesi in diversi casi clinici.

“La conclusione più ragionevole che emerge dallo studio IDEA è che non vale la pena esporre il paziente alla tossicità e agli inconvenienti di 6 mesi di terapia per ottenere meno dell'1% di efficacia, visto e considerato, soprattutto, che la tossicità si riduce di almeno il 50% con il regime da 3 mesi” ha affermato Sobrero.

“Dal punto di vista statistico, 3 mesi di trattamento sono risultati leggermente meno efficaci rispetto ai 6 mesi nella popolazione complessiva dello studio, costituita da pazienti in stadio III” ha

aggiunto Eric Van Cutsem, Direttore del Dipartimento di Oncologia Digestiva degli Ospedali Universitari di Leuven (Belgio) e portavoce dell'ESMO, nonché autore principale delle linee guida di consenso europee per la gestione dei pazienti con tumore del colon-retto metastatico. “Tuttavia, la conclusione clinica, data la riduzione della neurotossicità che si ottiene con un trattamento di durata più breve, è che 3 mesi sono quasi identici a 6 mesi” ha proseguito il professore.

Due altre analisi hanno dato risultati inaspettati. In primo luogo, per i pazienti ad alto rischio in stadio III (N2 o T4), la differenza in termini di efficacia aumenta a favore dei 6 mesi. In secondo luogo, i risultati differiscono in base al tipo di chemioterapia. Il regime CAPOX si è dimostrato altrettanto efficace a 3 o a 6 mesi, indipendentemente dal livello di rischio del paziente, mentre nel caso del regime FOLFOX 6 mesi sono risultati più efficaci di 3.





“Anche se complessivamente esistono differenze minime di efficacia fra 3 e 6 mesi, i pazienti ad alto rischio dovrebbero fare 6 mesi di chemioterapia e in questo gruppo il regime CAPOX dovrebbe essere preferito rispetto al FOLFOX” ha dichiarato Sobrero.

“Nei pazienti a basso rischio la differenza è risultata così piccola che la conclusione clinica è che 3 mesi di chemioterapia a base di oxaliplatino sono validi quanto 6 mesi. Anche se statisticamente la differenza è piccola, ciò comporta una grossa differenza clinica per i pazienti, vista la notevole riduzione della neurotossicità” ha affermato Van Cutsem.

“Nei pazienti con tumore al colon in stadio III ad alto rischio, 6 mesi di chemio adiuvante rimangono lo standard, mentre in quelli a basso rischio 3 mesi dovrebbero diventare la nuova durata standard del trattamento” ha aggiunto l’esperto.

Van Cutsem ha confermato che questa è la strategia da lui utilizzata con i suoi pazienti affetti da tumore al colon in stadio III. “Nei pazienti in stadio III ad alto rischio noi somministriamo FOLFOX per 6 mesi, a meno che il paziente non presenti neurotossicità, nel qual caso interrompiamo l’oxaliplatino, ma continuiamo con 5FU per una durata complessiva di 6 mesi. Nei pazienti a basso rischio, invece, somministriamo FOLFOX per 3 mesi”.

Sobrero ha poi sottolineato che la maggior parte dei pazienti preferisce il trattamento da 3 mesi, in quanto provoca una tossicità molto inferiore, a fronte di una perdita di efficacia molto contenuta. Tuttavia, l’opinion leader italiano ha aggiunto che ogni tanto capita qualche paziente che non vuole perdere nemmeno quell’1% aggiuntivo di efficacia e preferisce sottoporsi in ogni caso a 6 mesi di chemio adiuvante. “Questo è solo uno degli aspetti affascinanti dell’implementazione dei dati provenienti dallo studio IDEA” ha detto l’esperto.

**Alessandra Terzaghi**

## Bibliografia

*“When clinical practice demands to go beyond statistics: Adjuvant chemotherapy of colon cancer. The 3 vs 6 month story”. Sessione speciale tenutasi lunedì 11 settembre, al congresso ESMO 2017.*

*A. Grothey, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Updated results of IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy). ESMO 2017; abstract LBA21\_PR.*

*T. Iveson, et al. Updated results of the SCOT study: An International Phase III Randomised (1:1) Non-inferiority Trial Comparing 3 versus 6 months of oxaliplatin based adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. ESMO 2017; abstract LBA22.*

*R. Labianca, et al. FOLFOX4/XELOX in stage II-III colon cancer: efficacy and safety results of the Italian Three Or Six Colon Adjuvant (TOSCA) trial. ESMO 2017; abstract LBA23.*

*T. Yoshino, et al. Efficacy of 3 versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for Stage III colon cancer (CC): Results from phase III ACHIEVE trial as part of the International Duration Evaluation of Adjuvant therapy (IDEA) Collaboration. ESMO 2017; abstract LBA24.*

*J. Taieb, et al. Three versus six months adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy for patients with stage III colon cancer: per-protocol, subgroups and long-lasting neuropathy results. ESMO 2017; abstract 4730.*

# Ca esofageo, risultati a 3 anni a favore della chirurgia laparoscopica. Studio MIRO

I pazienti affetti da carcinoma dell'esofago che necessitano di intervento chirurgico hanno una prognosi migliore dopo essere stati sottoposti a esofagectomia ibrida mini-invasiva (HMIO, hybrid minimally invasive oesophagectomy) rispetto a un intervento realizzato con tecnica aperta (OO, open oesophagectomy). Questi sono i risultati a lungo termine dello studio **MIRO** presentati al Congresso ESMO 2017 di Madrid. (1)

**Guillaume Piessen**, dello University Hospital C. Huriez, di Lille, Francia, uno degli autori dello studio, ha affermato che i dati maturi dello studio di fase 3, con follow-up mediano di 48,8 mesi, dimostrano che il ridotto trauma chirurgico, associato a un approccio laparoscopico, non diminuisce l'efficacia della procedura.

"Oltre a una riduzione del 69% della morbidità maggiore intra e post-operatoria, la sopravvivenza globale a tre anni è migliorata nel gruppo sottoposto a laparoscopia, a dimostrazione che questa è una procedura oncologicamente valida", ha ribadito Piessen.

Anche se la differenza in termini di sopravvivenza tra i gruppi non è risultata statisticamente significativa, lo sperimentatore ha parlato di differenza " clinicamente molto rilevante".

Lo studio MIRO ha arruolato, in 13 centri, 207 pazienti adulti con tumore resecabile del terzo medio o inferiore dell'esofago, randomizzati a HMIO o a OO.

A 30 giorni, la morbidità maggiore post-operatoria è stata rilevata in un numero significativamente minore di pazienti sottoposti

a HMIO rispetto al gruppo OO (35,9% contro 64,4%, odds ratio [OR] 0,31, 95% IC 0,18-0,55;  $p < 0,001$ ).

Dopo tre anni, nel gruppo HMIO, si è anche evidenziata una tendenza a un miglioramento sia della sopravvivenza globale sia della sopravvivenza libera da malattia (67,0% contro 55%;  $p=0,05$  e 57% contro 48%;  $p=0,15$ ).

Commentando lo studio, Ulrich Güller, professore del Kantonsspital di San Gallo, Svizzera ha dichiarato: "Si tratta di uno studio estremamente importante, ben disegnato e ben condotto che dimostra come l'HMIO sia una procedura oncologicamente valida, in grado di ridurre significativamente la morbidità post-operatoria. Sulla base di questi risultati, l'HMIO dovrebbe diventare la nuova procedura operativa standard per i pazienti con tumore esofageo medio e inferiore".

Güller ha aggiunto: "Ritengo sia fondamentale ricordare il Prof. Christophe Mariette, il primo autore di questo importante trial, tristemente scomparso un mese fa. Il Prof. Mariette è stato un modello come scienziato e un opinion leader in questo ambito. Il suo contributo allo studio MIRO è stato di importanza fondamentale".

## Bibliografia

1. Abstract 6150\_PR 'Hybrid Minimally Invasive vs. Open Esophagectomy for patients with Esophageal Cancer: Long-term outcomes of a multicentre, open-label, randomized phase III controlled trial, the MIRO trial' will be presented by Dr Guillaume Piessen during

# TUMORI FEMMINILI

- **INTRODUZIONE** 115
- **Ca ovarico ricorrente, mantenimento con rucaparib ritarda la progressione nei diversi sottotipi tumorali** 116
- **Cancro ovarico, la chemio 'dose-dense' non serve per le donne europee. Studio ICON8** 122
- **Ca mammario avanzato, abemaciclib aggiunto alla terapia ormonale allontana la progressione e aumenta la risposta** 124
- **Ca al seno: anche piccolo, può essere aggressivo e giovare della chemio** 130
- **Ca mammario ER+/HER-: promette bene taselisib, nuovo anti-PI3K. Studio LORELEI** 132
- **Cancro al seno triplo negativo, utile la terapia di induzione (chemio o radio) per attivare il sistema immunitario prima di nivolumab** 134
- **Troppo grasso addominale? Maggiore rischio di cancro nelle donne in postmenopausa** 136





# INTRODUZIONE

Al congresso ESMO di quest'anno sono stati presentate diverse novità che riguardano il trattamento del **tumore al seno**. In uno dei Presidential Symposium, per esempio, è stato presentato lo studio **MONARCH-3**, in cui si è testato con ottimi risultati un nuovo inibitore di CDK 4/6, abemaciclib, in aggiunta alla terapia endocrina con un inibitore dell'aromatasi in donne in post-menopausa con un tumore al seno avanzato HR+/HER2-.

Nello studio **NeoPAL**, inoltre, si è utilizzato il primo inibitore di CDK 4/6 approvato, palbociclib, sempre in combinazione con la terapia endocrina, ma in un setting nuovo, cioè il trattamento neoadiuvante, in confronto con la chemioterapia.

Molto interessanti anche i dati a 5 anni dello studio **ExteNET**, in cui si è valutato neratinib in pazienti con tumore al seno iniziale HER2+ già trattate per un anno con trastuzumab adiuvante.

Anche nel tumore al seno, infine, iniziano ad arrivare dati sull'impiego dell'immunoterapia. È il caso dell'anti-PD-1 pembrolizumab, sperimentato nello studio **KEYNOTE-086** nel cancro al seno triplo negativo metastatico, una malattia particolarmente difficile da trattare.

Abbiamo parlato di questi studi e delle loro implicazioni nella nostra intervista al professor **Michelino De Laurentiis**.



**GUARDA IL VIDEO**

# Ca ovarico ricorrente, mantenimento con rucaparib ritarda la progressione nei diversi sottotipi tumorali

La terapia di mantenimento con l'inibitore di PARP rucaparib ha migliorato di 11,2 mesi rispetto al placebo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e ridotto del 77% il rischio di progressione o decesso in pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile e con il gene BRCA mutato nello studio di fase III **ARIEL3**, presentato a Madrid durante i lavori del congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO).

Da sottolineare, però, che il vantaggio del farmaco si è manifestato, seppur in minor misura, anche nelle pazienti con BRCA wild-type e in quelle con deficit del sistema di ricombinazione omologa (HRD, un'incapacità di riparare il DNA) o con perdita genomica di eterozigosi (LOH) bassa o elevata.

"Il miglioramento della PFS è stato maggiore nel gruppo con BRCA mutato, ma è stato visto in tutte e tre i sottogruppi che sono stati valutati" ha affermato il primo autore dello studio, **Jonathan Ledermann**, professore di Oncologia Medica presso lo UCL Cancer Institute di Londra. "Questi risultati rafforzano le potenzialità di rucaparib nel fornire un vantaggio clinico duraturo e significativo alle donne affette da carcinoma ovarico avanzato, indipendentemente dalla loro genetica tumorale" ha aggiunto l'autore.

## Perché testare un nuovo PARP-inibitore?

La maggior parte delle pazienti con tumori ovarici si presenta in stadio già avanzato e l'80% di esse va incontro a una recidi-



Prof.ssa Domenica Lorusso

Studio **ARIEL 3**: ca ovarico recidivato BRCA+, rucaparib migliora sopravvivenza libera da progressione

## GUARDA IL VIDEO

va dopo la terapia di prima linea. Spesso le pazienti recidivate rispondono di nuovo alla chemioterapia, in particolare a quella a base di platino, ma quasi inevitabilmente recidivano di nuovo, fino ad arrivare al decesso.

"Abbiamo bisogno di terapie di mantenimento per queste pazienti visto che, anche nel miglior scenario possibile, cioè quello della recidiva platino-sensibile, il tempo in cui la malattia, terminata la chemio di seconda linea, rimane fermo è di circa 5 mesi" ha detto ai nostri microfoni **Domenica Lorusso**, della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano, una delle autrici principali dello studio.

L'enzima poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) aiuta ad avviare la riparazione dei danni al DNA, consentendo alle cellule di continuare a dividersi. I processi di riparazione del DNA sono intrinsecamente compromessi nelle cellule tumorali con mutazioni di BRCA. I PARP-inibitori, tra cui rucaparib, bloccano la riparazione del DNA, causando la morte delle cellule con mutazioni di BRCA.

Poco più del 20% delle donne con carcinoma ovarico presenta mutazioni di questo gene ed è sensibile agli inibitori di PARP. Anche altre pazienti risultano sensibili a questi farmaci, tra cui quelle che rispondono alla chemioterapia a base di platino e quelle con un grado elevato di LOH, che è marker fenotipico di HRD.

“Oggi sappiamo che l’incapacità di riparare i danni del DNA, cioè l’HRD-positività, in parte è controllata dai geni BRCA 1 e 2, ma in una grossa quota di pazienti è controllata da tutta un’altra serie di geni minori, ma che hanno lo stesso effetto e i PARP-inibitori possono essere efficaci anche in queste donne che non hanno mutazioni di BRCA” ha spiegato l’oncologa.

Rucaparib è un potente PARP-inibitore che ha già mostrato di possedere attività antitumorale nelle pazienti con carcinoma ovarico ricorrente con BRCA mutato o con un grado elevato di LOH.

Negli Stati Uniti, il farmaco è già stato approvato per il trattamento del carcinoma ovarico avanzato con mutazioni somatiche o germinali di BRCA, già sottoposte ad almeno due linee di terapia. Nello studio ARIEL3 gli autori lo hanno testato in una popolazione più ampia di pazienti.

### **Lo studio ARIEL3**

Il trial ha coinvolto 564 pazienti con tumore ovarico di grado elevato che al momento della recidiva avevano risposto alla chemioterapia a base di platino di seconda o terza linea. Le partecipanti

sono state assegnate in rapporto 2:1 alla terapia di mantenimento con rucaparib 600 mg due volte al giorno o un placebo.

L'endpoint primario era la PFS valutata dagli sperimentatori, misurata sequenzialmente in tre gruppi se in quello precedente si rilevavano benefici. Il primo era formato da 196 donne con tumori BRCA-positivi, con alterazioni sia somatiche sia della linea germinale, il secondo da 354 donne con HRD, che potevano avere BRCA mutato o BRCA wild-type, ma con un grado elevato di LOH, il terzo da 564 donne che costituivano la popolazione intent-to-treat (ITT, la popolazione totale dello studio).

### **Miglioramento significativo della PFS in tutti i sottogruppi**

“I risultati sono estremamente interessanti. Il trattamento con rucaparib ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione in tutti e tre i gruppi, con hazard ratio che indicano una riduzione importante del rischio di progressione o decesso” ha affermato Lorusso.

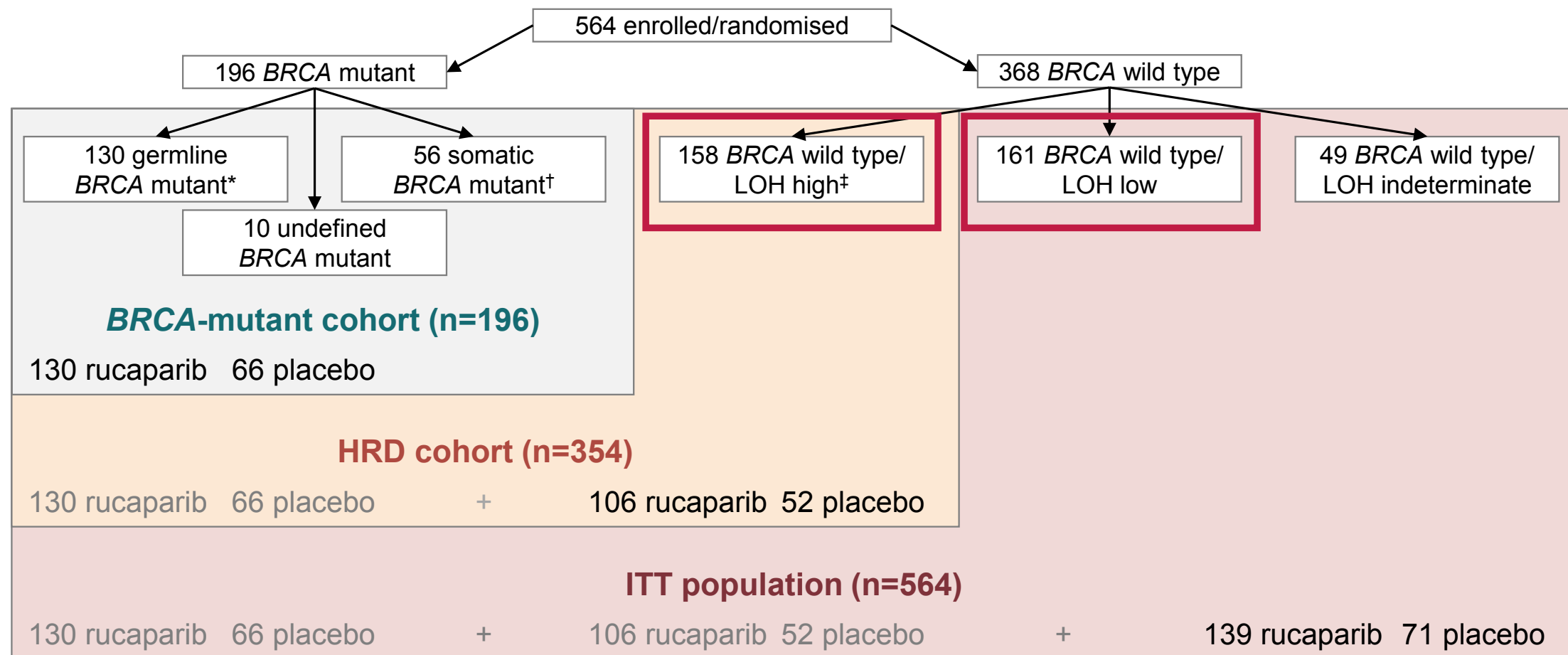
Nel gruppo con BRCA mutato, quello che ha ottenuto il beneficio maggiore, la PFS mediana è risultata di 16,6 mesi con rucaparib contro 5,4 mesi con il placebo (HR 0,23; IC al 95% 0,16-0,34;  $P < 0,0001$ ).

Negli altri due gruppi si sono osservati benefici simili. Nel secondo, quello delle donne con BRCA mutato oppure wild type con un grado elevato di LOH, la PFS mediana è risultata di 13,6 mesi con rucaparib contro 5,4 mesi con il placebo (HR 0,32; IC al 95% 0,24-0,42;  $P < 0,0001$ ), mentre nella popolazione ITT la PFS mediana è stata rispettivamente di 10,8 mesi contro 5,4 mesi (HR 0,37; IC al 95% 0,30-0,45;  $P < 0,0001$ ).

I risultati sono stati analoghi anche per la PFS valutata in modo centralizzato e in cieco da revisori indipendenti, che era un endpoint secondario dello studio.



# ARIEL3: DIAGRAM OF ANALYSIS COHORTS



\*No more than 150 patients with a known deleterious germline *BRCA* mutation were to be enrolled to ensure enough patients with carcinomas associated with a somatic *BRCA* mutation or wild-type *BRCA* were enrolled to determine statistical significance between rucaparib and placebo in the HRD cohort and the ITT population. †Deleterious *BRCA* mutation detected by next-generation sequencing of tumour tissue but not by central germline blood test. ‡For LOH high, a cutoff of  $\geq 16\%$  genomic LOH was prespecified for ARIEL3.

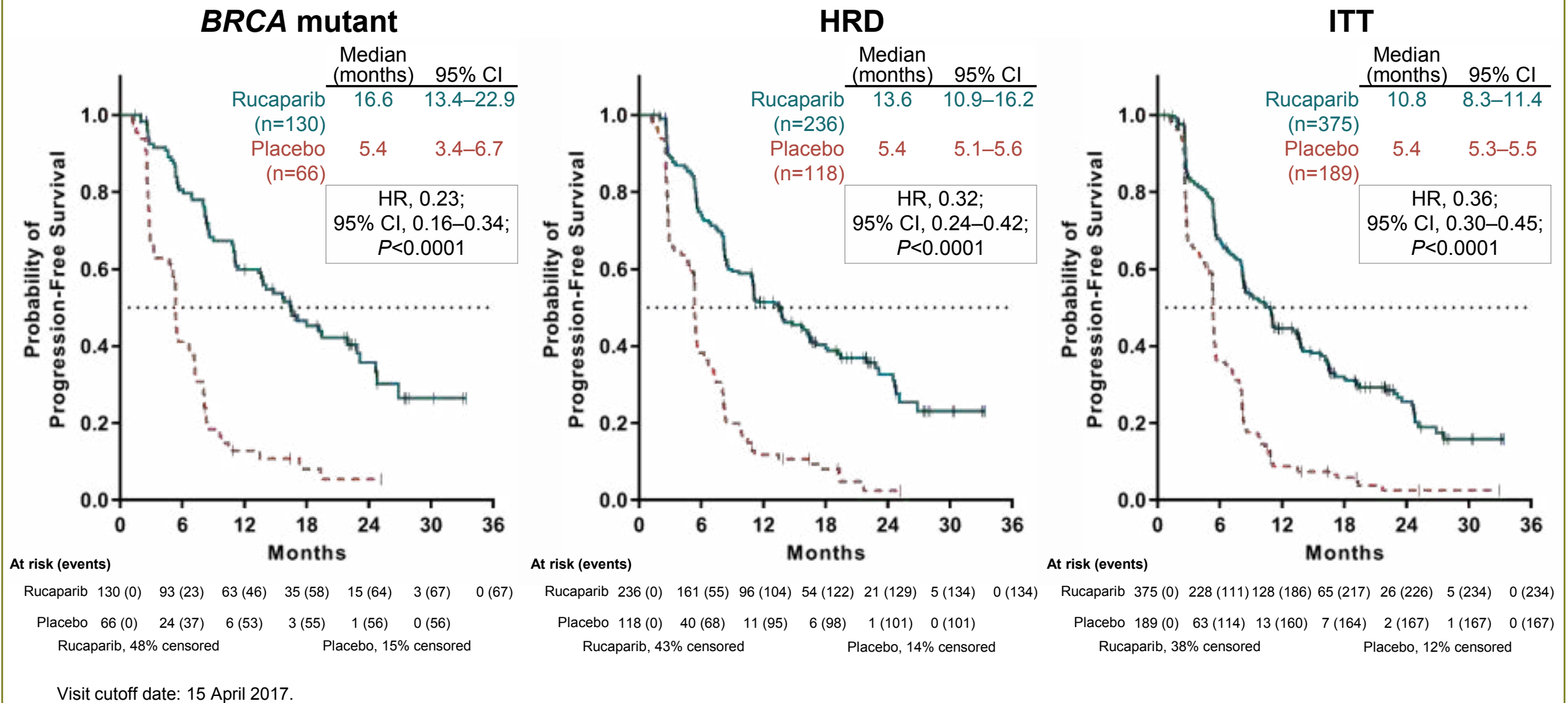
## Beneficio anche nelle donne con BRCA wild type e bassa LOH

In un'analisi esplorativa, Ledermann e i colleghi hanno valutato gli outcome nelle donne con BRCA wild type a seconda del grado di LOH, elevato (in 158 pazienti) o basso (in 161). Come previsto, il sottogruppo con LOH elevata ha ottenuto un miglioramento maggiore della PFS mediana rispetto a quelle con LOH bassa; tuttavia, in entrambi i sottogruppi rucaparib si è dimostrato significativamente superiore rispetto al placebo: 9,7 mesi contro 5,4 mesi nel primo (HR 0,44;  $P < 0,0001$ ) e 6,7 mesi contro 5,4 mesi nel secondo (HR 0,58;  $P = 0,0049$ ).

"Speravamo che il test dell'LOH ci permettesse di distinguere chiaramente le pazienti responder da quelle non-responder, ma entrambi i sottogruppi hanno ottenuto benefici, anche se l'entità del vantaggio in termini di PFS è risultata maggiore nelle donne con BRCA wild type e LOH elevata" ha dichiarato Ledermann.

Tuttavia, ha sottolineato Lorusso, "il farmaco funziona anche nelle donne con il test dell'LOH negativo, cioè in donne con bassa LOH, il che è estremamente interessante e significa che il test non è così sensibile da consentire di escludere una quota di pazienti dal trattamento. Speriamo quindi che le autorità regolatorie tengano conto di questa informazione e approvino il farmaco indipendentemente dal test dell'LOH".

# ARIEL3: INVESTIGATOR-ASSESSED PROGRESSION-FREE SURVIVAL



Il profilo di sicurezza di rucaparib nello studio ARIEL3 è risultato coerente con quello emerso negli studi precedenti di fase II. Il farmaco è stato ben tollerato e solo il 13,4% delle pazienti ha dovuto interromperlo a causa di effetti collaterali legati al trattamento (l'1,6% nel gruppo placebo).

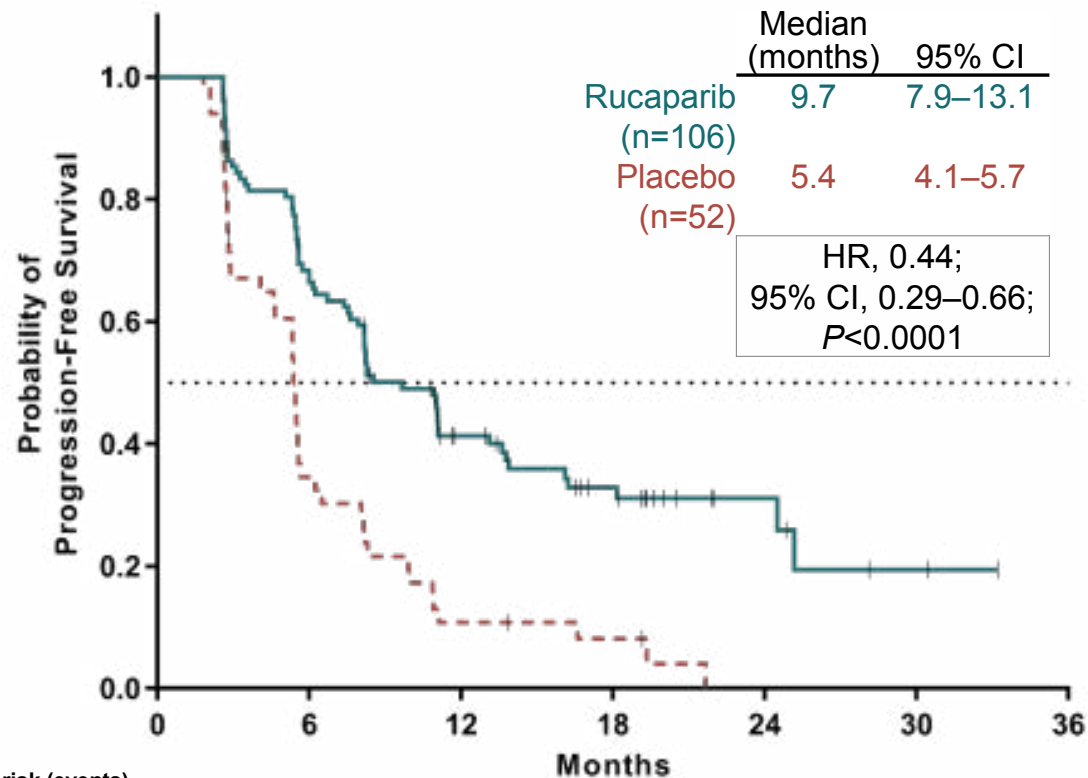
Gli effetti avversi più comuni di grado  $\geq 3$  manifestatisi durante il trattamento con rucaparib sono stati anemia/calò dell'emoglobina (19%), aumento dell'ALT/AST (10%), neutropenia (7%), astenia/affaticamento (7%), trombocitopenia (5%), vomito (4%) e nausea (4%).

## Mantenimento e addirittura miglioramento della risposta

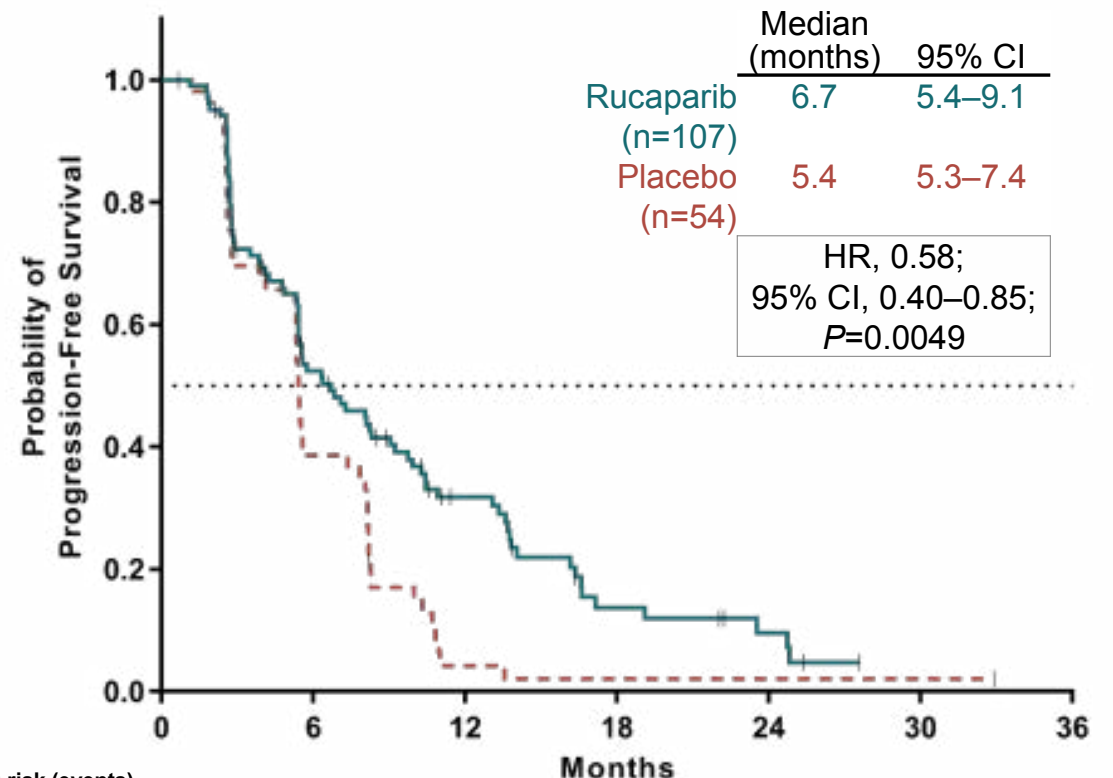
"I PARP-inibitori rappresentano lo sviluppo più importante nella terapia del carcinoma ovarico dall'introduzione dei farmaci a base di platino, alla fine degli anni '70 e inizio degli anni '80. Rucaparib è chiaramente un valido rappresentante di questa interessante classe di farmaci e può essere usato per la terapia di mantenimento nelle donne con carcinoma ovarico ricorrente". ha affermato Ledermann.

# ARIEL3 EXPLORATORY ANALYSIS: INVESTIGATOR-ASSESSED PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN PATIENTS WITH BRCA WILD-TYPE OC

## LOH high



## LOH low



At risk (events)	0	6	12	18	24	30	36
Rucaparib	106 (0)	68 (32)	33 (58)	19 (64)	6 (65)	2 (67)	0 (67)
Placebo	52 (0)	16 (31)	5 (42)	3 (43)	0 (45)		

Rucaparib, 37% censored      Placebo, 13% censored

At risk (events)	0	6	12	18	24	30	36
Rucaparib	107 (0)	49 (47)	23 (65)	8 (77)	4 (79)	0 (81)	
Placebo	54 (0)	20 (32)	2 (49)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	0 (50)

Rucaparib, 24% censored      Placebo, 7% censored

Visit cutoff date: 15 April 2017.

"È impressionante e incoraggiante che rucaparib abbia dimostrato miglioramenti negli endpoint primari, secondari ed esplorativi di tutte e tre le popolazioni di pazienti dello studio ARIEL3", ha dichiarato il professore. Inoltre, ha aggiunto Ledermann "è clinicamente significativo che il rucaparib non solo abbia permesso di mantenere la risposta più recente delle pazienti al platino, ma, in alcuni casi, abbia addirittura migliorato tale risposta, arrivando anche all'eliminazione radiologica del tumore residuo".

"Nello studio ARIEL3 il trattamento con rucaparib ha portato a una notevole diminuzione del rischio di recidiva e ne hanno tratto beneficio

tutti i sottogruppi di pazienti, in particolare quelle con BRCA mutato, ma anche quelle con deficit di ricombinazione omologa" ha commentato Andrés Poveda, dell'Instituto Valenciano de Oncologia di Valencia.

## Prospettive future

"In Europa, c'è un altro l'inibitore di PARP, olaparib, approvato come terapia di mantenimento, ma solo per le donne con mutazioni di BRCA e si attende una decisione su niraparib, un altro PARP-inibitore. L'aggiunta di rucaparib amplierebbe la popolazione di pazienti che potrebbero beneficiare di questa categoria di farmaci" ha aggiunto l'esperto.







“Si spera che la European Medicines Agency approvi niraparib e rucaparib per tutte le donne con carcinoma ovarico recidivato e non solo quelle con il gene BRCA mutato” ha commentato Lorusso, secondo la quale “ciò che alla fine farà la differenza, nella scelta tra un agente o l’altro, sarà il profilo di tossicità: i clinici dovranno scegliere l’agente meglio tollerato da ciascuna paziente”.

Sulla base dei risultati dello studio ARIEL3, Clovis Oncology, l’azienda che sta sviluppando il farmaco, prevede di presentare nel mese di ottobre domanda di ampliamento dell’indicazione alla Food and Drug Administration e nei primi mesi del 2018 intende fare domanda di approvazione anche all’agenzia europea.

“La medicina personalizzata ha raggiunto il carcinoma ovarico di alto grado. Sono ora necessari ulteriori studi per identificare biomarcatori che possano dirci in anticipo se la paziente risponderà agli inibitori di PARP oppure no. In particolare, occorre capire se esistano fattori diversi dall’HRD che possano essere predittivi di risposta” ha concluso Poveda.

Inoltre, ha aggiunto Lorusso, “bisognerà capire se rucaparib, e gli altri PARP-inibitori potranno essere usati anche come agenti singoli in una fase attiva di malattia o solo come mantenimento

dopo che la paziente ha risposto alla chemioterapia a base di platino. Ma, soprattutto, si dovrà valutare se questi agenti non meritino addirittura una promozione in prima linea e ci sono già studi in corso per appurarlo”.

Tra questi, ci ha raccontato l’oncologa, c’è un trial italiano, MITO 25, in cui si sta testando in prima linea la combinazione standard carboplatino-taxolo-bevacizumab verso la combinazione carboplatino-taxolo seguita da rucaparib verso la combinazione carboplatino-taxolo seguita da bevacizumab più rucaparib. “Questo studio risponderà a due quesiti: se il PARP-inibitore merita di essere usato in prima linea e, soprattutto, se merita di essere usato da solo o in combinazione con un anti-angiogenetico” ha concluso l’esperta.

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

J. Ledermann, et al. ARIEL3: A Phase 3, Randomised, Double-Blind Study of Rucaparib vs Placebo Following Response to Platinum-Based Chemotherapy for Recurrent Ovarian Carcinoma (OC). ESMO 2017; abstract LBA40\_PR.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440

# Cancro ovarico, la chemio 'dose-dense' non serve per le donne europee. Studio ICON8

Le donne europee affette da carcinoma ovarico possono seguire in piena sicurezza lo schema posologico standard di tre settimane di paclitaxel piuttosto che passare a un regime 'dose-dense' (terapia accelerata) settimanale. Questi sono i risultati del trial di fase III **ICON8**, presentato al congresso ESMO 2017 di Madrid.

"I risultati dimostrano chiaramente che, nonostante sia ben tollerato, l'uso della schedula settimanale per ottenere l'intensificazione della dose di paclitaxel, come trattamento di prima linea nel carcinoma ovarico epiteliale, non prolunga la sopravvivenza libera da progressione in questa popolazione", ha affermato lo sperimentatore dello studio **Andrew Clamp**, della Christie NHS Foundation Trust e Università di Manchester, Regno Unito. "Pertanto, questo approccio non può essere raccomandato come terapia standard per questa casistica di pazienti".

Ma ha aggiunto "rimane opportuno continuare a somministrare regimi 'dose-dense' settimanali di paclitaxel come opzione di trattamento per le donne giapponesi".

Queste discordanti raccomandazioni derivano dal fatto che i risultati del trial ICON8 sono in contrasto con quelli dello JGOG3016, uno studio presentato precedentemente su pazienti giapponesi affette da carcinoma ovarico; lo studio ha mostrato un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana e della sopravvivenza globale (OS) in donne trattate con regimi 'dose-dense' settimanali di paclitaxel rispetto alla schedula standard di tre settimane. (2)

Per evidenziare un effetto simile rispetto alla somministrazione settimanale di paclitaxel, lo studio ICON8 ha randomizzato 1566 pazienti, prevalentemente europee, che hanno ricevuto sei cicli di regime posologico standard a tre settimane (carboplatino AUC 5/6-paclitaxel 175 mg/mq; Braccio 1), rispetto a due differenti regimi che prevedevano la 'dose-dense' settimanale di paclitaxel (carboplatino AUC 5/6 + paclitaxel 80 mg/mq settimanali; Braccio 2 e carboplatino AUC2 + paclitaxel 80 mg/mq settimanale; Braccio 3).

Tutte le pazienti sono state arruolate nell'ICON8 dopo chirurgia primaria immediata oppure hanno ricevuto chemioterapia neo-adiuvante con un ritardo programmato della chirurgia primaria.

Lo studio non ha dimostrato alcun beneficio con entrambi i regimi settimanali.

La PFS è stata di 24,4 mesi con il dosaggio standard rispetto ai 24,9 e 25,3 mesi nei bracci 2 e 3, rispettivamente.

In termini di tossicità, si è registrato un leggero aumento in quella di grado 3-4 nei bracci 2 e 3 rispetto al braccio 1 (63% contro 53% contro 42% rispettivamente), anche se tale incremento era dovuto principalmente alla tossicità ematologica non complicata.

Sottolineando come lo studio sia stato "robusto e di potenza appropriata", Clamp ha affermato che "non è del tutto chiaro" perché ICON8 e JGOG3016 abbiano mostrato risultati contrastanti. "Entrambi i trial sono stati ben condotti e hanno raggiunto l'o-





## La 'dose-dense' therapy

La 'dose-dense' therapy consiste in un regime terapeutico in cui le stesse dosi di chemioterapia, precedentemente somministrata ogni 3-4 settimane sono somministrate più frequentemente, settimanalmente o ogni 2 settimane. Tale regime si basa sul concetto di poter agire sulle cellule tumorali massimizzando l'effetto del chemioterapico con l'aumento del tasso di consegna della chemioterapia, senza aumentare il dosaggio.

Le cellule sono più sensibili alla chemioterapia quando si dividono rapidamente e ciò riguarda in particolare i tumori in fase precoce e più piccoli. Questo è anche il razionale per cui si utilizza la chirurgia per rimuovere il maggior numero possibile di cellule tumorali, lasciando un piccolo numero di cellule che poi deve essere trattato con chemioterapia. I regimi di chemioterapia standard prevedono dosi ogni 3 o 4 settimane, consentendo alle cellule sane (le cellule del sangue, quelle della mucosa orale, ecc.) di recuperare nell'intervallo tra le dosi.

Tuttavia questa interruzione di 3-4 settimane può anche consentire ai tumori più piccoli e in divisione cellulare più rapida di replicarsi maggiormente. La chemioterapia 'dose-dense' si prefigge di interrompere la fase di rapida crescita delle cellule tumorali.

Questo regime è diventato uno standard di cura per il trattamento di alcuni linfomi ad alto rischio sono in corso diversi studi per valutare la chemioterapia 'dose-dense' rispetto alla chemioterapia standard anche in altri tipi di tumore.

## Bibliografia

1 Abstract 9290\_PR 'ICON8: A GCIG Phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line Epithelial Ovarian/ Fallopian Tube/ Primary Peritoneal Carcinoma (EOC) treatment: Results of Primary Progression- Free Survival (PFS) analysis' will be presented by Dr Clamp during Proffered Papers Session 'Gynaecological cancers' on Friday, 8 September 2017, 16:00 to 17:30 (CEST), in Cordoba Auditorium.

2 Katsumata et al. *Lancet* 2009/ *Lancet Oncol* 2013.

biiettivo di aumentare la dose-intensity di paclitaxel. Sappiamo che il profilo istologico del carcinoma ovarico è leggermente differente tra le donne giapponesi e quelle caucasiche, ma penso sia improbabile che ciò sia la ragione di tale differenza. È più probabile che la spiegazione dei diversi risultati ottenuti sia da ricercare nell'esistenza di differenze farmacogenomiche tra questi due gruppi etnici".

Commentando i dati, Domenica Lorusso, della Fondazione IRC-CS-Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e presidente della sezione "Gynaecological Tumours Track" all'ESMO 2017, ha dichiarato: "Lo studio conferma che la combinazione carboplatino-paclitaxel ogni 3 settimane è il trattamento standard di prima linea nel carcinoma ovarico, uno standard che è rimasto invariato negli ultimi 20 anni, almeno nella popolazione caucasica". La dottoressa ha convenuto che il successo con il dosaggio settimanale nella popolazione giapponese "è probabilmente dovuto a differenze genetiche. Secondo la quinta "Consensus Conference" sull'ovaio tenutasi a Tokyo, le opzioni standard da discutere con le pazienti per la terapia di prima linea nel carcinoma ovarico comprendono la combinazione carboplatino-paclitaxel ogni 3 settimane, nonché la schedula 'dose-dense' (almeno nelle popolazioni giapponesi)".

Lo studio è stato finanziato dal Cancer Research UK e coordinato dal Medical Research Council Clinical Trials Unit presso lo University College of London.



# Ca mammario avanzato, abemaciclib aggiunto alla terapia ormonale allontana la progressione e aumenta la risposta

L'aggiunta di abemaciclib, un inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti di tipo 4 e 6 (CDK 4/6), alla terapia endocrina con l'inibitore dell'aromatasi anastrozolo o letrozolo ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e ridotto del 46% il rischio di progressione o morte rispetto alla sola terapia endocrina in donne in post-menopausa con un tumore al seno avanzato HR-positivo ed HER2-negativo (HR+/HER2-), non trattate in precedenza, nello studio multicentrico internazionale **MONARCH 3**.

Il trial, presentato a Madrid in un Presidential Symposium durante il congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), suggerisce anche che se, sebbene la maggior parte delle pazienti abbia ottenuto un beneficio sostanziale dall'aggiunta di abemaciclib alla terapia endocrina di prima linea, circa un terzo potrebbe non averne bisogno e potrebbe quindi essere trattata inizialmente solo con l'inibitore dell'aromatasi, tenendo abemaciclib per la seconda linea, una volta che la paziente recidiva.

Dopo il PALOMA-2, su palpociclib, e MONALEESA-2, su ribociclib, "MONARCH 3 è il terzo studio che dimostra come la combinazione dell'endocrinoterapia con un inibitore di CDK 4/6 sia migliore della terapia endocrina da sola" ha affermato il primo autore del trial, **Angelo Di Leo**, del Dipartimento di Oncologia Medica Sandro Pitigliani dell'Ospedale di Prato-Istituto Toscano Tumori.



 **GUARDA IL VIDEO**

## Perché un terzo inibitore di CDK 4/6?

Palpociclib e ribociclib sono già approvati in questo setting sia negli Stati Uniti sia in Europa. Perché, dunque, studiare un altro inibitore di CDK 4/6? "Abemaciclib è un po' diverso rispetto agli altri farmaci della classe già testati in quanto è 14 volte più potente su CDK 4 rispetto a CDK 6" ha spiegato Di Leo a noi di Pharmastar.

"Sulla base di questa caratteristica ci aspettavamo innanzitutto un diverso profilo di tossicità, con meno neutropenia, visto che il farmaco inibisce poco CDK 6, e poi, potenzialmente, anche un'attività superiore, perché CDK 4 è l'enzima che si vuole inibire preferenzialmente, essendo quello che ha un ruolo prevalente nella stimolazione della crescita tumorale" ha proseguito l'oncologo.

Abemaciclib si è già dimostrato attivo in monoterapia in pazienti con un cancro al seno pesantemente pretrattate, dopo la terapia endocrina e la chemioterapia. Inoltre, nello studio MONARCH 2 su pazienti progredite dopo una precedente terapia endocrina, il trattamento con abemaciclib in combinazione con fulvestrant ha portato a un miglioramento significativo della PFS e delle percentuali di risposta.

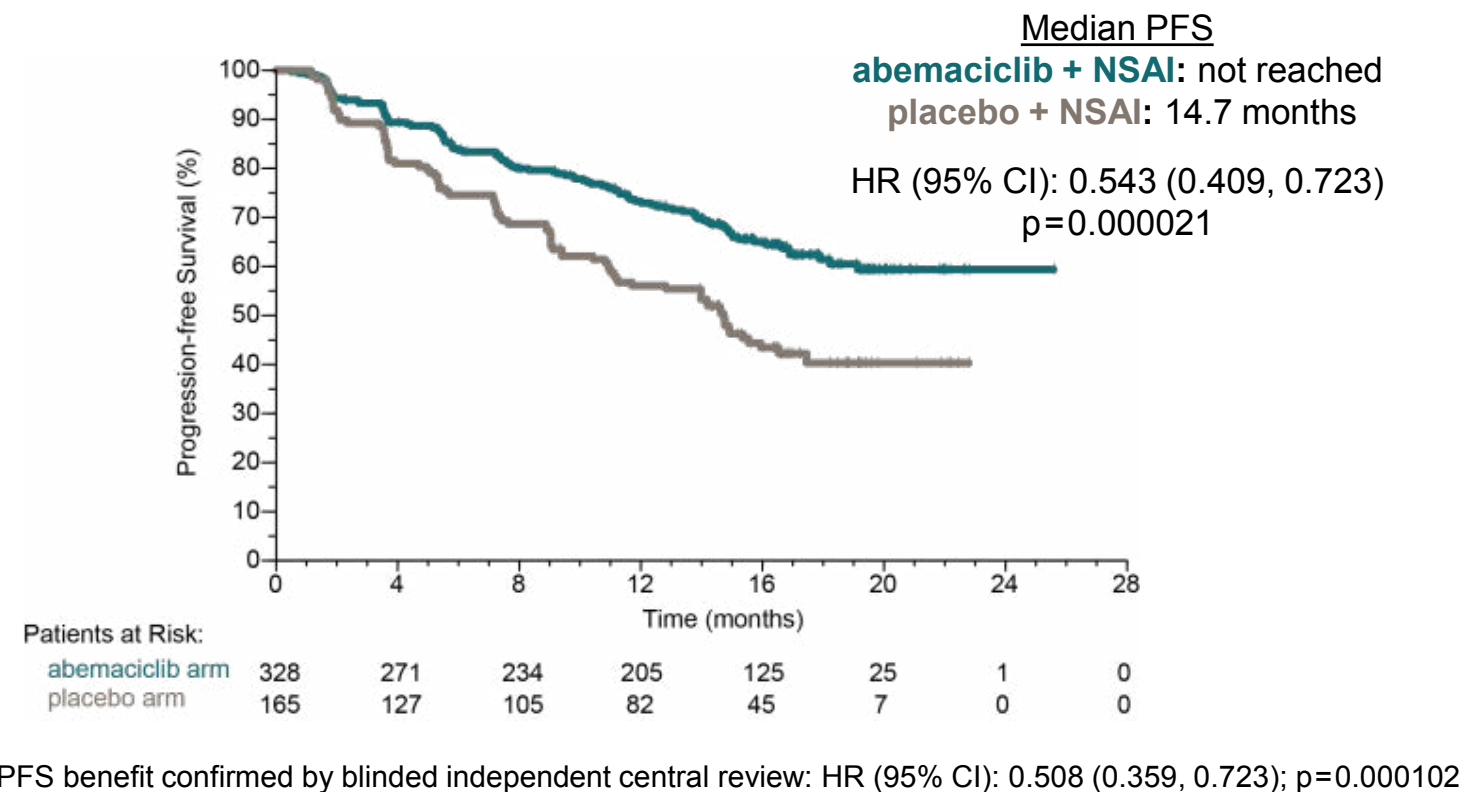
### Lo studio MONARCH 3

MONARCH 3 è un trial di fase III, randomizzato, controllato e in doppio cieco, che ha coinvolto 493 donne in post-menopausa affette da un tumore al seno HR+/HER2- recidivato in sede locoregionale o metastatico, mai trattate prima per la malattia metastatica, mentre era consentita dal protocollo una precedente terapia endocrina adiuvante. Le partecipanti sono state assegnate in rapporto 2:1 al trattamento continuativo con abemaciclib 150 mg due volte al giorno o un placebo, in entrambi i casi in aggiunta a 1 mg di anastrozolo o 2,5 mg di letrozolo una volta al giorno.

L'endpoint primario era la PFS (valutata dagli sperimentatori), mentre erano endpoint secondari la sopravvivenza globale (OS), le percentuali di risposta e la sicurezza.

L'età mediana delle pazienti in entrambi i gruppi era di 63 anni e circa l'80% aveva una malattia misurabile al basale. La maggioranza (55,5-60%) aveva una recidiva metastatica, ma quasi il 40% dei

## Primary Endpoint (PFS) Met at Interim Analysis



pazienti aveva sviluppato una malattia metastatica de novo. Circa il 54% delle partecipanti aveva metastasi viscerali e quasi il 22% metastasi ossee. Inoltre, quasi la metà delle pazienti aveva fatto in precedenza una terapia endocrina neoadiuvante o adiuvante.

### Rischio di progressione quasi dimezzato

Al congresso di Madrid, Di Leo e i colleghi hanno portato i risultati di un'analisi ad interim a 18 mesi, con un follow-up mediano di 17,8 mesi. La PFS non è ancora stata raggiunta nel braccio trattato con abemaciclib più la terapia endocrina ed è risultata di 14,7 mesi in quello trattato con la sola terapia endocrina più un placebo (HR 0,543; P = 0,000021).

Nelle pazienti con malattia misurabile, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato del 59,2% nel braccio trattato con l'inibitore di

CDK 4/6 e 43,8% nel braccio di controllo (P = 0,004), con un 5% di risposte complete nel braccio sperimentale e solo risposte parziali in quello di controllo.

Nell'intero campione, l'ORR è risultata del 48,2% con abemaciclib contro 34,5% con il placebo (P = 0,002), con una percentuale di risposta completa rispettivamente dell'1,5% e 0%.

Al momento dell'analisi, i dati di OS erano ancora immaturi, ha riferito Di Leo; infatti, si erano verificati 49 decessi, ma ne sono richiesti 315 per la valutazione finale.

## Key Secondary Endpoints

Response	abemaciclib + NSAI	placebo + NSAI	p value
<b>All patients, n</b>	328	165	
Objective Response Rate, % (95% CI)	48.2 (42.8, 53.6)	34.5 (27.3, 41.8)	0.002
Complete Response, n (%)	5 (1.5)	0	
Clinical Benefit Rate, % (95% CI)	78.0 (73.6, 82.5)	71.5 (64.6, 78.4)	0.101
<b>Patients with measurable disease at baseline, n</b>	267	130	
Objective Response Rate, % (95% CI)	59.2 (53.3, 65.1)	43.8 (35.3, 52.4)	0.004
Complete Response, n (%)	5 (1.9)	0	
Clinical Benefit Rate, % (95% CI)	79.4 (74.5, 84.3)	69.2 (61.3, 77.2)	0.024

### Overall Survival

- OS immature at this time (49 events at cutoff)
- Final analysis will occur after 315 events

## Indizi per selezionare le pazienti da un'analisi esplorativa

I dati di PFS mediana sono risultati a favore di abemaciclib in tutti i sottogruppi previsti dal protocollo e un'analisi esplorativa ha mostrato che l'intervallo libero da trattamento (TFI), la presenza di metastasi solo a livello dell'osso e la presenza di metastasi epatiche potrebbero essere utilizzati per scegliere il trattamento più adatto a ogni paziente: terapia combinata da subito oppure terapia iniziale solo con un inibitore dell'aromatasi e aggiunta di abemaciclib in seconda battuta, al momento della progressione.

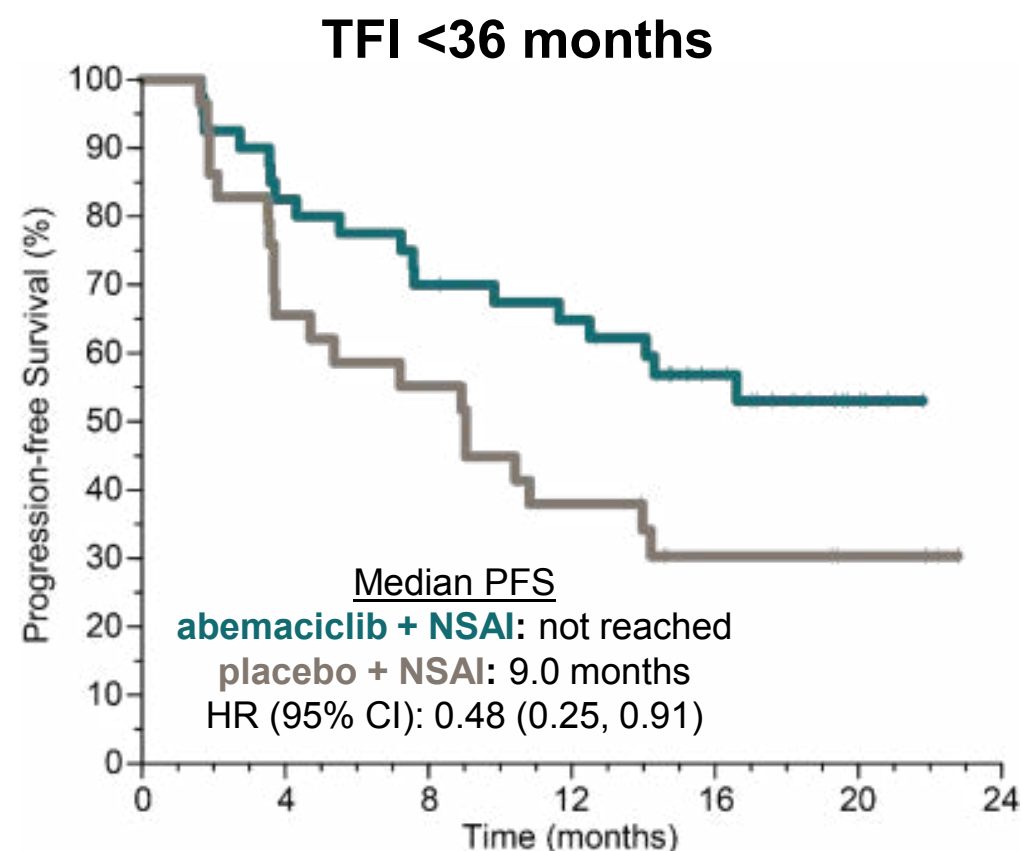
"Nella nostra analisi esplorativa, le donne con i fattori prognostici peggiori, come la presenza di metastasi epatiche, sono quelle che sembrano trarre il maggior beneficio dell'aggiunta di abemaciclib alla terapia endocrina con un inibitore dell'aromatasi" ha detto Di Leo. "Viceversa, nelle pazienti con solo metastasi

ossee, o una malattia indolente, recidivata dopo anni dalla fine della terapia endocrina adiuvante abbiamo visto che la sola terapia endocrina potrebbe ancora essere considerata una valida opzione di trattamento iniziale" ha aggiunto l'autore.

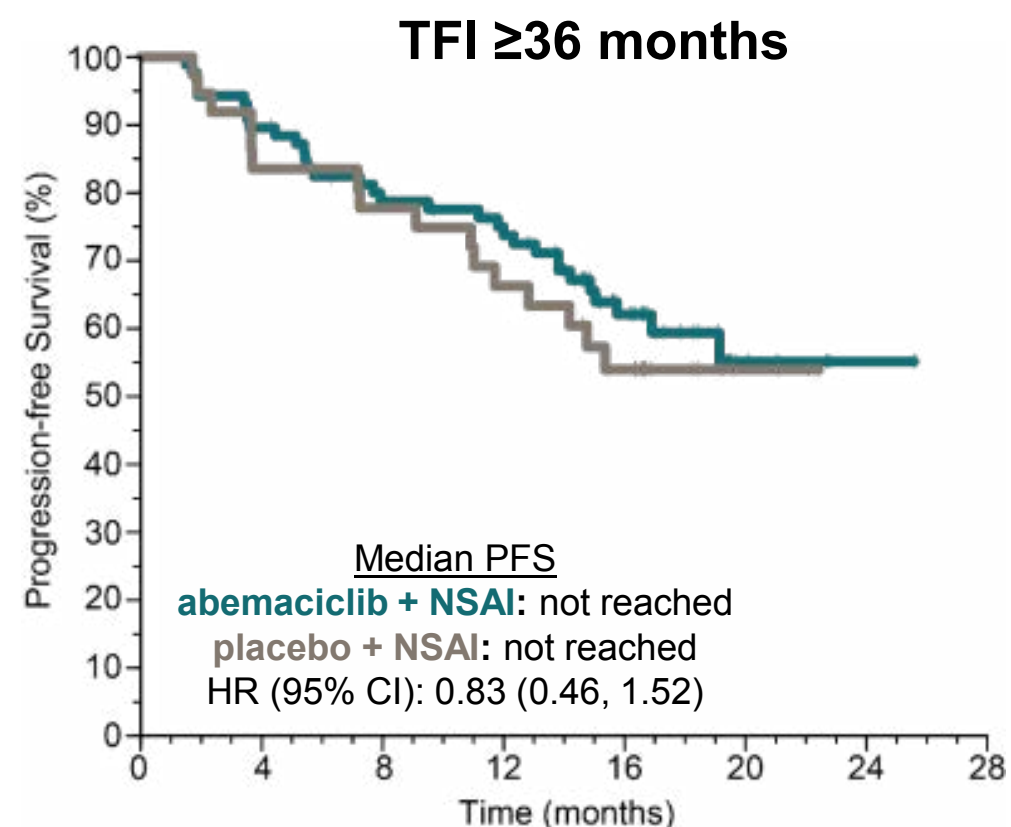
"È noto che queste pazienti hanno una prognosi migliore rispetto a quelle con metastasi epatiche o polmonari, o rispetto a quelle che recidivano precocemente dopo la terapia endocrina adiuvante" ha proseguito Di Leo. "Ora per la prima volta abbiamo informazioni che suggeriscono come donne con alcune caratteristiche cliniche possano beneficiare in modo diverso del trattamento con un inibitore di CDK4/6 e come alcune pazienti con una buona prognosi possano iniziare solo con l'endocrinoterapia. In queste donne, gli inibitori di CDK 4/6 potrebbero essere previsti come una successiva linea di trattamento per la malattia metastatica. Questa idea giustifica ulteriori approfondimenti partendo dai nostri dati" ha rimarcato l'oncologo.



# Exploratory PFS Analysis: Treatment-free Interval (TFI)



Arm	Landmark PFS Rate		
	6 months	12 months	18 months
<b>abemaciclib (n=42)</b>	77.5%	64.8%	53.0%
placebo (n=32)	58.6%	37.9%	30.3%



Arm	Landmark PFS Rate		
	6 months	12 months	18 months
<b>abemaciclib (n=94)</b>	82.4%	73.7%	59.4%
placebo (n=40)	83.5%	66.2%	53.9%

## Beneficio maggiore se la recidiva è precoce e con metastasi epatiche

In quest'analisi esplorativa, nelle donne con un TFI <36 mesi (42 pazienti nel braccio abemaciclib e 32 nel braccio placebo) la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio abemaciclib ed è risultata di 9 mesi nel braccio di controllo (HR 0,48; IC al 95% 0,25-0,91). mentre quelle con un TFI ≥ 36 mesi (rispettivamente 94 e 40) non hanno ottenuto un beneficio aggiuntivo combinando l'inibitore di CDK4/6 con la terapia endocrina (HR 0,83; IC al 95% 0,46-1,52).

Inoltre, l'aumento della PFS registrato nel braccio abemaciclib non è risultato statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti con sole metastasi ossee (HR 0,58; IC al 95% 0,27-1,25), mentre in quelle che non avevano metastasi solo ossee si è visto un vantaggio maggiore con abemaciclib (HR 0,51; IC al 95% 0,38-0,70). Infine, l'inibitore di CDK 4/6 ha dimostrato di offrire un vantaggio sia in presenza sia in assenza di metastasi viscerali, ma il beneficio è risultato molto maggiore in quelle con metastasi viscerali (HR, 0,47; IC al 95% 0,25-0,87).



"Nel nostro studio, quasi un terzo delle pazienti presentava solo metastasi ossee o un tumore recidivato diversi anni dopo aver interrotto la terapia endocrina adiuvante" ha segnalato Di Leo. "Si tratta di una percentuale clinicamente rilevante di donne, per le quali si può pensare di posticipare l'uso di un inibitore di CDK 4/6. Per alcune, questa potrebbe rappresentare una strategia ottimale di trattamento in quanto potrebbe evitare la tossicità degli inibitori di CDK 4/6 in prima linea e far risparmiare sui costi. "

### **Aumento della diarrea, ma gestibile, e meno neutropenia**

"La terapia di combinazione, a prescindere da quale sia l'inibitore di CDK 4/6, è più attiva della sola terapia endocrina, ma pur-

troppo l'aggiunta di questo agente all'inibitore dell'aromatasi aggiunge tossicità. Proprio per questo, nel nostro studio, abbiamo cercato di capire quali pazienti hanno bisogno di iniziare subito con la combinazione e quali possono iniziare con la sola terapia endocrina, cosa ovviamente preferibile" ha sottolineato l'autore.

In ogni caso, ha spiegato Di Leo, "il profilo di tossicità di abemaciclib, come previsto, è risultato un po' diverso rispetto a quello degli altri inibitori di CDK 4/6 già approvati, probabilmente per via delle differenze tra questi agenti in termini di potenza nei confronti di ognuna delle due CDK. Abbiamo visto che provoca più diarrea, ma meno neutropenia febbrile rispetto a palbociclib e ribociclib, e quest'informazione si può utilizzare per personalizzare il trattamento delle pazienti".



La diarrea, infatti, è stata l'evento avverso più comune associato ad abemaciclib, con un'incidenza dell'81,3% contro 29,8% nel braccio di controllo. In entrambi i bracci, tuttavia quest'effetto collaterale è stato di grado 1/2; diarrea di grado 3 si è manifestata nel 9,5% delle pazienti trattate con abemaciclib, mentre non si sono registrati episodi di diarrea di grado 4.

“La diarrea, comunque, si può gestire: occorre riconoscerla rapidamente perché tende a manifestarsi entro i primi 7-10 giorni di terapia, ma, se trattata in maniera corretta con loperamide, si può risolvere nel giro di pochi giorni. Naturalmente le pazienti devono essere informate di questo possibile effetto collaterale e devono essere seguite in modo appropriato, raccomandando loro di assumere l'antidiarroico sin dall'inizio” ha spiegato l'oncologo.

Anche la neutropenia è risultata frequente, ma meno rispetto a quanto accade con gli altri due inibitori di CDK 4/6 approvati. L'incidenza di quest'effetto collaterale è risultata del 41,3% con abemaciclib e 1,9% con il placebo, mentre una sola paziente ha sviluppato neutropenia febbrile nel braccio trattato con il farmaco sperimentale.

## I commenti degli esperti

“Abemaciclib è il terzo inibitore CDK4/6 ad essere testato nel carcinoma della mammella avanzato e lo studio MONARCH 3 conferma il ruolo di questa nuova classe di farmaci in combinazione con la terapia endocrina nel trattamento del carcinoma mammario metastatico” ha detto Giuseppe Curigliano, direttore della Divisione per lo Sviluppo di Nuovi Farmaci dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano.

“Molti pazienti con malattia metastatica vengono ancora sottoposti alla chemioterapia, a dispetto delle raccomandazioni delle linee guida e i dati provenienti dagli studi clinici. Questo studio conferma che, in assenza di metastasi viscerali, nelle donne con carcinoma mammario metastatico HR+ ed HER2- si dovrebbe evitare la chemioterapia” ha aggiunto il professore.

Guardando al futuro, ha concluso Curigliano, si dovrà appurare con studi più approfonditi se gli inibitori di CDK 4/6 debbano essere usati in prima linea in tutte le donne o, come suggerisce l'analisi esplorativa dello studio MONARCH3, se in alcune ci sia spazio per iniziare la terapia endocrina da sola e aggiungere gli inibitori CDK 4/6 al momento della progressione.

Invitato dagli organizzatori del convegno a discutere i dati del trial, Nicholas C. Turner, del Royal Marsden Hospital e dell'Institute of Cancer Research di Londra, ha osservato che abemaciclib potrebbe diventare una terapia standard e che i benefici osservati nello studio MONARCH 3 sono coerenti con quelli ottenuti negli altri trial sugli inibitori di CDK 4/6, a suggerire che si tratti di un effetto di classe. Secondo il ricercatore, una volta che i dati saranno più maturi, il miglioramento della PFS mediana potrebbe essere di 11-12 mesi.

“Sono risultati che potrebbero far cambiare la pratica clinica, in quanto abemaciclib ha mostrato un'efficacia sostanziale, con un profilo di sicurezza compatibile con una somministrazione a lungo termine” ha concluso Turner.

Nel frattempo, si sta studiando il farmaco anche come terapia adiuvante nello studio MONARCH-E, un trial di fase III in cui dovrebbero essere arruolate 3580 pazienti assegnate alla terapia endocrina adiuvante con o senza abemaciclib. L'endpoint primario dello studio è la sopravvivenza libera da malattia invasiva e i risultati non saranno disponibili fino al 2027.

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

A. Di Leo, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. ESMO 2017; abstract 2360\_PR.

*Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440



# Ca al seno: anche piccolo, può essere aggressivo e giovare della chemio

Quando si scopre di avere un cancro al seno, più piccole sono le dimensioni della massa tumorale alla diagnosi e maggiori, senza dubbio, sono le probabilità di guarigione. Anche se il tumore è piccolo, tuttavia, non è il caso di abbassare la guardia. Un'analisi dello studio **MINDACT** presentata al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Madrid, evidenzia, infatti, che perfino tumori al seno in stadio iniziale, di piccole dimensioni, possono essere aggressivi e aver bisogno, quindi, della chemioterapia.

Quasi un tumore su quattro fra quelli analizzati è risultato aggressivo e in questo caso le pazienti hanno tratto beneficio dalla chemio. I tumori aggressivi, evidenzia la ricerca, si possono identificare con un test genetico che prende in esame l'espressione di 70 geni.

“I nostri risultati portano a rimettere in discussione l'assunto secondo cui tutti i tumori piccoli siano meno gravi e non necessitino di chemioterapia adiuvante” ha dichiarato l'autore principale dell'analisi, **Konstantinos Tryfonidis**, ricercatore della European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) di Bruxelles.

Lo studio MINDACT, gestito e sponsorizzato dall'EORTC in collaborazione con il Breast Group International (BIG), ha coinvolto 6693 donne con un tumore al seno in stadio iniziale (con linfonodi negativi o da uno a tre linfonodi positivi).

Il trial ha dimostrato che circa il 46% delle pazienti ad alto rischio clinico di recidiva, in base al risultato del test Adjuvant!

Online potrebbero non aver avuto bisogno della chemioterapia. Queste donne avevano un basso rischio genomico di recidiva in base ai risultati del test MammaPrint, un test genomico prognostico, basato sull'analisi dell'espressione di 70 geni, che aiuta a prevedere gli outcome clinici nelle donne con tumore al seno in stadio precoce.

Il sottostudio ora presentato al congresso madrileno ha riguardato 826 partecipanti dello studio MINDACT in cui la dimensione del tumore primitivo era inferiore a 1 cm e i linfonodi erano negativi (pT1abpN0). Per ognuna di esse sono stati valutati il rischio clinico (con una versione modificata del test Adjuvant! Online) e quello genomico (con il test MammaPrint) e se ne sono trovate 196 (il 24%) a basso rischio clinico e ad alto rischio genomico. Queste donne sono state divise in modo casuale in due gruppi, uno sottoposto alla chemioterapia e uno no.

Dopo 5 anni, pochissime di queste pazienti che avevano fatto la chemio avevano avuto una recidiva, mostrando tassi elevati di sopravvivenza libera da metastasi a distanza, sopravvivenza senza malattia e sopravvivenza complessiva, a conferma che in questo gruppo di donne la chemioterapia offre un beneficio significativo.

Infatti, la sopravvivenza libera da metastasi a distanza a 5 anni è risultata del 97,3% (IC al 95% 89,4-99,3) nel gruppo sottoposto alla chemio contro 91,4% (IC al 95% 82,6-95,9) nel gruppo che non l'aveva fatta, mentre la sopravvivenza globale a 5 anni è risultata rispettivamente del 98,5% (IC al 95% 89,6- 99,8) contro 95,8% (IC al 95% 89,1- 98,4%).

“Abbiamo scoperto che quasi una donna su quattro con un tumore al seno di piccole dimensioni era a rischio di metastasi a distanza e ha beneficiato della chemioterapia” ha affermato Fatima Cardoso, coautrice principale dello studio, della Breast Unit del Champalimaud Clinical Center di Lisbona. “È un risultato impressionante, perché basandosi solo sui criteri clinici avremmo detto che questi tumori non erano aggressivi e quindi le pazienti non necessitavano della chemioterapia. Ma il 24% di questi piccoli tumori ha mostrato di avere una biologia aggressiva, a dimostrazione che non tutti i tumori piccoli sono uguali”.

“Questo studio dimostra che per le pazienti affette da un cancro al seno non è importante solo la dimensione del tumore, ma anche la sua biologia. Tutti i tumori delle donne studiate erano piccoli - meno di 1 cm - e con linfonodi negativi, il che, in linea di principio, dovrebbe essere un indice di prognosi favorevole. Tuttavia, quasi una donna su quattro - quelle identificate come ad alto rischio genomico - hanno beneficiato della chemioterapia” ha commentato Evandro de Azambuja, del Jules Bordet Institute di Bruxelles.

“I tumori di piccole dimensioni con linfonodi negativi possono essere molto aggressivi, anche se classificati come a basso rischio clinico”, ha aggiunto l'esperto. Pertanto, “quando si decide quali trattamenti adiuvanti fare in questa popolazione di pazienti bisogna prendere in considerazione anche la biologia tumorale, senza comunque dimenticare l'età, il performance status, le eventuali comorbidità e le preferenze della paziente durante la discussione” ha concluso de Azambuja.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

K. Tryfonidis, et al. Not all small node negative (pT1abN0) breast cancers are similar: Outcome results from an EORTC 10041/BIG 3-04 (MINDACT) trial substudy. ESMO 2017; abstract 1500\_PR.

*Annals of Oncology (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440*



# Ca mammario ER+/HER-: promette bene taselisib, nuovo anti-PI3K. Studio LORELEI

L'aggiunta di taselisib a letrozolo prima della chirurgia ha significativamente migliorato i risultati nelle pazienti con carcinoma mammario precoce, positivo ai recettori per gli estrogeni e HER2-negativo (ER+/HER2-) secondo i risultati dello studio **LORELEI**, presentato all'ESMO 2017 a Madrid. (1)

"Siamo stati in grado di rilevare una riduzione della dimensione del tumore dopo solo 16 settimane di trattamento, rispetto alle pazienti trattate con letrozolo e placebo", ha detto **Cristina Saura**, ricercatrice presso l'Ospedale Universitario Vall d'Hebron di Barcellona, in Spagna. "Qualsiasi riduzione nelle dimensioni del tumore è qualcosa di positivo per le pazienti, in quanto significa che il farmaco è risultato efficace contro il tumore in un breve periodo di tempo".

Il trial LORELEI, condotto in 85 centri in tutto il mondo, è il primo studio randomizzato a dimostrare - hanno evidenziato gli autori dello studio - un significativo aumento del tasso di risposta obiettiva (ORR) al trattamento con un inibitore selettivo di PI3K in questa popolazione di pazienti.

Taselisib è un inibitore selettivo di PI3K alfa in grado di bloccare una via di segnale, nota come PIK3, che promuove la crescita del tumore. Il farmaco è frutto della ricerca di Roche.

"La specificità per l'isoforma alfa è importante, poiché altri inibitori di PI3K hanno ottenuto solo un piccolo effetto e il rapporto rischio/beneficio è stato meno favorevole", ha osservato Sibylle Loibl, a capo del German Breast Group, che, seppur non coinvolta nello studio, ha fornito un commento per ESMO. "In gene-

rale si ritiene che gli inibitori alfa-selettivi saranno più efficaci e meno tossici degli altri".

Lo studio LORELEI ha arruolato 334 pazienti in post-menopausa con ER+/HER2-, stadio I-III, con carcinoma mammario precoce, operabile.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a esame istologico per ricercare le cellule tumorali con mutazione di PIK3CA e sono state randomizzate a ricevere letrozolo più placebo (n=168) o taselisib (n=166) per 16 settimane al fine di ridurre la massa tumorale prima dell'intervento chirurgico.

Lo studio ha avuto due endpoint co-primari: uno era l'ORR, valutato misurando la dimensione del tumore con la risonanza magnetica; il secondo era il tasso di risposta patologica completa (pCR), che è una misura della presenza di cellule tumorali nel sito di intervento dopo rimozione chirurgica del tumore.

Lo studio, condotto in collaborazione con il Breast International Group (BIG), il SOLTI Breast Cancer Research Group e l'Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG), ha mostrato un'ORR migliore nelle pazienti che avevano ricevuto taselisib rispetto a quelle trattate con placebo (50% contro 39,3%, odds ratio [OR] 1,55, IC95% 1,00-2,38, P=0,049), ma non esisteva alcuna differenza significativa tra i gruppi per la pCR.

Tra le 152 pazienti con cellule tumorali con mutazione PIK3CA al basale, taselisib ha funzionato particolarmente bene, con il 56,2% che presentava un'ORR rispetto al 38%





delle pazienti trattate con placebo (odds ratio [OR] 2,03-IC95% 1,06-3,88,  $p=0,033$ ).

"Per me, il messaggio principale è che, nonostante tutte le pazienti sembrano ottenere qualche beneficio da taselisib, quelle che avevano questa mutazione sembravano trarre i maggiori vantaggi", ha affermato Saura.

L'interruzione e la riduzione delle dosi di taselisib si sono verificate rispettivamente nel 10,8% e nell'11,4% delle pazienti. I più comuni eventi avversi gravi (grado 3 e 4) associati al farmaco comprendevano disturbi gastrointestinali (7,8%), infezioni (4,8%), disturbi del tessuto cutaneo/sottocutaneo (4,8%), vascolari (3,6%) e del metabolismo e della nutrizione (3,6%), compresa l'iperglicemia (1,2%).

Nonostante sia comparsa una morte improvvisa nel gruppo trattato con taselisib, gli sperimentatori dello studio l'hanno considerata non correlata al farmaco.

Loibl ha concluso affermando che "questi sono i primi dati a sostegno dell'aggiunta di un inibitore selettivo di PI3K-alfa a una terapia endocrina nel carcinoma mammario HER2-/Hr+. Per valutare il ruolo degli inibitori della PIK3 Kinasi nel tumore al seno è necessario aspettare ulteriori dati dallo studio LORELEI e da quelli di fase III nel carcinoma mammario metastatico".

### **Bibliografia**

*Abstract LBA10\_PR 'Primary results of LORELEI: a phase II randomized, double-blind study of neoadjuvant letrozole (LET) plus taselisib versus LET plus placebo (PLA) in postmenopausal patients (pts) with ER+/HER2-negative early breast cancer (EBC)'*



# Cancro al seno triplo negativo, utile la terapia di induzione (chemio o radio) per attivare il sistema immunitario prima di nivolumab

I risultati del primo studio di fase II che ha valutato i benefici dell'induzione del sistema immunitario in vista della successiva somministrazione di nivolumab in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) hanno dimostrato che si raggiunge effettivamente un aumento della sensibilità all'immunoterapia trasformando il tumore non immunogenico ("freddo") in tumore immunogenico ("caldo").

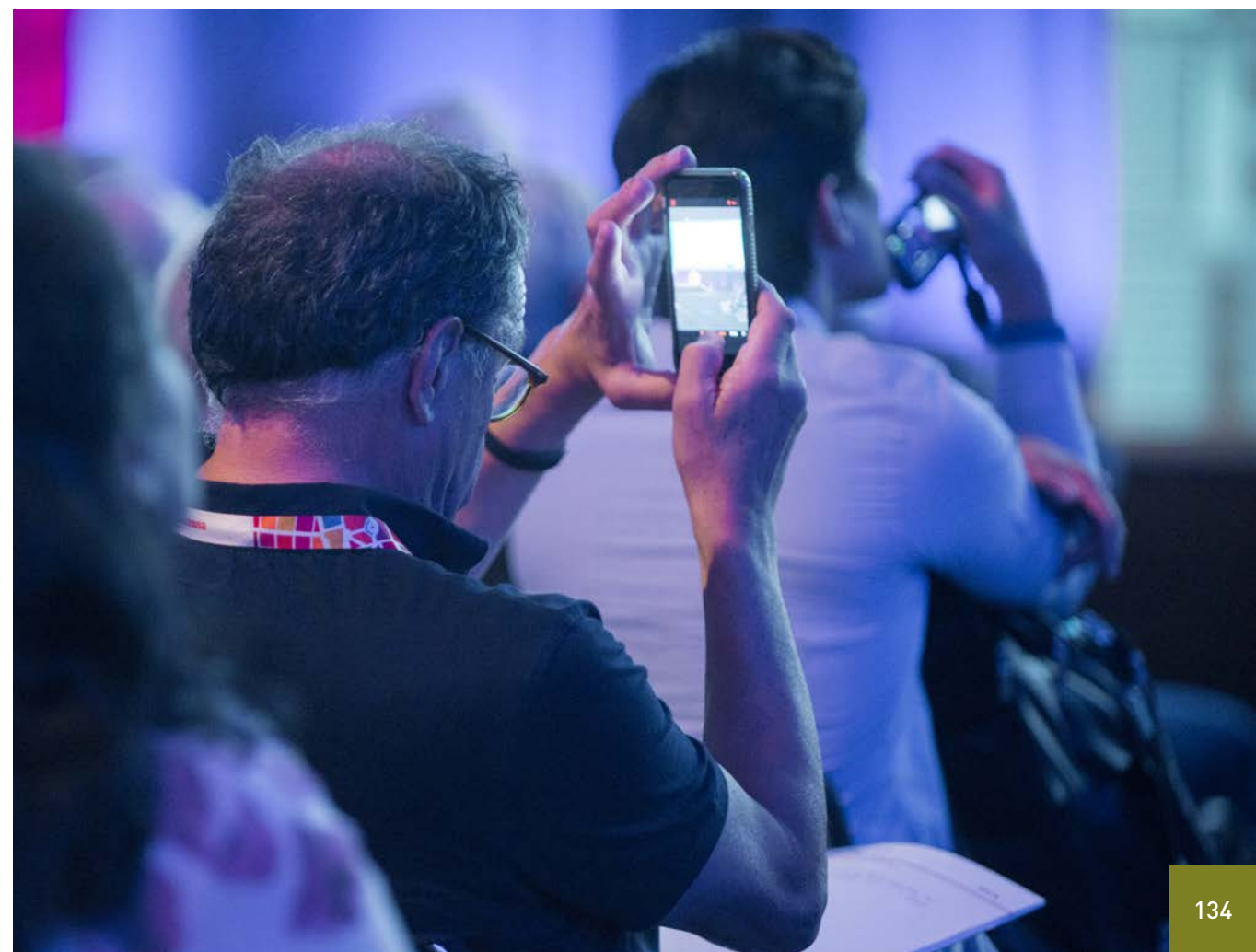
In 50 pazienti con TNBC metastatico trattate con chemioterapia palliativa, l'attivazione del sistema immunitario con basse dosi chemioterapiche per 2 settimane o con radioterapia prima dell'inizio del trattamento con nivolumab ha consentito di raggiungere una percentuale di miglior risposta obiettiva (ORR) pari al 24% (22% secondo i criteri RECIST), con 1 CR (2%) e 11 PR (22%). Il tempo mediano alla risposta è stato di 2,1 mesi, con una durata mediana di risposta di 9 mesi, a testimonianza della possibilità di ottenere risposte durature con la terapia di induzione immunitaria.

**Marleen Kok**, del Netherlands Cancer Institute di Amsterdam, ha presentato questi dati all'ESMO 2017 di Madrid. La ricercatrice ha precisato che "per la terapia immunitaria sarebbe ideale disporre di un microambiente più infiammato, in modo da poter stimolare le cellule immunitarie già presenti".

Le pazienti che hanno mostrato una risposta completa (CR) o parziale (PR) dopo induzione immunitaria seguita da nivolumab hanno fatto registrare una sopravvivenza globale (OS) a 1 anno

dell'83% rispetto al 13% nell'unica paziente con malattia stabile. La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 3,4 mesi (IC95% 2,5-3,7 mesi).

Negli studi di fase I, la terapia con anti-PD-1/anti-PD-L1 non associata a induzione ha ottenuto risposte durature, ma le percentuali di risposta sono state modeste: dal 18 al 23% nelle pazienti con espressione di PD-L1 e dal 5 al 10% nelle coorti non selezionate, ha osservato Kok.



Lo studio è partito dall'ipotesi che l'induzione a breve termine con radio- o chemioterapia fosse in grado di modulare la risposta immunitaria antitumorale, aumentando in tal modo l'attività anti-PD-1. Già in precedenza era stato dimostrato un aumento dell'apoptosi immunogenica e dell'espressione antigenica con una singola dose radiante. Diversi tipi di chemioterapia possono incrementare la produzione di interferoni e ridurre il livello delle cellule immunosoppressive (doxorubicina), diminuire il volume delle cellule T-regolatorie (ciclofosfamida a basso dosaggio), stimolare il sistema dell'antigene leucocitario umano di classe I e sopprimere direttamente le cellule T (cisplatino).

Su questa base, le pazienti con TNBC metastatico che hanno ricevuto  $\leq 3$  linee di chemioterapia palliativa, avevano un livello di lattato deidrogenasi  $< 2$  volte il limite superiore della norma e una lesione accessibile con la biopsia e alla radioterapia sono state randomizzate a uno dei 5 regimi di induzione di due settimane: 1) irradiazione di una lesione metastatica con una dose di 3x8 Gy; 2) 2 cicli di doxorubicina, 15 mg settimanali; 3) ciclofosfamida orale, 50 mg/die; 4) 2 cicli di cisplatino, 40 mg/m<sup>2</sup> settimanali; 5) nessun trattamento di induzione. Successivamente tutte le pazienti hanno ricevuto nivolumab, 3 mg/kg fino a progressione secondo i criteri RECIST 1.1.

Le 50 pazienti valutabili per efficacia hanno avuto un follow-up mediano di 10,8 mesi. La precedentemente chemioterapia era stata principalmente a base di antracicline (88%), taxani (86%), platino (60%) e capecitabina (54%). Il 50% delle pazienti avevano ricevuto una linea terapeutica per la malattia metastatica (2 o 3 nel 28%) e il 46% presentava un'espressione di PD-L1  $> 1\%$  sulle cellule tumorali o immunitarie.

Percentuali differenti di ORR sono emerse nei 4 bracci di induzione: 10% in quello trattato con radioterapia, 45% nei pazienti in terapia con doxorubicina, 11% in quelli trattati con ciclofosfamida e 33% nel gruppo cisplatino; nel braccio senza induzione

la percentuale è stata dell'11%. La maggior parte delle risposte sono state osservate dopo l'inizio della somministrazione di nivolumab, mentre solo 2 si sono verificate dopo le 2 settimane di induzione immunitaria.

Poiché nelle pazienti che hanno ottenuto una risposta il livello mediano basale di TIL (tumor infiltrating lymphocytes) nelle biopsie basali era del 23% rispetto al solo 5% nei non responder, Kok ha concluso affermando che "la presenza di TIL consente un'elevata probabilità di risposta". Anche il livello di CD8 al basale è risultato maggiore nelle pazienti responder rispetto a quelle non responder (51 contro 26/mm<sup>2</sup>).

Riguardo al profilo di sicurezza, analogo a quello riscontrato in altri studi, Kok ha assicurato che "l'induzione del sistema immunitario non aumenta la tossicità nei pazienti trattati con inibitori del checkpoint".

Eventi avversi (EA) di qualsiasi grado sono comparsi nell'81% delle pazienti, quelli di grado 3 in 10 pazienti ed EA di grado 4 in 4 pazienti. "È importante sapere che sono tutte alterazioni dei parametri di laboratorio senza sintomi clinici", ha precisato Kok. Un EA di grado 5, probabilmente associato alla progressione della malattia, si è manifestato in una paziente, mentre, tra quelli immuno-correlati, il più frequente è stato l'ipotiroidismo (19%).

**Luisa Frevola**

### **Bibliografia**

*Kok M, et al. Adaptive phase II randomized non-comparative trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer: TONIC-trial.*



# Troppo grasso addominale? Maggiore rischio di cancro nelle donne in postmenopausa

Nelle donne in postmenopausa, la distribuzione del grasso corporeo nel tronco è più importante del peso corporeo quando si parla di rischio di sviluppare un tumore, secondo uno studio presentato all'ESMO 2017 di Madrid. (1)

I risultati danno nuovo vigore alla priorità di gestire il peso nelle donne di quest'età, inclini a guadagnarne nella regione addominale, ha detto **Line Mærsk Staunstrup**, del Nordic Bioscience e ProScion, Herlev, in Danimarca.

"Nel valutare il rischio di cancro, l'indice di massa corporea (BMI) e la percentuale di tessuto adiposo possono non essere misure adeguate in quanto non riescono a valutare la distribuzione della massa grassa", ha spiegato. "Evitare l'obesità centrale può conferire la protezione migliore."

I risultati provengono dallo studio Prospective Epidemiologic Risk Factor, un trial osservazionale, prospettico, a coorte, progettato per ottenere una migliore comprensione delle malattie legate all'età nelle donne danesi postmenopausali.

Lo studio ha arruolato 5.855 donne (età media di 71 anni) che al basale sono state sottoposte ad assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) per valutare il tessuto adiposo corporeo e la sua composizione; le pazienti sono state monitorate per 12 anni.

Utilizzando informazioni provenienti dai registri nazionali dei tumori, lo studio ha riportato 811 tumori solidi nelle donne e ha mostrato che il rapporto tra tessuto adiposo addominale e periferico è un fattore significativo indipendente e predittivo di dia-

gnosi di tumore fino a 12 anni dopo il basale (hazard ratio [HR] 1,30; 95 %, CI: 1,11 a 1,52;  $p < 0,001$ ). Né la BMI né la percentuale di tessuto adiposo hanno mostrato significatività.

In particolare, vi erano 293 tumori mammari e ovarici, 345 tumori polmonari e gastrointestinali (GI) e 173 altri tumori. Guardando in dettaglio gli specifici tumori e i fattori di rischio, gli investigatori hanno determinato che solo i tumori del polmone e del GI erano associati a elevati rapporti fra grasso addominale e periferico (HR: 1,68, 95%, CI: 1,12-2,53,  $p < 0,05$  e HR: 1,34; 95 %, CI: da 1-1,8,  $p < 0,05$ , rispettivamente).





Altri fattori di rischio di tumore erano l'età più avanzata, l'aver ricevuto la terapia sostitutiva ormonale e il fumo, ma dopo aver controllato tutti questi fattori, il rapporto relativo al tessuto adiposo è rimasto un fattore di rischio indipendente.

"Le donne di mezza età possono avvalersi in maniera considerevole di queste informazioni, in quanto è noto che la transizione verso la menopausa instaura un cambiamento del grasso corporeo che tende a concentrarsi nell'area centrale del tronco. Pertanto le donne dovrebbero essere particolarmente attente al loro stile di vita quando si avvicinano all'età pre-menopausale", ha dichiarato Mærsk Staunstrup. "I medici possono inoltre utilizzare le informazioni per fare prevenzione con donne a maggiore rischio di sviluppare tumore. Nella maggior parte degli ospedali, i clinici hanno accesso agli scanner DXA total body. Anche gli scanner DXA portatili sono diventati facilmente disponibili, consentendo la scansione regionale di ossa e tessuto adiposo, però non sono da considerare il metodo più affidabile per la misura dell'obesità centrale", ha concluso.

Commentando lo studio, Andrea De Censi, dell'Ospedale Galiera, di Genova, ha dichiarato che esso fornisce un'importante conferma del ruolo dell'obesità e in particolare della resistenza all'insulina nell'eziologia di diversi tumori.

"Già in precedenza l'obesità era risultata correlata al rischio di cancro, ma la correlazione con il tumore ai polmoni è nuova e interessante", ha commentato.

"L'aumento dell'insulina, dovuto all'eccessivo consumo di carboidrati semplici come le patate, il grano, il riso e il mais, provoca un accumulo di grassi in particolare nelle zone viscerali e addominali", ha spiegato De Censi. L'insulina ha inoltre effetti negativi sulla produzione degli ormoni e le cellule del tessuto adiposo aumentano l'infiammazione cronica in tutto il corpo, un altro fattore di rischio per diversi tumori.

"Questi dati danno modo ai clinici di avviare una serie di interventi nei pazienti obesi. Oltre alla perdita di tessuto adiposo con la dieta e l'esercizio fisico, potrebbe, in questo contesto, giocare un ruolo un farmaco per il diabete, come la metformina, che può ridurre gli effetti insulinici e contribuire alla prevenzione del cancro".

### **Bibliografia**

1 Abstract 1408P\_PR 'A study of body fat composition, derived from DXA-scans, in association with cancer incidence in postmenopausal women' will be presented by Ms. Staunstrup during Poster Display Session on Sunday, 10 September 2017, 13:15 to 14:15 (CEST) in Hall 8.

# TUMORI VARI

- Tumori ossei, in alcuni casi denosumab può evitare la chirurgia 139
- Glioblastoma, speranza per i tumori cerebrali dallo studio REGOMA, coordinato dallo IOV 141
- Leiomiocarcinomi, con pazopanib più gemcitabina in seconda linea risposta oltre l'80%, ma PFS non significativa 142





# Tumori ossei, in alcuni casi denosumab può evitare la chirurgia

Se trattato con l'inibitore del ligando di RANK denosumab, più di un terzo di pazienti con un tumore dell'osso a cellule giganti (GCTB) resecabile ha potuto evitare la chirurgia e quasi la metà, in caso di intervento, ha avuto una morbilità inferiore in uno studio multicentrico internazionale di fase II presentato a Madrid, durante il congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), da **Emanuela Palmerini**, dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna.

Dopo un follow-up minimo di 12 mesi, il 37% dei 245 pazienti ha evitato l'intervento e nel 44% è stato fatto un downstaging delle procedure chirurgiche pianificate. Inoltre, il tasso di recidiva dopo l'intervento è stato del 27%.

In altri 250 pazienti con malattia non resecabile trattati con denosumab, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 5 anni è risultata dell'88%.

Il farmaco è apparso generalmente ben tollerato e gli effetti avversi più comuni sono risultati in linea con il suo profilo di sicurezza già noto. Riguardo all'osteonecrosi della mandibola, ha spiegato la Palmerini, la frequenza è aumentata all'aumentare dell'esposizione a denosumab, raggiungendo l'8% a 5 anni nei pazienti con malattia non resecabile.

“Nei pazienti con tumori resecabili, l'80% ha ottenuto un miglioramento utilizzando denosumab come terapia neoadiuvante, mentre in quelli con tumori non resecabili denosumab ha fornito un eccellente controllo della malattia a lungo termine” ha dichiarato l'autrice.

Il GCTB è una condizione benigna dal punto di vista istologico che spesso si trasforma in un tumore scheletrico aggressivo. La chirurgia è l'unica opzione curativa per i pazienti con GCTB, ma è spesso associata a una grave morbilità e a una perdita di funzionalità. Inoltre, ha ricordato la specialista, il tasso di recidiva locale dopo l'intervento chirurgico è pari al 50%.

Il rationale per il trattamento con denosumab dei pazienti con GCTB si fonda sull'evidenza che il ligando di RANK, bersaglio del farmaco, media i processi che portano alla formazione e alla progressione dei precursori degli osteoclasti attivati ad osteoclasti, e da questi a cellule giganti attivate.

Lo studio presentato al congresso, in aperto, ha coinvolto in totale 532 pazienti (arruolati presso 27 centri) ed era progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia di denosumab nei pazienti con GCTB resecabile e non resecabile.

I ricercatori avevano pianificato tre analisi ad interim dopo l'arruolamento di 50, 100 e 200 pazienti, con un follow-up minimo di 6 mesi. L'analisi primaria, i cui risultati sono stati presentati al convegno, è stata fatta dopo che l'ultimo paziente arruolato ha raggiunto i 12 mesi di follow-up.

La popolazione studiata era formata da tre coorti: 267 pazienti con GCTB non resecabile, 253 pazienti con malattia resecabile e 12 pazienti incorporati da uno studio preliminare sull'utilizzo di denosumab nel GCTB.

I pazienti con GCTB non resecabile sono stati trattati con denosumab sottocute 120 mg ogni 4 settimane con dosi di carico, continuando il trattamento fino a quando il paziente ne traeva un beneficio clinico. Nella coorte dei candidati alla chirurgia, i partecipanti sono stati trattati con denosumab neoadiuvante allo stesso dosaggio. I pazienti sottoposti a una resezione completa, invece, sono stati sottoposti a un massimo di 6 somministrazioni di denosumab adiuvante, sempre alla dose di 120 mg ogni 4 settimane. I 12 pazienti provenienti dall'altro studio hanno continuato il farmaco alla dose di 120 mg fintanto che hanno continuato a beneficiare del trattamento.

L'endpoint primario del trial era la sicurezza di denosumab, definita in base al tipo, alla frequenza e alla gravità degli effetti avversi verificatisi in ciascuna coorte, mentre gli endpoint secondari chiave erano il tempo alla progressione della malattia per i pazienti con GCTB non resecabile e la percentuale di pazienti con malattia resecabile che hanno potuto evitare la chirurgia per almeno 6 mesi.

La popolazione studiata aveva un'età mediana di 33 anni (range: 13-83 anni) e il 5% dei pazienti erano adolescenti. Due terzi di quelli della coorte non resecabile avevano subito in precedenza interventi chirurgici per il GCTB, così come il 37% dei pazienti nella coorte con malattia resecabile.

L'analisi dei dati di sicurezza ha mostrato che il 34,8% dei pazienti ha sviluppato eventi avversi di grado 3/4, tra cui ipofosfemia (4,6%), osteonecrosi della mandibola (2,7%) e dolore alle estremità (2,3%). Inoltre, il 26,2% dei pazienti ha manifestato eventi avversi gravi e l'8,7% eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento. Gli eventi avversi di particolare interesse (di qualsiasi grado) sono risultati l'osteonecrosi della mandibola (5,3%), la frattura femorale atipica (0,8%), una nuova neoplasia nel GCTB (1,9%) e ipercalcemia di grado  $\geq 3$  dopo la sospensione di denosumab (0,8%).

Organiser



Partner



Il 7% dei pazienti nella coorte con tumore non resecabile ha interrotto denosumab a causa della progressione della malattia, valutata dal ricercatore. Inoltre, 135 pazienti della coorte hanno interrotto senza alcuna evidenza di progressione; successivamente, 34 di essi (il 25%) hanno avuto recidive del tumore osseo dopo una mediana di 39 mesi dalla sospensione del farmaco. Nel complesso, i pazienti con malattia non resecabile hanno mostrato una PFS a 5 anni dell'88%.

Nei 157 pazienti sottoposti all'intervento chirurgico si è osservata una sopravvivenza libera da eventi a 3 anni del 59%.

L'analisi finale dello studio è prevista nel novembre 2017, dopo che l'ultimo paziente dello studio avrà raggiunto i 5 anni di follow-up.

### Bibliografia

E. Palmerini, et al. Long-term efficacy of denosumab in giant cell tumor of bone: results of an open-label phase 2 study. ESMO 2017; abstract LBA56.

Annals of Oncology (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440



# Glioblastoma, speranza per i tumori cerebrali dallo studio REGOMA, coordinato dallo IOV

Presentato a Madrid durante il congresso annuale dell'ESMO i risultati di Fase II dello studio **REGOMA**, un trial multicentrico randomizzato condotto in pazienti con glioblastoma, ideato e progettato dall'**Istituto Oncologico Veneto-IRCCS**.

**Giuseppe Lombardi**, (specialista tumori cerebrali, Oncologia Medica 1, IOV-IRCCS) durante una sessione plenaria ha illustrato i risultati raggiunti, parlando di "ottimi e incoraggianti dati per un farmaco, regorafenib, che si è dimostrato superiore rispetto alla terapia standard (lomustina) in termini di aumento della sopravvivenza in pazienti con GBM recidivati dopo radioterapia e temozolomide".

Lo studio (che porta la firma anche di Vittorina Zagonel, Gian Luca De Salvo, Stefano Indraccolo, Eleonora Bergo, Ardi Pamuku ed Eleonora Bergo, tutti clinici e ricercatori dello IOV) ha coinvolto 119 pazienti in dieci centri italiani nel periodo novembre 2015-febbraio 2017 e ha mostrato una Progression Free Survival a sei mesi di 15,5% contro 8,3% della terapia standard.

Ora Regoma entrerà in una più ampia fase III randomizzata, periodo nel quale i livelli di efficacia del regorafenib verranno ulteriormente testati.

Il commento finale di Lombardi, al termine della presentazione all'Esmo: "Ci troviamo di fronte a risultati ottimi offerti dalla fase II di Regoma per una patologia che ad oggi è orfana di trattamenti. Lo IOV in questo modo conferma di avere capacità scientifica, clinica e organizzativa per portare avanti studi in aree terapeutiche complesse e dimenticate, creando una rete virtuosa su tutto il territorio nazionale a tutto vantaggio dei pazienti e della comunità medica".

## Bibliografia

G. Lombardi, et al. REGOMA: a randomized, multicenter, controlled open-label phase II clinical trial evaluating regorafenib activity in relapsed glioblastoma patients. ESMO 2017; abstract LBA16.

*Annals of Oncology (2017) 28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440.*





# Leiomiiosarcomi, con pazopanib più gemcitabina in seconda linea risposta oltre l'80%, ma PFS non significativa

I leiomiiosarcomi sono tumori rari del tessuto muscolare liscio. Rappresentano circa il 10% dei sarcomi dei tessuti molli, che sono a loro volta considerati tumori rari; l'organo interessato più frequentemente è l'utero.

“Dal momento che questo tipo di tumore è solo moderatamente sensibile alla chemioterapia, pazopanib è stato aggiunto alla gemcitabina per aumentare l'attività clinica.” È quanto dichiarato da **Patricia Pautier**, dell'Istituto Gustave Roussy, Villejuif, Francia. “Le opzioni di seconda linea per la malattia metastatica/avanzata dopo chemioterapia a base di antracicline sono la gemcitabina, la trabectedina e la monoterapia con pazopanib. Attualmente nessuna terapia combinata è risultata migliore della monoterapia”, ha affermato Pautier.

Pazopanib è un inibitore della tirosina-chinasi in grado di bloccare la crescita del tumore e di inibire l'angiogenesi. Sia Ema sia Fda hanno approvato pazopanib per il carcinoma delle cellule renali e per il sarcoma dei tessuti molli.

Il trial **UNICANCER SARCOME 11**, i cui risultati sono stati presentati al recente congresso ESMO 2017 di Madrid, è stato disegnato con lo scopo di valutare l'attività di pazopanib in associazione a gemcitabina come terapia di seconda linea dopo antracicline, nei pazienti adulti affetti da leiomiiosarcoma uterino recidivato o metastatico oppure da leiomiiosarcoma dei tessuti molli.

I ricercatori hanno affermato che, sebbene il trattamento di seconda linea combinato pazopanib e gemcitabina abbia già dimostrato di controllare la malattia nella maggior parte dei pazienti con leiomiiosarcoma uterino metastatico o recidivato o con leiomiiosarcoma dei tessuti molli, lo studio di fase II UNICANCER SARCOME 11 non ha soddisfatto gli endpoint statistici ed è da considerarsi un trial negativo.



"I risultati dello studio sono negativi nella popolazione intention-to-treat (ITT), ma abbastanza positivi quando si considerano i risultati della popolazione per-protocol (PP)", ha detto Pautier.

L'endpoint primario era la percentuale di sopravvivenza libera da malattia (PFS) a 9 mesi. Nella popolazione ITT sono state definite percentuali non accettabili di PFS quelle di valore < 32% con una PFS mediana di 5,5 mesi, mentre la percentuale accettabile è stata fissata al 44% con una PSF mediana di 7,5 mesi. Gli obiettivi secondari erano il tasso di controllo della malattia (risposta completa [CR] + risposta parziale [PR] + malattia stabile [SD]), sopravvivenza globale (OS) e tossicità.

La percentuale di PFS a 9 mesi è stata del 32,1% (95% IC 23,2-41,4) nei 105 pazienti della popolazione ITT e del 34,6% (IC95% 24,9-44,4) nei 95 pazienti della popolazione PP. La PFS mediana è stata di 6,5 mesi (IC95% 5,6-8,2) contro 7,1 mesi (IC95% 5,7-8,3) e il follow-up mediano è stato di 12,3 contro 12,2 mesi, nelle rispettive popolazioni.

La migliore risposta al trattamento nella popolazione ITT ha fatto registrare una CR, 22 PR (21,8%) e 64 pazienti (63,4%) con SD. In 14 pazienti (13,9%) si è manifestata progressione di malattia (PD).

La risposta globale a 12 settimane nei 67 pazienti dell'analisi PP ha fatto registrare 0 CR, 11 PR (16,4%), 9 SD (13,4%), 9 PD (13,4%) e 2 (3,0%) pazienti non valutabili, fornendo un tasso di controllo della malattia a 12 settimane pari all'83,6%.

Il moderatore della sessione Mikael Eriksson, del Dipartimento Oncologico dell'Università di Lund in Svezia, ha osservato: "Pazopanib e gemcitabina sono una combinazione interessante nei leiomioidi sarcomi e che non deve essere scartata".

Lo studio è stato effettuato in 18 centri francesi tra il 2011 e il 2016. Sono state arruolate principalmente donne (85,8%), con malattia

misurabile secondo i criteri RECIST 1.1, ECOG performance status 0 (63,5%) e un'età media di 59,8 anni. Il tumore si presentava nell'utero nel 61% dei pazienti ed era invece in sede extra-uterina nei rimanenti. All'entrata dello studio, l'88,6% dei pazienti presentava una malattia metastatica con presenza di metastasi polmonari nell'82,9% dei pazienti, epatiche nel 41%, ossee nel 21%, mentre il 98,1% aveva metastasi anche in altre sedi.

La gemcitabina è stata somministrata per un massimo di 8 cicli al dosaggio di 1000 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni in combinazione con pazopanib orale al dosaggio di 800 mg/die, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. La risposta è stata valutata ogni 6 settimane.

I pazienti hanno ricevuto pazopanib e gemcitabina per un tempo mediano di 3,8 mesi e 40 pazienti (38%) hanno completato l'intero trattamento di 8 cicli della combinazione. La durata mediana del trattamento è stata di 4,2 mesi (range: 1,9-6,2).

Eventi avversi di grado 3/4 si sono verificati in oltre il 30% dei pazienti; la neutropenia (72,4%), la leucopenia (56,2%) e la trombocitopenia (38,1%) sono stati quelli più frequenti.

"La combinazione è stata ben tollerata -ha commentato Pautier- e non ha portato alla comparsa di eventi avversi non noti".

### **Luisa Frevola**

### **Bibliografia**

Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235-244. doi:10.1016/S0140-6736(10)60892-6



# Dove la scienza può arrivare.



[www.astrazeneca.com](http://www.astrazeneca.com)





## APPROCCIARE L'ONCOLOGIA DA UNA DIVERSA PROSPETTIVA

Ipsen ha un solido retaggio in oncologia. Il suo successo scaturisce da esperienza, visione e passione.

Il nostro impegno si concentra sullo sviluppo di soluzioni terapeutiche efficaci e innovative per migliorare il trattamento dei pazienti e per supportare i professionisti della sanità nella loro pratica quotidiana.



TAILORED ONCOLOGY

Tu cosa ci vedi?



### MSD ci ha visto il primo antibiotico della storia, la penicillina.

.....  
Cercare strade alternative e avere il coraggio di percorrerle fino in fondo. Questo è l'atteggiamento che anima da sempre noi di MSD e ci permette di essere all'avanguardia nella scoperta e nello sviluppo di farmaci innovativi che plasmano i paradigmi di cura e migliorano la vita delle persone. Se il nostro passato, con 179 nuove molecole approvate negli ultimi sessant'anni, ci riempie d'orgoglio, il nostro futuro annuncia nuove importanti conquiste terapeutiche, con circa 40 molecole in fase anche avanzata di sviluppo.  
.....



Ricerca e innovazione per la vita.



## PHARMASTAR

[www.pharmastar.it](http://www.pharmastar.it)

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

## EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

[info@medicalstar.it](mailto:info@medicalstar.it) - [www.medicalstar.it](http://www.medicalstar.it)



## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

[www.franbe.it](http://www.franbe.it)

## AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE ESMO 2017



Alessandra Terzaghi: testi, video, supervisione editoriale



Luisa Freviola: testi



SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

**PHARMASTAR**<sup>★</sup>  
il Giornale on-line sui Farmaci  
[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)