

# American Society of Clinical Oncology **ASCO 2024 ANNUAL MEETING**

31 maggio-4 giugno 2024 *Chicago*

[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)

PDF INTERATTIVO



**118 PAGINE**  
**14 VIDEO**  
**30 ARTICOLI**

# Introduzione

118 pagine, 30 articoli, 14 tra videopillole e videointerviste a esperti, oltre sette aree dell'oncologia coperte. Questi i numeri del nuovo Quaderno speciale di PharmaStar dedicato al congresso annuale dell'American Society for Clinical Oncology (ASCO), che si è tenuto a Chicago dal 31 maggio al 4 giugno 2024.

In primo piano, nell'edizione di quest'anno, il tumore del polmone, con ben tre studi presentati in sessione plenaria, fra cui lo studio **LAURA**, pubblicato in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*, nel quale si è valutata l'aggiunta del TKI osimertinib alla chemioradioterapia in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio III non resecabile EGFR-mutato, e lo studio **ADRIATIC**, che candida il consolidamento con il farmaco immunoterapico durvalumab dopo la chemioradioterapia quale nuovo standard di cura per i pazienti con tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso.

Fra gli studi importanti sul tumore della mammella, segnaliamo in particolare il **DESTINY-Breast06**, anch'esso presentato in sessione plenaria e destinato a cambiare la pratica clinica. In questo trial, trastuzumab deruxtecan ha mostrato di migliorare la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia di prima linea in pazienti con tumore della mammella metastatico con espressione di HER2 bassa (HER2-low) o bassissima (HER2-ultralow).

Altri studi in evidenza sono **SPOTLIGHT**, in cui l'aggiunta di zolbetuximab alla chemioterapia conferma di migliorare la sopravvivenza in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato, non resecabile, o metastatico, positivo per la proteina claudina 18.2 (CLDN18.2+) ed HER2-negativo (HER2-), e lo studio **NADINA**, un altro trial presentato in plenaria e pubblicato in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*, nel quale si è valutato un trattamento neoadiuvante con nivolumab più ipilimumab nel melanoma in stadio III resecabile.

Infine, molto nutrita nel programma di quest'anno la presenza di studi su tumori ematologici, in particolare il mieloma multiplo, con ben tre studi – **ASC4FIRST**, **DREAMM-8** e **DREAMM-7** – pubblicati anche sul *New England Journal of Medicine*, e i primi due presentati fra i *Late Breaking Abstracts*.

Buona lettura e buona visione

**Alessandra Terzaghi**



# Le sezioni

## POLMONE

6 articoli, 3 video



## TUMORI GASTRO- INTESTINALI

5 articoli, 2 video



## MAMMELLA

3 articoli, 5 video



## TUMORI GENITOURINARI

2 articoli, 1 video



## TUMORI EMATOLOGICI

8 articoli, 2 video



## MELANOMA

3 articoli



## TUMORI GINECOLOGICI

3 articoli



## VARIE

1 video



# POLMONE

Tumore del polmone EGFR+, con osimertinib rischio di progressione o morte ridotto dell'84% nei pazienti in stadio III non resecabile

Tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, consolidamento con durvalumab dopo la chemioradio nuovo standard di cura

Tumore del polmone ALK+ avanzato, con lorlatinib in prima linea rischio di progressione o morte ridotto dell'81%

Carcinoma polmonare non a piccole cellule, adagrasib migliora la sopravvivenza libera da progressione

Carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, in studio combinazioni di anticorpi anti-PD-1 più anti-LAG-3

Tumore del polmone non a piccole cellule metastatico, terapia TTFields aggiunta alla terapia di supporto allontana la progressione intracranica

 **Intervista** Prof. Filippo de Marinis



# Tumore del polmone EGFR+, con osimertinib rischio di progressione o morte ridotto dell'84% nei pazienti in stadio III non reseccabile

Passo avanti importante nel trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule con mutazioni del gene EGFR (EGFR-mutato, EGFRm o EGFR+). Il trattamento con l'inibitore tirosin chinasi (TKI) dell'EGFR osimertinib dopo la chemioradioterapia (CRT) standard produce un miglioramento statisticamente e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla CRT più un placebo nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule EGFR+ localmente avanzato, non reseccabile, in stadio III.

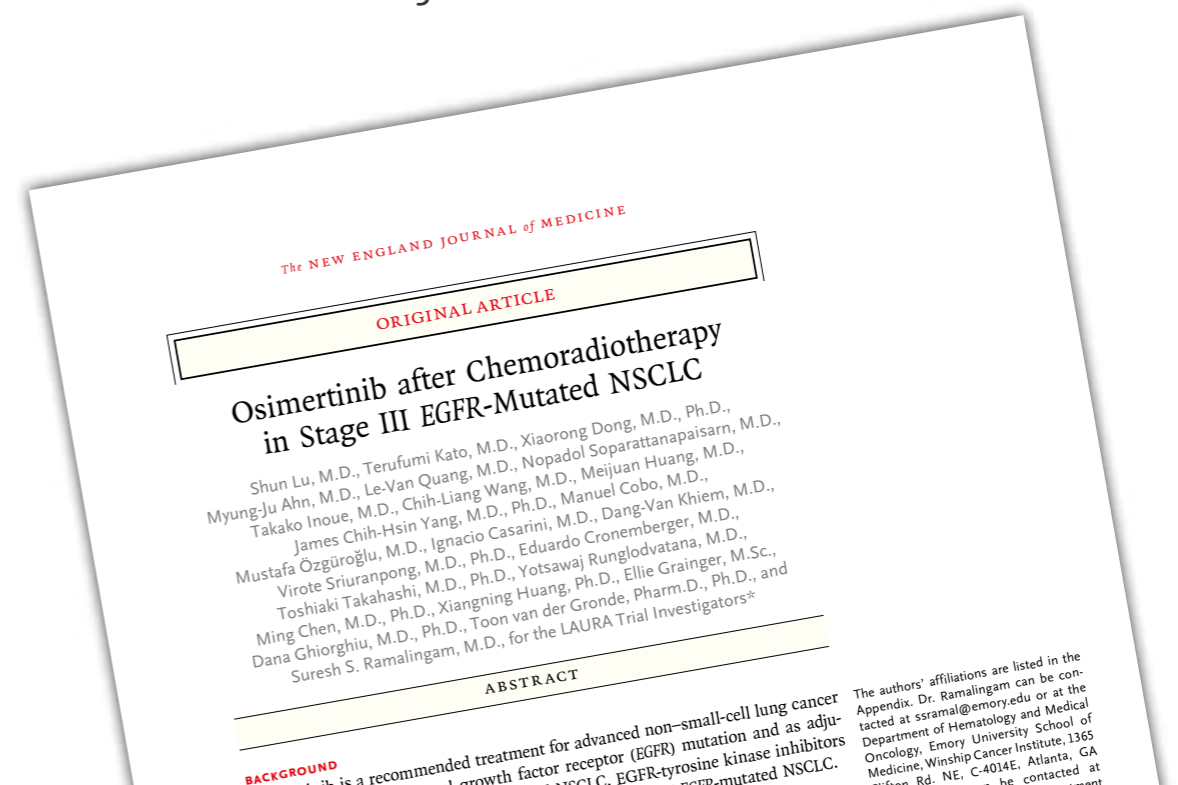
Lo dimostrano i dati dello studio di fase 3 **LAURA**, presentati di recente in Sessione Plenaria al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, da **Suresh S. Ramalingam**, direttore esecutivo del Winship Cancer Institute della Emory University di Atlanta, e pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*.

## PFS sette volte più lunga con osimertinib

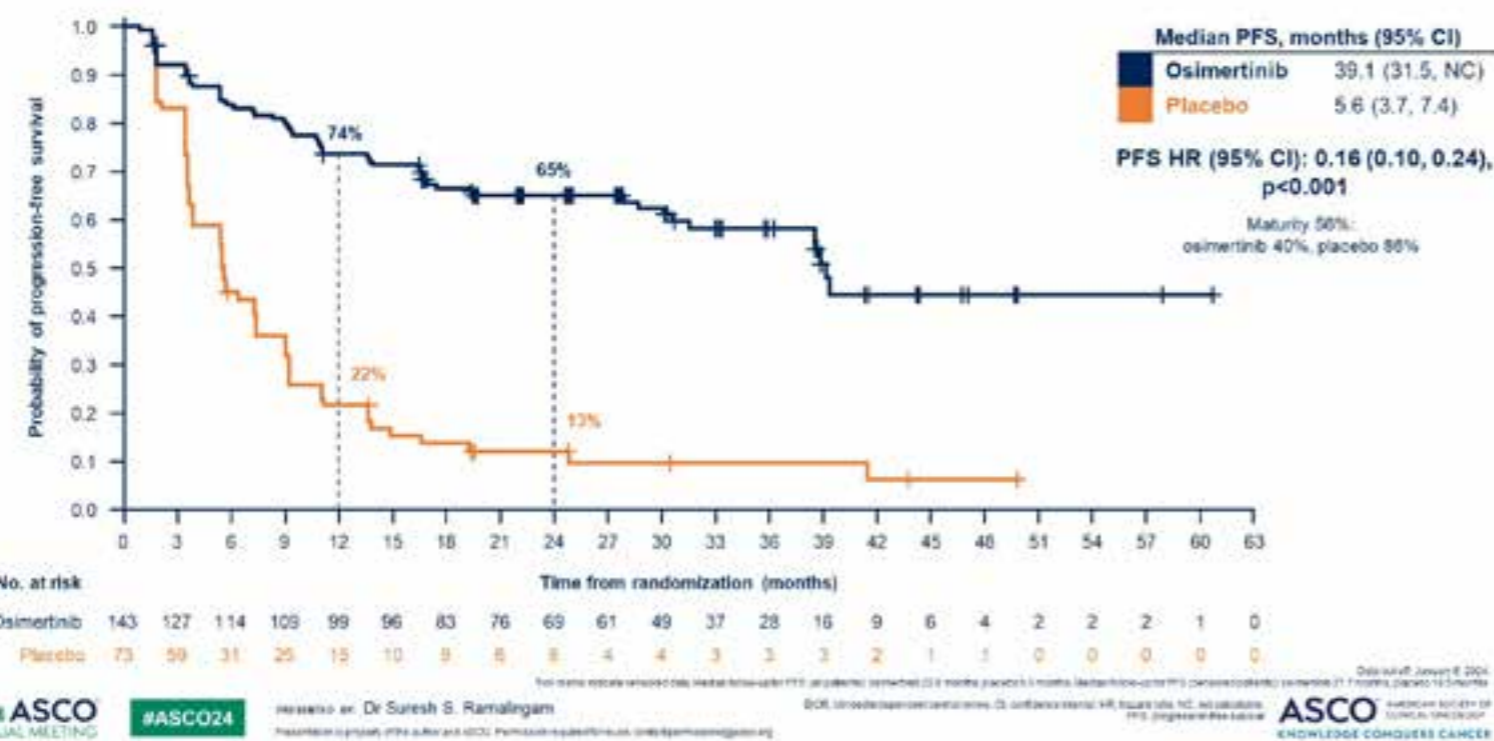
I dati evidenziano che il trattamento con osimertinib ha ridotto il rischio di progressione o morte dell'84% rispetto al placebo (HR 0,16; IC al 95% 0,10-0,24;  $P < 0,001$ ) e la PFS mediana è risultata pari a 39,1 mesi (IC al 95%, 31,5–non calcolabile [NC]) per i pazienti trattati con osimertinib (143) contro soli 5,6 mesi (IC al 95%, 3,7-7,4) per i pazienti che hanno ricevuto un placebo (73). Dunque, una mediana di PFS quasi sette volte superiore per il braccio trattato con il TKI.

Inoltre, dopo 2 anni di terapia la percentuale di pazienti ancora vivi e non in progressione, quindi con malattia sotto controllo, è risultata cinque volte superiore nel braccio osimertinib rispetto al braccio di controllo. Infatti, i tassi di PFS sono risultati rispettivamente del 74% contro 22% a 12 mesi e 65% contro 13% a 24 mesi.

È importante notare che il beneficio clinicamente significativo di PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi predefiniti, suddivisi in base a sesso, etnia, tipo di mutazione di EGFR, età, storia di tabagismo e tipo di CRT precedente (sequenziale versus concomitante).



## Progression-free survival by BICR



Coerentemente, i dati di sopravvivenza globale (OS), endpoint secondario chiave dello studio, hanno già mostrato un andamento favorevole con osimertinib, ma non erano ancora maturi al momento dell'analisi presentata a Chicago e continueranno a essere raccolti e analizzati.

## Nuovo standard di cura, risultati che cambiano la pratica clinica

«Gli straordinari risultati di sopravvivenza libera da progressione dello studio di fase 3 LAURA rappresentano un importante passo avanti per i pazienti con tumore del polmone di stadio III non reseccabile con mutazioni di EGFR, per i quali non sono disponibili trattamenti mirati» ha dichiarato in conferenza stampa **Filippo de Marinis**, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano e Presidente dell'Associazione Italiana di Oncologia Toracica (AIOT). «Osimertinib ha ridotto il rischio di progressione di ma-

lattia o di morte dell'84%, un risultato senza precedenti. Sulla base di questi dati, osimertinib dovrebbe diventare il nuovo standard di cura per questi pazienti».

«Inoltre, in questo modo potremo offrire ai pazienti in stadio localmente avanzato un trattamento mirato in un setting a intento curativo, cioè la terapia *target* anti-EGFR con osimertinib, in grado di ottimizzare l'efficacia della chemioradioterapia», ha rimarcato **Sara Ramella**, Direttore della Radioterapia oncologica e Professore Ordinario di Diagnostica per immagini e Radioterapia dell'Università Campus Bio-Medico di Roma/Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico. «Lo stadio III del carcinoma polmonare non a piccole cellule è un setting complesso, che non può prescindere dal coinvolgimento di un team multidisciplinare che comprenda oncologo medico, chirurgo e oncologo radioterapista per l'adeguata identificazione e la corretta gestione dei pazienti».

«I risultati dello studio LAURA sono eclatanti e saranno indubbiamente *practice changing* e sicuramente impattanti per la qualità e quantità di vita dei nostri pazienti con malattia localmente avanzata e mutazioni comuni di EGFR», ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar **Silvia Novello**, Ordinario di Oncologia medica presso il Dipartimento di Oncologia dell'Università degli Studi di Torino e Presidente di Women Against Lung Cancer (WALCE). Un'importante implicazione di questo studio riguarda anche la diagnostica. Infatti, alla luce dei risultati di LAURA, «questi i pazienti andranno profilati e sottoposti ai test per identificare la presenza o meno di mutazio-



Prof.ssa Silvia Novello

Cancro al polmone EGFR+ localmente avanzato, con osimertinib rischio di progressione o morte -84%

 **GUARDA IL VIDEO**

ni di EGFR, per poter prescrivere un farmaco in grado di dare risultati così importanti, anche considerando i dati, seppure preliminari, che mostrano un numero di progressioni a livello cerebrale nettamente inferiore nel braccio osimertinib rispetto al braccio placebo».

### I presupposti dello studio

Per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio III non resecabile, lo standard di cura è rappresentato dalla CRT seguita, per coloro che non presentano progressione della malattia, da un consolidamento con durvalumab.

Tuttavia, il beneficio del consolidamento con durvalumab non è chiaro per i pazienti che presentano mutazioni dell'EGFR. Infatti, un'analisi *post-hoc* dello studio di fase 3 PACIFIC (NCT02125461) non ha mostrato una differenza significativa di PFS tra durvalumab e placebo nel sottogruppo di pazienti con tumore EGFR+ (HR 0,91; IC al 95% 0,39-2,13).

Inoltre, al momento non vi sono terapie mirate approvate per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio III, non resecabile, EGFR+.

«Era necessario fare uno studio come LAURA dopo gli importanti risultati raggiunti con osimertinib nella malattia in stadio avanzato (EGFR+, ndr), nella quale i dati sono ormai consolidati, ma anche nella malattia in stadio precoce radicalmente operata, mentre c'era ancora un bisogno non soddisfatto per la malattia in stadio localmente avanzato, non operabile», ha sottolineato Novello.

### Lo studio LAURA

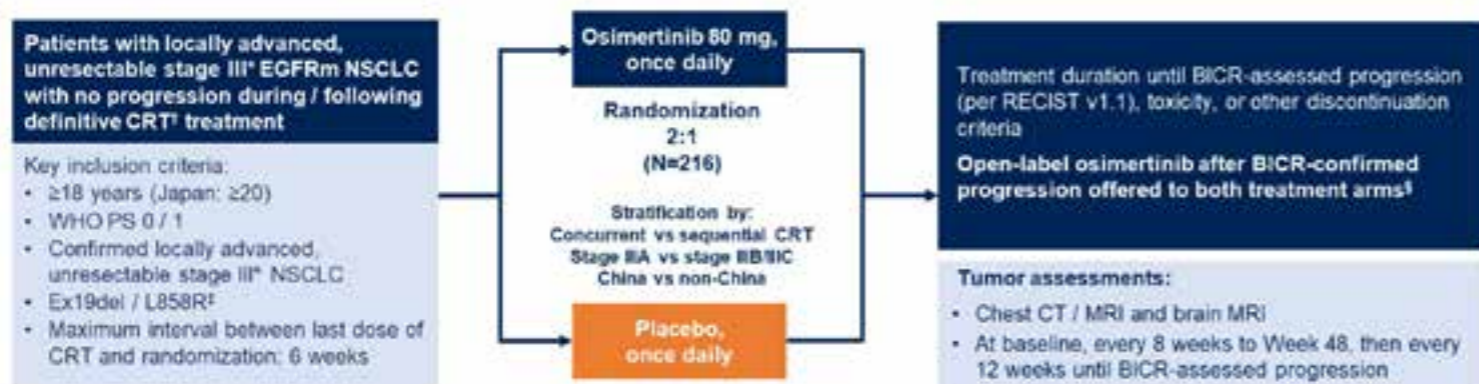
Lo studio LAURA (NCT03521154) un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha arruolato 216 pazienti di almeno 18 anni di età (o almeno 20 anni in Giappone) con tumore del polmone non a piccole cellule localmente avanzato, non resecabile, in stadio III, portatori della delezione dell'esone 19 o della mutazione L858R del gene EGFR, che non mostravano progressione della malattia dopo la chemioradioterapia definitiva. I partecipanti dovevano avere un performance status OMS pari a 0 o 1 e l'intervallo massimo tra l'ultima dose della CRT e la randomizzazione non doveva superare le 6 settimane.

I pazienti sono stati assegnati secondo un rapporto 2:1 al trattamento con osimertinib 80 mg per os o un placebo una volta al giorno, fino alla progressione della malattia valutata in cieco e in modo centralizzato da un comitato di revisori indipendenti (BICR) secondo i criteri RECIST 1.1, al manifestarsi di una tossicità inaccettabile o in presenza di altri criteri di interruzione.

Da sottolineare che ai pazienti di entrambi i bracci era consentito ricevere osimertinib in aperto se andavano incontro a una progressione della malattia confermata dal BICR. Le valutazio-



## LAURA Phase 3 double-blind study design



### Endpoints

- **Primary endpoint:** PFS assessed by BICR per RECIST v1.1 (sensitivity analysis: PFS by investigator assessment)
- **Secondary endpoints included:** OS, CNS PFS, safety

presentava delezioni dell'esone 19 dell'E-GFR (52% e 59%) ed era stata sottoposta a una CRT concomitante (92% e 85%).

Come risposte alla precedente CRT, il 3% dei pazienti nel braccio osimertinib e il 4% nel braccio placebo aveva ottenuto una risposta completa, rispettivamente il 47% e il 37% aveva ottenuto una risposta parziale, il 43% e 51% una stabilizzazione della malattia e l'8% dei pazienti in entrambi i bracci non aveva potuto essere valutato.

## Trend a favore di osimertinib per la sopravvivenza globale

Al momento della chiusura dei dati, i risultati relativi all'OS erano immaturi; tuttavia, durante la sua presentazione Ramalingam ha fatto notare che si è già osservata una

ni del tumore sono state condotte tramite TC/MRI del torace e MRI dell'encefalo al basale, poi una volta ogni 8 settimane fino alla settimana 48 e successivamente una volta ogni 12 settimane fino alla progressione, confermata dal BICR.

La PFS valutata dal BICR secondo i criteri RECIST 1.1 era l'endpoint primario dello studio, mentre gli endpoint secondari erano rappresentati dall'OS, la PFS a livello del sistema nervoso centrale e la sicurezza.

## La popolazione studiata

Al basale l'età mediana dei partecipanti era di 62 anni (range: 36-84) nel braccio osimertinib e 64 anni (range: 37-83) nel braccio placebo. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (63% e 58%, rispettivamente), non aveva mai fumato (71% e 67%), era asiatica (81% e 85%), aveva una malattia in stadio IIIB (47% e 52%), aveva un adenocarcinoma (97%; 95%),

tendenza a favore di osimertinib, «nonostante un'elevata percentuale di pazienti, l'81%, sia passata dal braccio di controllo a quello sperimentale». L'OS mediana è risultata di 54 mesi (IC al 95% 46,5-NC) con osimertinib e non è stata raggiunta con il placebo (IC al 95% 42,1-NC) (HR 0,81; IC al 95% 0,42-1,56; P = 0,530).

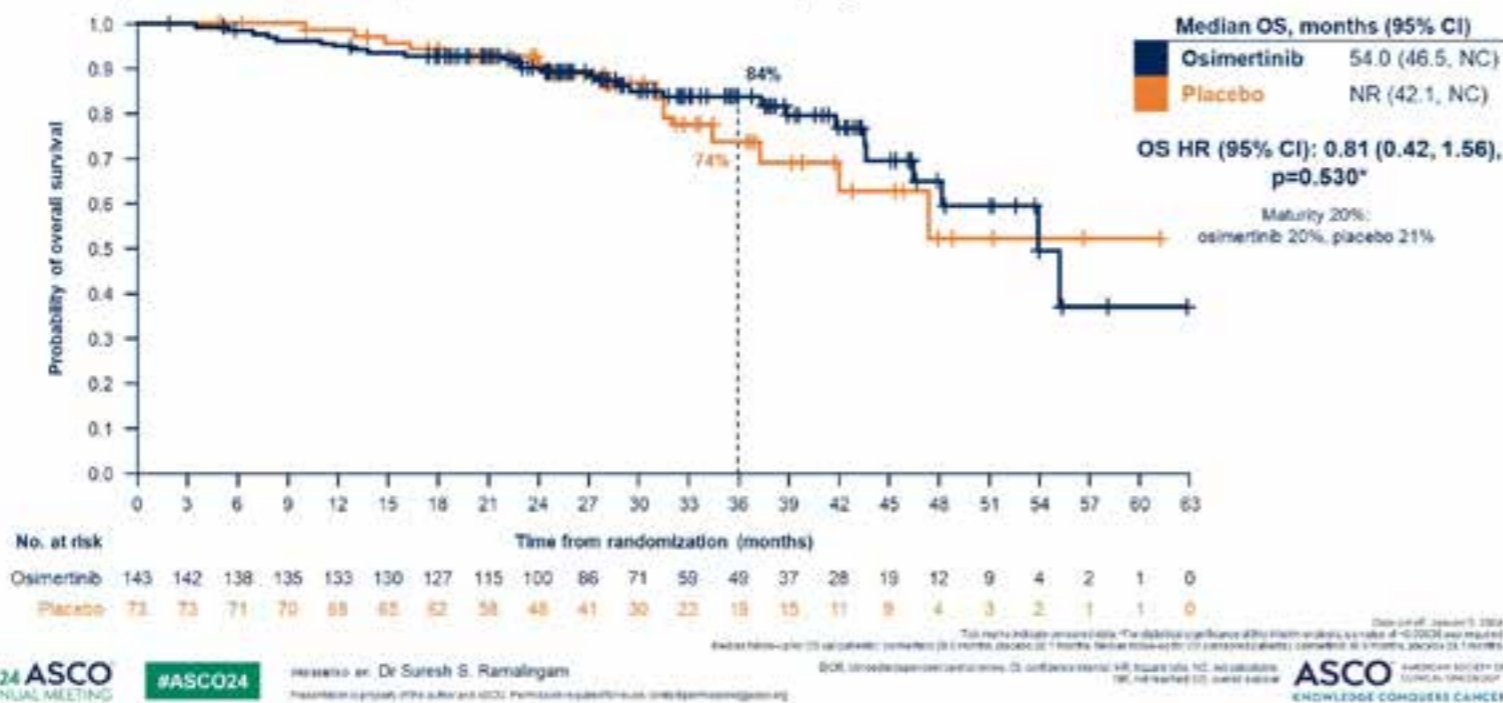
Il trattamento con il TKI ha migliorato anche i tassi di risposta rispetto al placebo. Infatti, il tasso di risposta obiettiva è risultato del 57% (IC al 95% 49%-66%) nel braccio osimertinib contro 33% (IC al 95% 22%-45%) nel braccio di controllo, mentre il tasso di controllo della malattia è risultato rispettivamente dell'89% (IC al 95% 83%-94%) contro 79% (IC al 95% 68%-88%) e la durata mediana della risposta è stata rispettivamente di 36,9 mesi (IC al 95% 30,1-NC) contro 6,5 mesi (IC al 95% 3,6-8,3).

Nel braccio osimertinib, inoltre, i pazienti che hanno sviluppato nuove lesioni sono risultati oltre tre volte meno numerosi



## Interim analysis of overall survival

- In the placebo arm, 81% of patients with BICR-confirmed progression crossed over to osimertinib



rispetto al braccio placebo: 22 contro 68 (8 contro 29 quelli che hanno sviluppato lesioni a livello cerebrale).

## Profilo di sicurezza gestibile e senza sorprese

Per quanto riguarda la sicurezza, i risultati dopo la CRT sono stati coerenti con il profilo di sicurezza già noto di osimertinib.

Ramalingam ha sottolineato che la maggior parte degli effetti avversi è stata di grado 1/2, dunque non grave, e non ha richiesto l'interruzione del trattamento. «La stragrande maggioranza degli effetti collaterali è stata di grado 1/2, anche per quanto riguarda la polmonite interstiziale, evento avverso a cui si guarda con più attenzione. Complessivamente si è trattato di tossicità lievi e tutte gestibili», ha rimarcato Novello.

Gli eventi avversi di qualsiasi grado più comuni riportati in almeno il 10% dei pazienti sono stati polmonite da radiazioni (48% con osimertinib e 38% con il placebo), diarrea (rispettivamente 36% e 14%), eruzione cutanea (24% e 14%), COVID-19 (20% e 8%), paronichia (17% e 1%), tosse (16% e 10%), calo dell'appetito (15% e 5%), secchezza cutanea (13% e 5%), prurito (13% e 7%), stomatite (12% e 3%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (12% e 3%), polmonite (11% e 8%), anemia (10% e 4%) e dolore toracico muscoloscheletrico (3% e 12%).

Gli eventi avversi di grado 3 o superiore nel braccio osimertinib sono stati polmonite (3%), polmonite da radiazioni (2%), diarrea (2%), COVID-19 (1%), calo dell'appetito (1%), secchezza cutanea (1%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (1%) e anemia (1%).

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

S.S. Ramalingam, et al. Osimertinib (osi) after definitive chemoradiotherapy (CRT) in patients (pts) with unresectable stage (stg) III epidermal growth factor receptor-mutated (EGFRm) NSCLC: primary results of the phase 3 LAURA study. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl 17):LBA4. doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA4. [Leggi](#)

S. Lu, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *New Engl J Med.* 2024. Published online June 2; doi:10.1056/NEJMoa2402614. [Leggi](#)

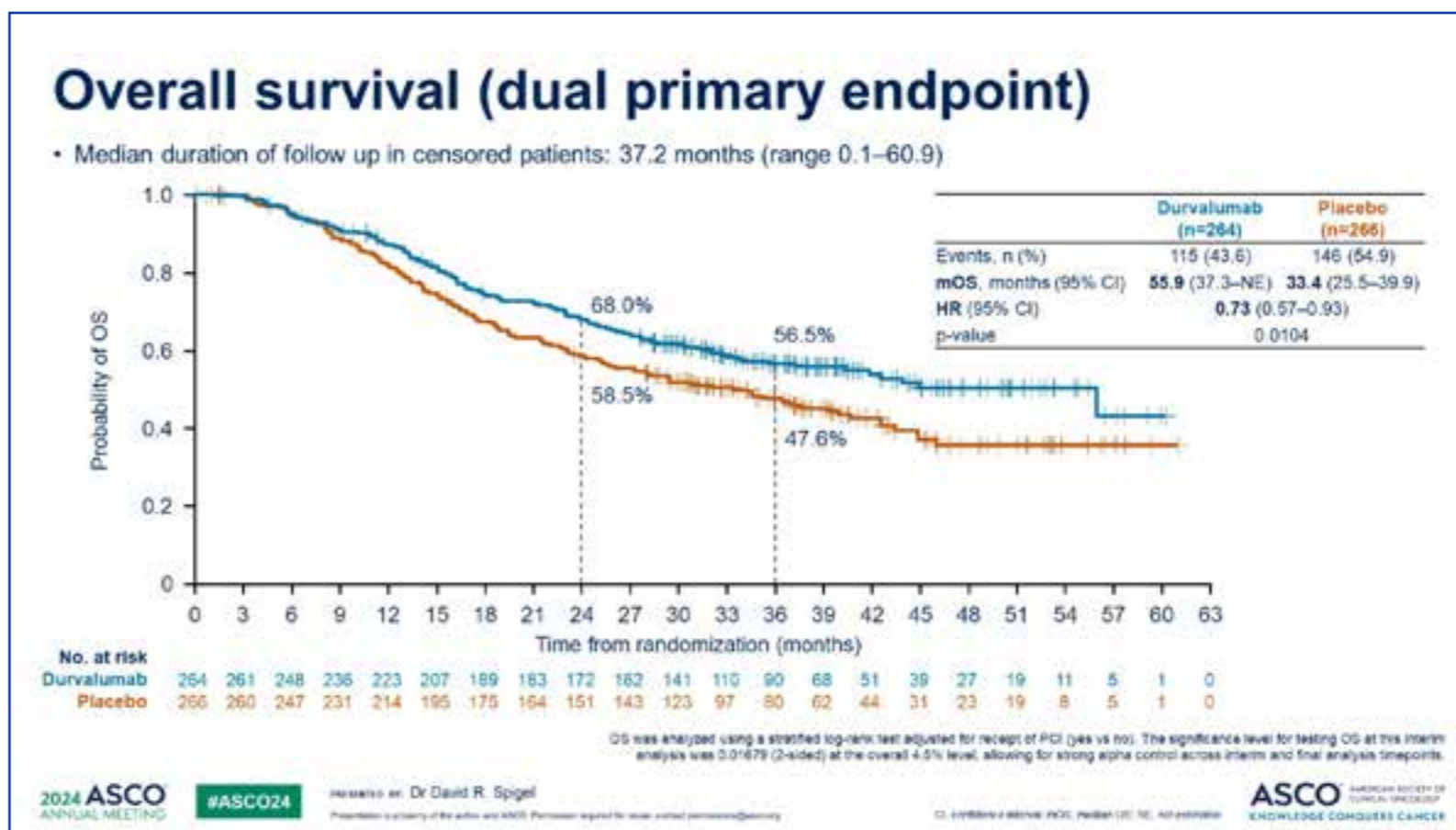
# Tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, consolidamento con durvalumab dopo la chemioradio nuovo standard di cura

Nei pazienti con tumore del polmone a piccole cellule (o microcitoma) in stadio limitato (LS-SCLC), non progredito dopo la chemioradioterapia concomitante (cCRT), che è l'attuale standard di cura, un trattamento di consolidamento con l'immunoterapico durvalumab produce miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti della sopravvivenza globale (OS) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla sola cCRT (più un placebo.) È quanto emerge dai risultati della prima analisi intermedia pianificata dello studio di fase 3 **ADRIATIC**, presentati di recente in Sessione Plenaria al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, da **David R. Spigel**, del Sarah Cannon Research Institute di Nashville (Tennessee).

I risultati, condivisi durante una conferenza stampa ufficiale del congresso, mostrano che dopo un follow-up mediano di 37,2 mesi (range: 0,1-60,9) l'OS mediana è risultata di 55,9 mesi (IC al 95% 37,3-non valutabile) nel braccio trattato con durvalumab contro 33,4 mesi (IC al 95% 25,5-39,9) nel braccio di controllo, differenza che si traduce in una riduzione del 27% del rischio di morte per i pazienti sottoposti all'immunoterapia dopo

la cCRT (HR 0,73; IC al 95%, 0,57-0,93; P = 0,0104).

Inoltre, con un follow-up mediano di 27,6 mesi (range: 0,0-55,8), la PFS mediana è risultata di 16,6 mesi (IC al 95% 10,2-28,2) con durvalumab rispetto a 9,2 mesi (IC al 95% 7,4-12,9) con il placebo, con una riduzione del 24% del rischio di progressione della malattia o di morte a favore del trattamento sperimentale (HR, 0,76; IC al 95%, 0,61-0,95; P = 0,0161).





Il beneficio del trattamento con durvalumab è risultato generalmente coerente nei sottogruppi predefiniti sia per l'OS sia per la PFS, e il trattamento di consolidamento, proseguito per un massimo di 2 anni, è stato ben tollerato.

## Nuovo standard di cura

«Era da oltre 40 anni che non assistevamo a cambiamenti nello standard della terapia sistemica del tumore del polmone a piccole cellule di stadio limitato», ha affermato **Filippo de Marinis**. «ADRIATIC è il primo studio a evidenziare progressi con l'aggiunta dell'immunoterapia dopo la tradizionale chemioradioterapia in questi pazienti. I risultati rappresentano una svolta per questa malattia altamente aggressiva in cui i tassi di recidiva sono elevati, con solo il 15-30% dei pazienti vivo a 5 anni. Durvalumab ha già dimostrato un beneficio nella malattia di stadio esteso, ora sono importanti i progressi nello stadio limitato. Nello studio ADRIATIC, quasi il 57% dei pazienti è vivo a 3 anni. Durvalumab è la prima terapia sistemica, dopo decenni, a mostrare un miglioramento della sopravvivenza in questi pazienti e dovrebbe diventare un nuovo standard di cura in questo setting».

«Sono risultati veramente importanti, che cambieranno nella pratica clinica il trattamento del microcitoma polmonare in stadio limitato, identificando una nuova strategia terapeutica, cioè il consolidamento con durvalumab dopo la classica chemioradioterapia standard», ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar **Marcello Tiseo**, Professore Associato di Oncologia medica dell'Università degli Studi di Parma e Direttore dell'UOC di Oncologia medica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. «Nei pazienti che hanno ricevuto durvalumab si è osservato un vantaggio in sopravvivenza di quasi 2 anni come mediana», ha sottolineato l'esperto.

## Malattia estremamente aggressiva

«Il microcitoma polmonare è una malattia estremamente aggressiva che in un terzo dei casi al momento della diagnosi è in stadio limitato, cioè confinata al torace», ha spiegato Tiseo. «Tipicamente questi pazienti hanno tumori in stadio dal primo al terzo, che possono essere trattati con l'impiego della chemioradioterapia».

La cCRT è l'attuale trattamento standard per i pazienti con tumore del polmone a piccole cellule di stadio limitato; tuttavia, la maggior parte di questi pazienti finisce per avere una ricaduta entro 2 anni dal trattamento e il tasso di sopravvivenza a 5 anni è di solo il 29%-34%, ha spiegato Spigel.

Il rationale di impiego di durvalumab nello studio ADRIATIC si fonda su due presupposti principali: i risultati degli studi registrativi di fase 3 PACIFIC (NCT02125461) e CASPIAN (NCT03043872).



Prof. Marcello Tiseo

Microcitoma in stadio limitato, aggiunta di durvalumab allunga la vita di quasi 2 anni

 **GUARDA IL VIDEO**



«Il primo presupposto è che la strategia di mantenimento dopo la chemioradioterapia si è dimostrata vincente con lo stesso farmaco, durvalumab, anche nel tumore del polmone a piccole cellule (nello studio PACIFIC, ndr), il secondo è che l'immunoterapia con durvalumab (associata alla chemioterapia) è diventata un nuovo standard nel microcitoma in stadio esteso (sulla base dei risultati dello studio CASPIAN, ndr). Pertanto da questi due presupposti, è stato disegnato lo studio ADRIATIC», ha detto Tiseo.

## Lo studio ADRIATIC

Lo studio ADRIATIC (NCT03703297) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha coinvolto 730 pazienti con tumore del polmone a piccole cellule in stadio limitato (da I a III), compresi quelli con malattia inoperabile in stadio I/II. Per l'arruolamento era richiesto un Performance Status dell'Organizzazione Mondiale della Sanità pari a 0 o 1 e l'assenza di progressione dopo la cCRT. Era consentita, invece, l'irradiazione cranica profilattica (PCI) prima della randomizzazione.

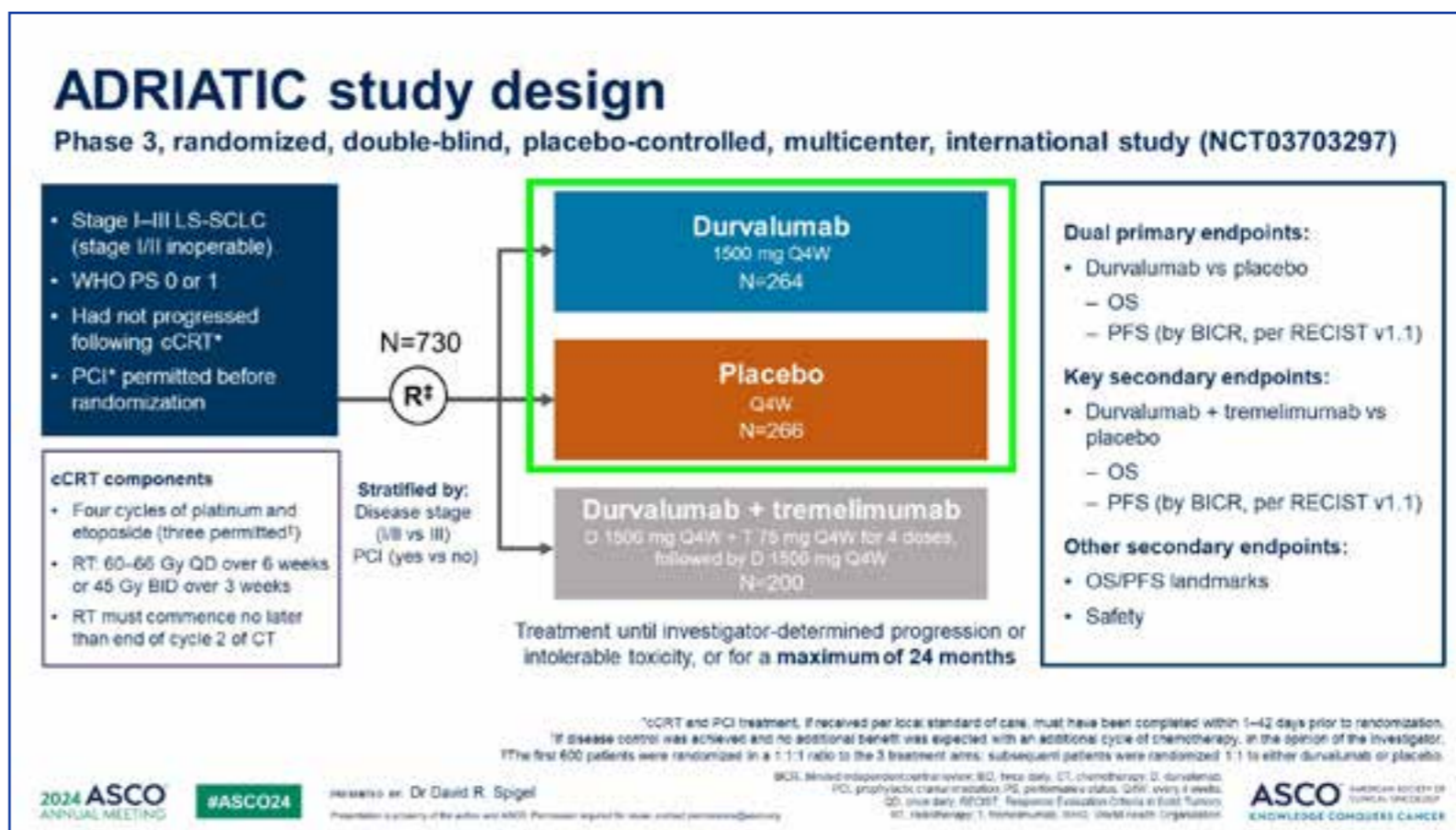
La chemioterapia utilizzata era costituita da platino ed etoposide, fino a quattro cicli, mentre la radioterapia poteva consistere in 60-66 Gy una volta al giorno per 6 settimane o 45 Gy due volte al giorno nell'arco di 3 settimane.

I partecipanti sono stati assegnati a tre bracci, il primo trattato con l'anti-PD-L1 durvalumab alla dose di 1500 mg ogni 4 settimane, il secondo trattato con un placebo ogni 4 settimane e il terzo trattato con durvalumab 1500 mg ogni 4 settimane più

l'anti-CTLA4 tremelimumab 75 mg ogni 4 settimane per quattro volte, seguiti da durvalumab 1500 mg in monoterapia ogni 4 settimane. Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia determinata dallo sperimentatore, alla comparsa di una tossicità inaccettabile o fino a un massimo di 24 mesi.

I due endpoint primari dello studio erano l'OS e la PFS valutate mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri RECIST 1.1 per il confronto tra durvalumab da solo rispetto al placebo, mentre gli endpoint secondari principali erano l'OS e la PFS valutate mediante BICR secondo i criteri RECIST 1.1 per il confronto tra durvalumab più tremelimumab rispetto al placebo. Inoltre, sono state eseguite analisi sulla sicurezza e sulla qualità di vita.

A quest'ultimo congresso dell'ASCO, Spigel ha condiviso i dati incentrati sul confronto tra durvalumab con placebo.



## Miglioramento dei tassi di sopravvivenza

Il consolidamento con durvalumab dopo la CRT ha mostrato di migliorare anche i tassi di sopravvivenza (sia OS sia PFS) rispetto alla sola CRT.

Infatti, gli autori hanno stimato un 56,5% dei pazienti trattati con durvalumab ancora in vita a 3 anni rispetto al 48% dei pazienti trattati con placebo. Inoltre, si è stimato che a 2 anni il 46,2% dei pazienti trattati con durvalumab non fosse andato incontro a una progressione della malattia rispetto al 34,2% dei controlli.

Inoltre, l'analisi sui sottogruppi ha mostrato che il beneficio del consolidamento con durvalumab si riscontra in tutti i principali sottogruppi predefiniti di pazienti, indipendentemente da età (< vs ≥ 65 anni), sesso, razza (bianca o asiatica), stadio di malattia alla diagnosi (I/II vs III), tipo di radioterapia (una volta al giorno vs due) ed eventuale irradiazione cranica profilattica.

## Consolidamento con durvalumab ben tollerato

Per quanto riguarda la sicurezza, il consolidamento con durvalumab per un massimo di 2 anni è stato ben tollerato e i risultati sotto questo punto di vista sono stati in linea con il profilo di sicurezza già noto del farmaco nel setting post-c-CRT, ha detto Spiegel.

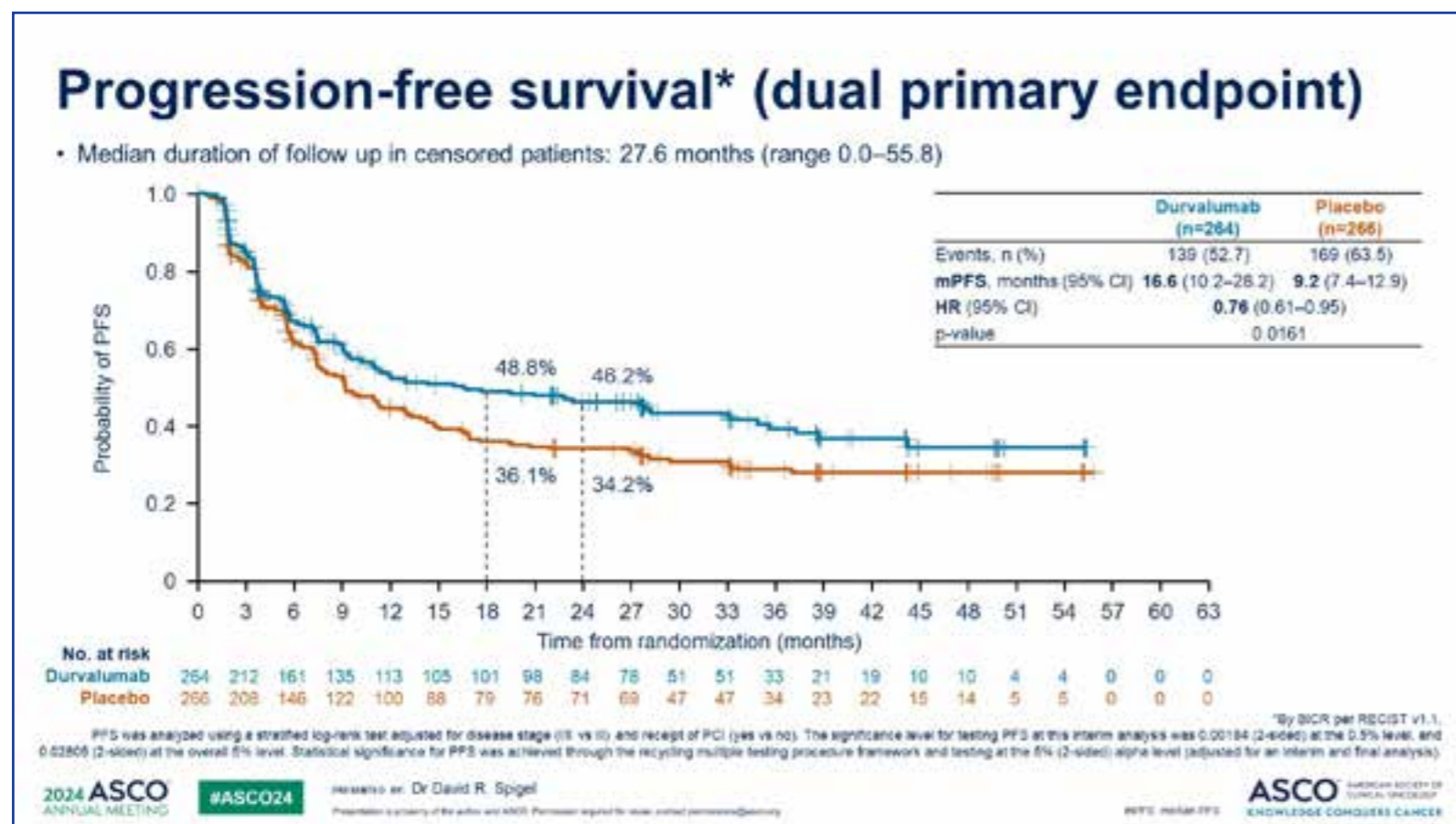
Effetti avversi di qualsiasi grado si sono verificati nel 94,3% dei pazienti valutabili (262) trattati con durvalumab rispetto all'88,3% di quelli trattati con placebo (265), ma l'incidenza degli effetti avversi di grado 3/4 è risultata simile nei due bracci (24,4% e 24,2%), ha sottolineato l'autore, così come quella degli effetti avversi gravi (29,8% e 24,2%).

Eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento si sono manifestati rispettivamente nel 16,4% e 10,6% dei pazienti e ne hanno causato il decesso rispettivamente nel 2,7% e nell'1,9% dei casi. Nello specifico, nel braccio durvalumab due pazienti hanno sviluppato encefalopatia e polmonite che si sono rivelate fatali.

L'evento avverso più frequente in entrambi i casi è stato la polmonite da radiazioni. Complessivamente, l'incidenza della polmonite/polmonite da radiazioni di qualsiasi grado è risultata del 38,2% nel braccio durvalumab contro 30,2% nel braccio di controllo (di grado 3/4 rispettivamente nel 3,1% e 2,6% dei pazienti).

## «Pochissimi rischi incrementali»

Eventi avversi immuno-mediati di qualsiasi grado sono stati segnalati nel 32,1%





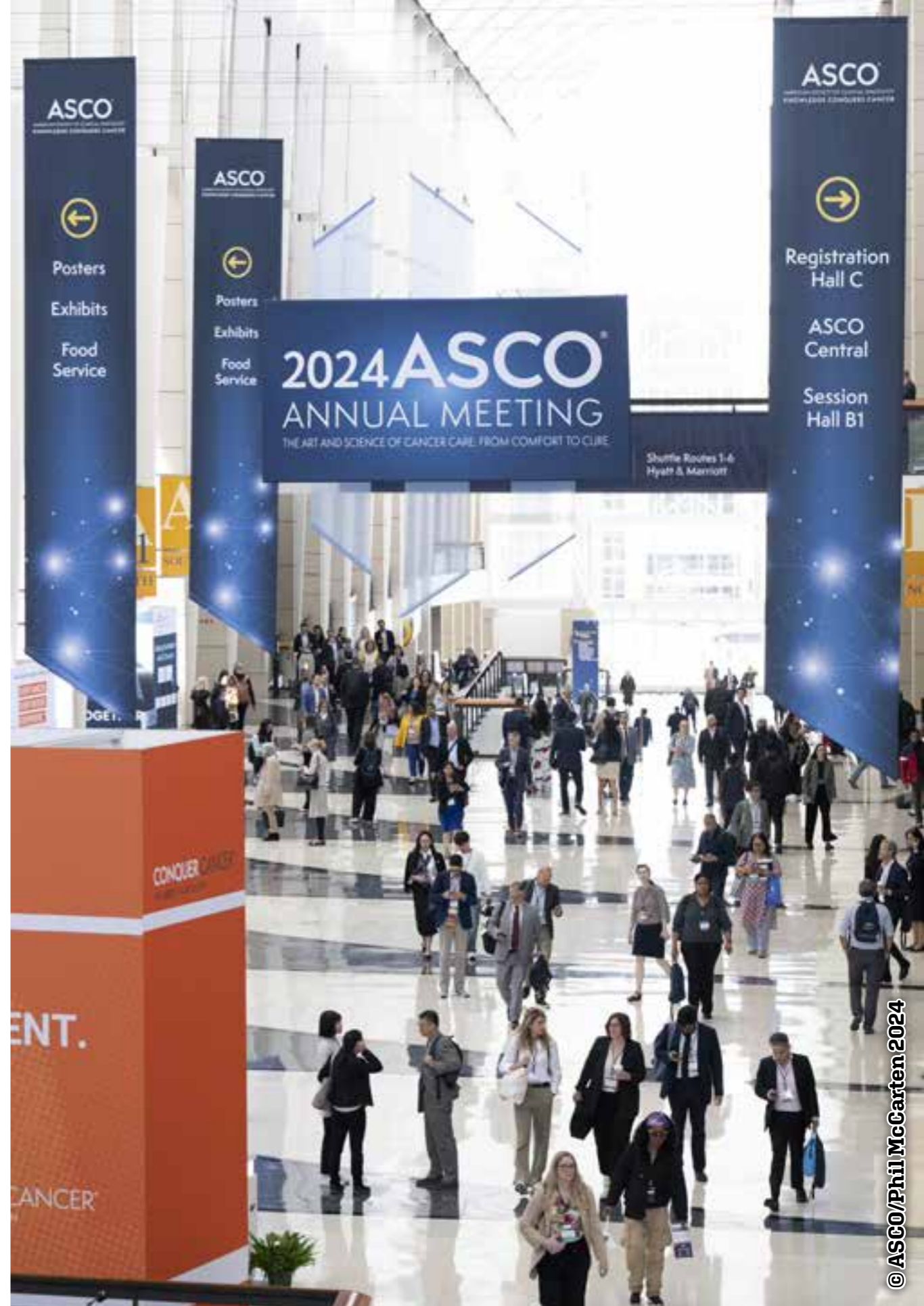
dei pazienti del braccio durvalumab e nel 10,2% dei controlli (di grado 3/4 rispettivamente nel 5,3% e 1,5% dei pazienti).

«L'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioradioterapia ha comportato un ridotto incremento degli effetti collaterali», ha commentato Tiseo. «Il lieve aumento di tossicità è legato al meccanismo d'azione del farmaco, per cui si sono osservati effetti avversi di tipo autoimmunitario, come le endocrinopatie, per esempio, ovviamente legate alla somministrazione dell'immunoterapico, ma questo non è andato assolutamente ad aggravare in maniera rilevante il carico di effetti collaterali e si può dire che lo studio ci porta moltissimi benefici e pochissimi rischi incrementali», ha concluso Tiseo.

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

D.R. Spigel, et al. ADRIATIC: durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). J Clin Oncol. 2024;42(suppl 17):LBA5. doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA5. [Leggi](#)



© ASCO/Phil McCarten 2024





# Tumore del polmone ALK+ avanzato, con lorlatinib in prima linea rischio di progressione o morte ridotto dell'81%

Sono stati annunciati oggi i risultati di follow-up a lungo termine dello studio di fase 3 **CROWN** che ha valutato l'utilizzo di lorlatinib, un inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) di terza generazione, rispetto a crizotinib, in pazienti adulti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK+), non trattati in precedenza.

Dopo 5 anni di follow-up, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana basata sulla valutazione strumentale del ricercatore non è stata raggiunta con lorlatinib, con un rapporto di rischio (HR) osservato di 0,19 (intervallo di confidenza al 95% [IC] 0,13-0,27), che rappresenta una riduzione del rischio di progressione di malattia o di morte pari all'81% rispetto a crizotinib. Inoltre, il 60% dei pazienti trattati con lorlatinib (IC al 95% 51-68) era vivo senza progressione della malattia dopo cinque anni rispetto all'8% (IC al 95% 3-14) nel braccio trattato con crizotinib. Questi dati saranno presentati oggi al Congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago (abstract LBA8503), e pubblicati contemporaneamente sul *Journal of Clinical Oncology*.

«I dati dello studio CROWN sono senza precedenti, in quanto la maggior parte dei pazienti in terapia con lorlatinib vive, senza progressione della malattia, oltre 5 anni», ha dichiarato **Roger Dansey**, Chief Development Officer, Oncology, di Pfizer. «Que-

sti risultati dimostrano il lungo impegno di Pfizer nella ricerca, sviluppo e innovazione in ambito oncologico e attestano lorlatinib come *standard of care* per il trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato ALK+».

Il tumore al polmone rappresenta la principale causa di morte per cancro nel mondo e si stima che 234.580 nuovi casi saranno diagnosticati nel 2024 negli Stati Uniti. Il tumore del polmone non a piccole cellule rappresenta circa l'80-85% dei tumori al polmone. Le forme tumorali ALK-positivo sono presenti in circa il 3-5% dei casi di tumore del polmone non a piccole cellule. Circa il 25-40% delle persone con tumore del polmone non a piccole cellule avanzato ALK+ può sviluppare metastasi cerebrali entro 2 anni dalla diagnosi iniziale.

Lorlatinib è stato specificamente sviluppato da Pfizer per inibire le mutazioni tumorali che determinano la resistenza agli altri inibitori di ALK e per penetrare la barriera ematoencefalica.

«Il tumore del polmone non a piccole cellule avanzato ALK+ è tipicamente aggressivo e spesso colpisce persone giovani nel pieno della loro vita», ha dichiarato **Benjamin Solomon**, del Dipartimento di Oncologia Medica del Peter MacCallum Cancer Centre di Melbourne, e *Principal Investigator* dello studio CROWN. «Questa analisi aggiornata dimostra che lor-

lorlatinib ha aiutato i pazienti a vivere più a lungo senza progressione della malattia, la maggior parte ha ottenuto benefici duraturi per oltre 5 anni e quasi tutti senza progressione della malattia a livello cerebrale. Questi miglioramenti negli outcome dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule ALK+ rappresentano un progresso davvero notevole nel trattamento del cancro del polmone».

Il trattamento con lorlatinib, inoltre, si è associato a una riduzione del 94% del rischio di sviluppare una progressione intracranica (HR 0,06; IC al 95% 0,03-0,12). La mediana del tempo alla progressione intracranica non è stata raggiunta (IC al 95% NR-NR) con lorlatinib ed è risultata di 16,4 mesi (IC al 95% 12,7-21,9) con crizotinib. Nelle persone senza metastasi cerebrali al basale trattate con lorlatinib, solo quattro su 114 hanno sviluppato metastasi cerebrali entro i primi 16 mesi di trattamento, rispetto a 39 su 109 trattate con crizotinib. Al momento dell'analisi, il 50% dei pazienti dello studio CROWN era ancora in trattamento con lorlatinib, rispetto al 5% dei pazienti assegnati al trattamento con crizotinib.

«Sebbene il tumore del polmone non a piccole cellule avanzato ALK-positivo rappresenti solo circa il 5% circa di tutti i casi di

NSCLC, ciò si traduce in 72.000 persone diagnosticate ogni anno in tutto il mondo», ha dichiarato **Kenneth Culver**, Direttore della Ricerca e degli Affari Clinici dell'organizzazione no-profit ALK Positive. «Questi nuovi risultati dello studio CROWN rappresentano un progresso significativo nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare ALK+, che ha portato a importanti miglioramenti per la comunità dei pazienti».

I profili di sicurezza di lorlatinib e crizotinib nel follow-up a 5 anni dello studio CROWN sono risultati coerenti con i dati precedenti, senza nuove evidenze sulla *safety* di lorlatinib. In questa analisi, gli eventi avversi più frequenti (con un'incidenza  $\geq 20\%$ ) riportati nei pazienti trattati con lorlatinib sono stati coerenti con l'analisi dello studio CROWN condotta nel 2020, e comprendevano edema, aumento di peso, neuropatia periferica, effetti cognitivi, effetti sull'umore, diarrea, dispnea, artralgia, ipertensione, cefalea, tosse, ipertensione ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia. Eventi avversi di grado 3/4 si sono verificati nel 77% dei pazienti trattati con lorlatinib e nel 57% di quelli trattati con crizotinib. Gli effetti indesiderati correlati al trattamento hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento rispettivamente il 5% e il 6% dei pazienti nei bracci lorlatinib e crizotinib.



© ASCO/Zach Boyden-Holmes 2024

# Carcinoma polmonare non a piccole cellule, adagrasib migliora la sopravvivenza libera da progressione

Presentati al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) i risultati dello studio di fase 3 **KRYSTAL-12**, nel quale si è valutato adagrasib rispetto alla chemioterapia standard in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico portatori della mutazione G12C del gene KRAS, precedentemente trattati con la chemioterapia a base di platino, concomitante o sequenziale con una terapia anti-PD-(L)1.

A un follow-up mediano di 9,4 mesi, adagrasib ha dimostrato di fornire un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da progressione (PFS), endpoint primario dello studio, valutata mediante Revisione Centralizzata Indipendente in Cieco (Blinded Independent Central Review, BICR) rispetto a docetaxel (HR 0,58; IC al 95% 0,45-0,76;  $P < 0,0001$ ).

La PFS mediana è risultata di 5,5 mesi con adagrasib rispetto a 3,8 mesi con docetaxel. Il tasso di risposta obiettiva (ORR) valutato mediante BICR è risultato significativamente maggiore con adagrasib rispetto a docetaxel (32% contro 9%; OR 4,68;  $P < 0,0001$ ) e la durata della risposta (DOR) mediana è risultata rispettivamente di 8,31 mesi (IC al 95% 6,05-10,35) contro 5,36 mesi (95% CI, 2,86-8,54).

Adagrasib ha dimostrato di produrre una risposta intracranica nei pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) al

basale, con un tasso di risposta valutato mediante BICR più che doppio rispetto a quello osservato con docetaxel: 24% contro 11%.

Lo studio KRYSTAL-12 è tuttora in corso per valutare il principale endpoint secondario, rappresentato dalla sopravvivenza globale (OS).

I dati di sicurezza sono risultati coerenti con il profilo di sicurezza già noto di adagrasib e non sono stati indentificati nuovi segnali. Eventi avversi correlati al trattamento (TRAE) di ogni grado sono stati riportati nel 94% dei pazienti trattati con adagrasib e nell'86,4% di quelli trattati con docetaxel, mentre TRAE di grado  $\geq 3$  si sono manifestati rispettivamente nel 47% e nel 46% dei pazienti.

«Circa il 14% di tutti i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato è portatore della mutazione KRAS G12C, sono migliaia di persone in tutto il mondo», ha affermato il primo autore dello studio, **Tony Mok**, Direttore del Dipartimento di Oncologia Clinica e Li Shu Fan Medical Foundation Professore di Oncologia Clinica alla Facoltà di Medicina della The Chinese University of Hong Kong (CU Medicine). «I risultati dello studio di fase 3 KRYSTAL-12 rafforzano il ruolo di adagrasib come terapia target per i pazienti con il carcinoma polmonare positivo alla mutazione di G12C di KRAS dopo il fallimento del trattamento standard di prima linea».



«L'approvazione accelerata di adagrasib nel 2022 da parte della Food and drug administration (Fda) è stata un'ottima notizia per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico con la mutazione KRAS G12C. Questi risultati di conferma supportano ulteriormente il ruolo di adagrasib come opzione terapeutica target efficace per questi pazienti», ha dichiarato **Abderrahim Oukessou**, Vicepresidente, global program lead adagrasib di Bristol Myers Squibb. «Siamo impazienti di condividere questi risultati, mentre prosegue la valutazione di adagrasib in altri tumori solidi avanzati portatori della mutazione KRAS G12C».

Oltre che nel carcinoma polmonare non a piccole cellule con la mutazione KRAS G12C, adagrasib e le combinazioni con adagrasib hanno mostrato un incoraggiante beneficio significativo negli studi di fase 2 in numerosi tumori, tra cui il tumore del colon-retto avanzato, il tumore del pancreas e altri tumori solidi.

## Lo studio KRYSTAL-12

KRYSTAL-12 è uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto, in cui si è valutato adagrasib rispetto alla sola chemioterapia standard in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule portatori della mutazione KRAS G12C.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata mediante BICR, mentre gli endpoint secondari comprendevano l'OS, l'ORR, la DOR e la sicurezza.

## Il carcinoma polmonare non a piccole cellule KRAS G12C-mutato

Il tumore del polmone è la causa principale di morte per cancro a livello globale. I due tipi principali di tumore del polmone sono quello non a piccole cellule e quello a piccole cellule. Il carcinoma polmonare non a piccole cellule è il tipo più comune di tumore del polmone e rappresenta l'84% delle diagnosi.



© ASCO/Luke Franke 2024





La mutazione G12C del gene KRAS è la mutazione più comune nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, è presente in circa il 14% dei pazienti con adenocarcinoma polmonare ed è un biomarcatore di prognosi sfavorevole.

## Adagrasib

Adagrasib è una piccola molecola attiva per via orale ed è un inibitore altamente selettivo e potente della mutazione KRAS G12C, ottimizzato per mantenere l'inibizione del bersaglio, una caratteristica che potrebbe essere importante per trattare i tumori portatori di questa mutazione, poiché la proteina mutata derivata dalla trascrizione del gene KRAS con la mutazione KRAS G12C si rigenera ogni 24-48 ore. La mutazione KRAS G12C è un *driver* oncogenico e si riscontra in circa il 14% dei carcinomi polmonari non a piccole cellule, nel 3-4% dei tumori del colon-retto e nell'1-2% di numerosi altri tumori.

Nel 2022, adagrasib ha ottenuto l'approvazione accelerata dall'Fda per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carci-

noma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione KRAS G12C secondo un test approvato dall'Fda, già trattati con almeno una precedente terapia sistemica. Questa indicazione ha ricevuto un'approvazione accelerata sulla base del tasso di risposta obiettiva (ORR) e della durata della risposta (DOR). Il mantenimento dell'approvazione per questa indicazione può essere subordinato alla verifica e alla conferma di un beneficio clinico in uno o più studi di conferma.

Adagrasib continua a essere valutato come monoterapia e in combinazione con altre terapie antitumorali in pazienti con tumori solidi avanzati con la mutazione KRAS G12C, compresi il carcinoma polmonare non a piccole cellule e il tumore del colon-retto.

## Bibliografia

Tony S.K. Mok, et al. KRYSTAL-12: Phase 3 study of adagrasib versus docetaxel in patients with previously treated advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation. J Clin Oncol 42, 2024 [suppl 17; abstr LBA8509]; doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA8509. [Leggi](#)





# Carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, in studio combinazioni di anticorpi anti-PD-1 più anti-LAG-3

Al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, è stato presentato il disegno di uno studio (NCT05785767) in cui pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato ed espressione del ligando di morte cellulare programmata 1 (PD-L1)  $\geq 50\%$  saranno trattati con i due inibitori dei checkpoint immunitari fianlimab e cemiplimab oppure con il solo cemiplimab. L'obiettivo principale del trial è verificare se utilizzando la combinazione dei due farmaci si ottiene una maggiore risposta al trattamento immunoterapico rispetto alla monoterapia.

## Fianlimab e cemiplimab

Fianlimab e cemiplimab sono anticorpi monoclonali IgG4 ad alta affinità, completamente umani, il primo diretto contro il recettore LAG-3, il secondo contro il recettore PD-1.

«Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato ed espressione di PD-L1  $\geq 50\%$  senza mutazioni azionabili, la monoterapia di prima linea con cemiplimab ha mostrato di produrre una sopravvivenza globale (OS) e una sopravvivenza libera da progressione (PFS) significativamente più prolungate rispetto alla chemioterapia, con un profilo di sicurezza coerente con i dati osservati con cemiplimab in monoterapia in studi precedenti», ha affermato il primo autore **Neil E. Faulkner**, dello University of Tennessee Medical Center di Knoxville.

«Pur selezionando i pazienti in base all'espressione di PD-L1, solo il 50% circa risponde alla terapia anti-PD-1; pertanto, c'è bisogno di combinazioni di farmaci immunoterapici come anti-LAG-3 e anti-PD-1 per migliorare potenzialmente gli esiti clinici», ha aggiunto il Professore.

## Studio randomizzato di fase 2/3 in circa 210 centri

Il trial che sta per essere avviato, ha spiegato Faulkner, è «uno studio randomizzato, in doppio cieco, di fase 2/3, volto a valutare la combinazione fianlimab più cemiplimab rispetto a cemiplimab in monoterapia come trattamento di prima linea nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, con un'espressione di PD-L1  $\geq 50\%$ ». Lo studio, ha specificato, sarà condotto a livello globale in circa 210 centri.

Questi i criteri chiave di inclusione:

- età  $\geq 18$  anni;
- diagnosi di carcinoma polmonare non a piccole cellule squamoso o non squamoso istologicamente confermato in stadio IIIB/C (non candidabile alla resezione chirurgica o alla chemioradioterapia definitiva) o in stadio IV (non sottoposto in precedenza ad alcun trattamento sistemico per il carcinoma polmonare non a piccole cellule ricorrente o metastatico);
- espressione di PD-L1 in almeno il 50% delle cellule tumorali;
- almeno una lesione misurabile radiograficamente secondo i

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1;

- performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) non superiore a 1;
- adeguata funzione degli organi e del midollo osseo.

## Coinvolti circa 850 pazienti

Questo studio ha parti di fase 2 e fase 3 e prevede l'arruolamento di circa 850 pazienti, che saranno trattati per un massimo di 108 settimane.

Nella fase 2, 150 pazienti saranno randomizzati secondo un rapporto 1:1:1 in tre bracci di trattamento (Q3W IV):

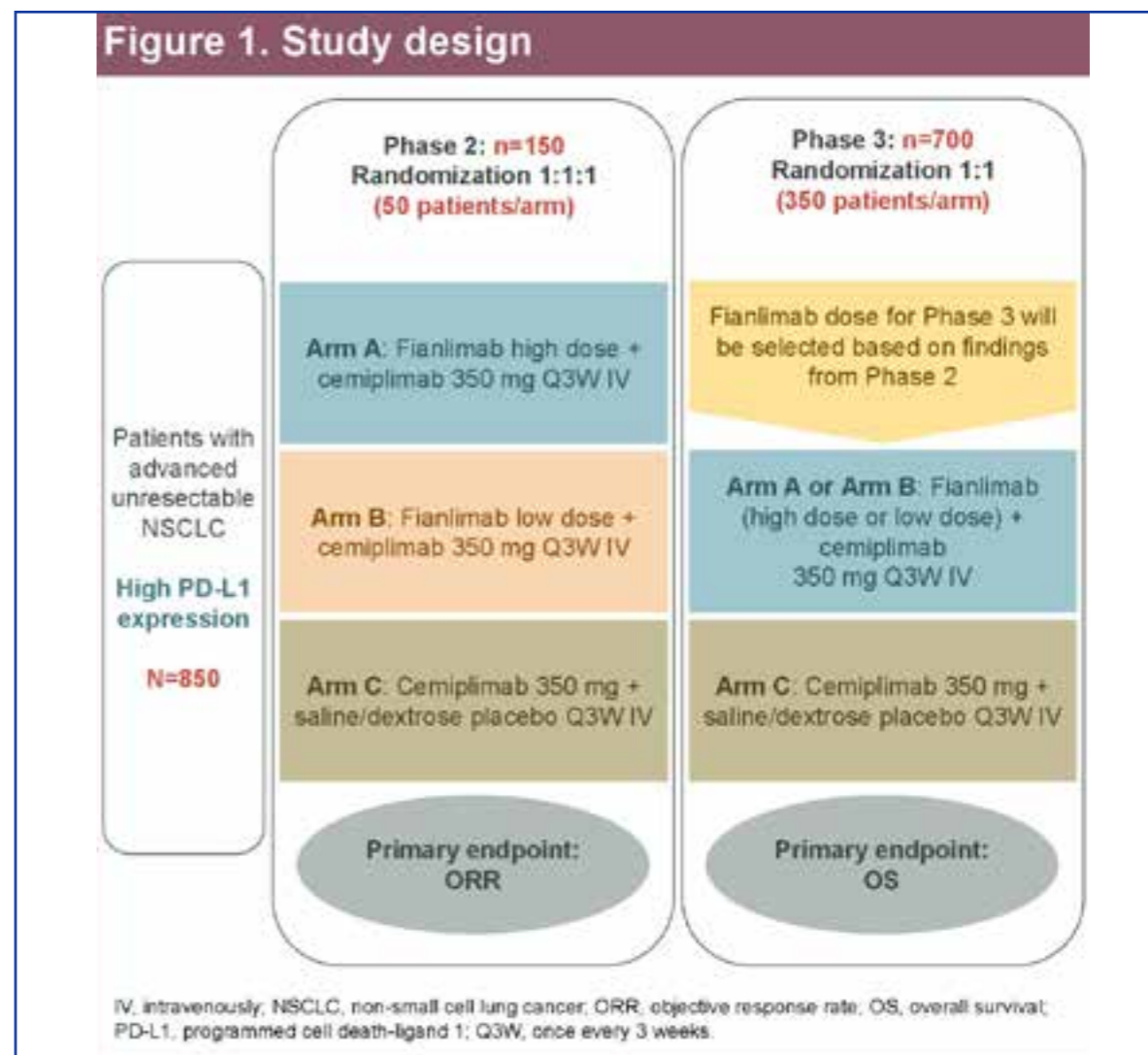
- braccio A, trattato con fianlimab ad alto dosaggio più cemiplimab 350 mg;
- braccio B, trattato con fianlimab a basso dosaggio più cemiplimab 350 mg;
- braccio C, trattato con cemiplimab 350 mg più placebo salino/dextrosio.

«Sulla base dei risultati della fase 2, si selezionerà la dose di fianlimab (bassa o alta) da utilizzare per la fase 3», ha spiegato Faulkner. «Nella fase 3, 700 pazienti saranno randomizzati secondo un rapporto 1:1 nel braccio sperimentale A o B e nel braccio C di confronto (cemiplimab più placebo)».

Nella fase 2, l'endpoint primario sarà il tasso di risposta obiettiva (ORR) valutato mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR), mentre nella fase 3 gli endpoint secondari saranno rappresentati dalla sicurezza, l'ORR valutato dagli sperimentatori, il tasso di controllo della malattia (DCR), il tempo alla risposta tumorale (TTR), la durata della risposta (DOR), la PFS, l'OS, gli esiti riportati dai pazienti (PRO), la farmacocinetica e l'immunogenicità.

Nella fase 3, l'endpoint primario sarà l'OS nei pazienti trattati con fianlimab più cemiplimab rispetto a cemiplimab in mono-

Figure 1. Study design



terapia, mentre gli endpoint secondari saranno rappresentati da ORR, DCR, TTR, DOR, PFS, sicurezza, PRO, farmacocinetica e immunogenicità.

«Questo studio è aperto per l'arruolamento assieme a un secondo studio in cui si valuterà la combinazione di fianlimab più cemiplimab più la chemioterapia in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato», ha concluso Faulkner.

## Arturo Zenorini

### Bibliografia

N.E. Faulkner, et al. A phase 2/3 study of fianlimab plus cemiplimab versus cemiplimab in patients with advanced non-small cell lung cancer with tumors expressing PD-L1  $\geq 50\%$ . J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16:abstract TPS8663). 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.TPS8663. [Leggi](#)



# Tumore del polmone non a piccole cellule metastatico, terapia TTFields aggiunta alla terapia di supporto allontana la progressione intracranica

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule e metastasi cerebrali, l'aggiunta alla miglior terapia di supporto di un trattamento innovativo basato sulla generazione di campi elettrici, chiamato Tumor Treating Fields (TTFields), è in grado di prolungare significativamente il tempo mediano alla progressione intracranica. Lo dimostrano i risultati dello studio di fase 3 **METIS**, presentati durante l'ultimo meeting annuale della American Society of Clinical Oncology (ASCO) di Chicago.

Nello studio, l'aggiunta della terapia TTFields alla migliore terapia di supporto è stata ben tollerata e ha prolungato in modo significativo il tempo mediano alla prima progressione intracranica (endpoint primario dello studio) di 10,6 mesi rispetto alla sola terapia di supporto; inoltre, ha allungato in modo significativo la sopravvivenza libera da deterioramento della qualità della vita rispetto alla sola terapia di supporto, senza alcuna evidenza di declino cognitivo.

L'aggiunta di TTFields ha anche prodotto miglioramenti significativi nella maggior parte delle scale e degli item valutati dal questionario core EORTC QLQ e dal questionario BN20. Da sottolineare che non è stata osservata alcuna evidenza di declino cognitivo nel gruppo trattato con TTFields rispetto al braccio di controllo, suggerendo che questo trattamento non produce solo benefici clinici, ma preserva anche la funzione cognitiva.

«L'endpoint primario è stato raggiunto, prolungando significativamente il tempo alla prima progressione intracranica di 10,6 mesi», ha dichiarato durante la sua presentazione **Minesh Mehta**, del Miami Cancer Institute. «Inoltre, la terapia TTFields ha aggiunto un beneficio alle migliori cure di supporto dopo la radiocirurgia stereotassica in termini di miglioramento della sopravvivenza libera da deterioramento della qualità di vita, ed è stata ben tollerata».

## La terapia TTFields

La terapia TTFields, messa a punto da Novocure, si basa sulla produzione di campi elettrici che esercitano forze fisiche in grado di distruggere le cellule tumorali tramite diversi meccanismi. Questa tecnologia impiega campi elettrici diversi e alle frequenze di 150 kHz ha dimostrato di inibire la vitalità delle cellule del tumore polmonare non a piccole cellule, quando applicata da sola o in associazione a differenti chemioterapie e immunoterapie.

Inoltre, il trattamento non è invasivo e viene erogato attraverso un dispositivo portatile.

La terapia TTFields è già autorizzata negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulti con glioblastoma di nuova diagnosi o ricorrente e il mesotelioma pleurico maligno e ha ottenuto il marchio CE in Europa per il trattamento del glioblastoma di grado IV di nuova diagnosi o ricorrente.

In precedenza, lo studio clinico di fase 3 LUNAR, che ha valutato l'uso della terapia TTFields in combinazione con terapie standard nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule, aveva raggiunto l'endpoint primario, mostrando un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo, pari a 3 mesi, della sopravvivenza globale (OS) mediana a seguito dell'aggiunta del trattamento TTFields alle terapie standard (HR 0,74, P=0,035).

## Lo studio METIS

Lo studio METIS (NCT02831959) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, nel quale 298 pazienti adulti con tumore del polmone non a piccole cellule e fino a 10 metastasi cerebrali dopo la radiochirurgia stereotassica sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con TTFields più la miglior terapia di supporto oppure alla sola miglior terapia di supporto. Le cure di supporto consistevano in diverse terapie, tra cui corticosteroidi, antiepilettici, anticoagulanti e farmaci per la gestione del dolore o della nausea.

I pazienti di entrambi i bracci potevano essere sottoposti a una terapia sistemica per tumore del polmone non a piccole cellule, a discrezione del medico curante. Potevano essere arruolati pa-

zienti con Karnofsky performance status (KPS)  $\geq 70$ , quelli che avevano una metastasi cerebrale inoperabile di nuova diagnosi o da due a 10 metastasi cerebrali con sede sopra/sottotentoriale idonee alla radiochirurgia stereotassica e quelli in trattamento con una terapia ottimale per la malattia extracranica. Erano, invece, esclusi dall'arruolamento pazienti portatori di mutazioni contro le quali sono disponibili farmaci mirati.

I pazienti sono stati stratificati in base al numero di metastasi cerebrali (1-4 o 5-10), alla precedente terapia sistemica e all'istologia del tumore. Il protocollo consentiva il crossover al braccio sperimentale dopo conferma di una seconda progressione intracranica. Lo studio è stato condotto in 78 centri tra l'ottobre 2016 e il marzo 2023, con cut-off dei dati il 5 dicembre 2023.

Oltre all'endpoint primario, rappresentato dal tempo alla prima progressione intracranica, definito come il tempo intercorso dal primo trattamento di radiochirurgia stereotassica alla progressione intracranica o alla morte neurologica, a seconda di quale evento si verificava prima, gli autori hanno valutato alcuni endpoint secondari, fra cui il tempo alla progressione a distanza, il tempo al fallimento neurocognitivo, la sopravvivenza globale (OS), il tempo alla seconda progressione intracranica, la QOL e gli effetti avversi.





Le caratteristiche al basale dei pazienti erano ben bilanciate tra i bracci, con un'età mediana di 63,5 anni (range: 37-84), un 37,6% dei pazienti di sesso femminile e la maggior parte con un KPS  $\geq$  80 (38,6%) e con un adenocarcinoma (76,8%).

## Miglioramento del tempo alla progressione intracranica

La durata mediana della terapia TTFIELDS è stata di 16 settimane (range: 0,1-193,1) e l'utilizzo mediano è stato del 67% (range: 0,8-96,7), dati simili a quanto osservato negli studi precedenti su TTFIELDS.

Il tempo mediano alla progressione intracranica è stato di 21,9 mesi con l'aggiunta di TTFIELDS alla terapia di supporto rispetto a 11,3 mesi con la sola terapia di supporto, differenza che si traduce in una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione cerebrale o morte pari al 33% (HR 0,67; P = 0,0158).

Inoltre, nei pazienti trattati con la terapia con TTFIELDS il tempo mediano di sopravvivenza libera da deterioramento della qualità della vita non è stato raggiunto nel braccio trattato con TTFIELDS, mentre è risultato di 7,7 mesi nel braccio di controllo (P = 0,038).

## Analisi degli endpoint secondari in corso

Un'analisi preliminare del principale endpoint secondario non ha mostrato finora una differenza statisticamente significativa fra i due bracci. Infatti, nei pazienti trattati con TTFIELDS, l'OS mediana è risultata di 11,3 mesi (IC al 95% 8,5-13,5) rispetto a 10,6 mesi (IC al 95% 6,8-14,1) nel braccio di controllo (P = 0,78).

Tuttavia, l'analisi completa degli endpoint secondari, tra cui il tempo al fallimento neurocognitivo, l'OS e il tasso di risposta radiologica, è ancora in corso e i risultati saranno comunicati in seguito.

## Buona tollerabilità

Per quanto riguarda la sicurezza del trattamento, il 52% dei pazienti trattati con TTFIELDS ha sviluppato un effetto avverso di qualsiasi grado correlato al dispositivo, di cui la maggior parte di tipo cutaneo. Gli effetti avversi sono stati per lo più di grado 1 e 2, ma tre pazienti (2,4%) hanno manifestato un evento correlato al dispositivo di grado  $\geq$ 3, di cui uno di grado 5 (convulsioni/progressione tumorale). Dei 15 pazienti passati alla terapia con TTFIELDS, uno ha sviluppato cefalea di grado 3 correlata al dispositivo.

Inoltre, l'incidenza di eventi seri di grado  $\geq$ 3 è stata simile nei bracci di trattamento: 49,6% nel braccio trattato con TTFIELDS e 54,4% nel braccio di controllo.

«Vogliamo precisare che questi sono solo i risultati principali e le analisi dettagliate per i restanti dati sono in corso. Sulla base di questi dati, si dovrebbe prendere in considerazione la TTFIELDS come possibile terapia aggiuntiva alla radiochirurgia stereotassica nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule senza mutazioni *driver* targettabili», ha concluso Mehta.

**Silvana Giaretto**

## Bibliografia

M.P. Mehta, et al. Results from METIS (EF-25), an international, multicenter phase III randomized study evaluating the efficacy and safety of tumor treating fields (TTFIELDS) therapy in NSCLC patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2024;42 (suppl 16;abstr 2008). doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.2008. [Leggi](#)



**Prof. Filippo de Marinis**

Tumore del polmone, quali sono le novità più importanti del congresso ASCO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**



# TUMORI GASTROINTESTINALI

Carcinoma gastrico avanzato CLDN18.2+/HER2-, con aggiunta di zolbetuximab in prima linea rischio di progressione o morte ridotto del 35%

Carcinoma del retto localmente avanzato con deficit della riparazione dei *mismatch*, con dostarlimab 100% di risposte complete senza ricorrere al bisturi

Tumore delle vie biliari avanzato HER2+, beneficio duraturo per zanidatamab nei pazienti già trattati

Carcinoma esofageo resecabile, maggiore sopravvivenza globale con la chemioterapia perioperatoria

Cancro coloretale con metastasi epatiche, trapianto di fegato dopo la chemioterapia riduce rischio di morte dell'84%

 **Pillola** Dott. Filippo Pietrantonio

# Carcinoma gastrico avanzato CLDN18.2+/HER2-, con aggiunta di zolbetuximab in prima linea rischio di progressione o morte ridotto del 35%

In pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato, non resecabile, o metastatico, positivo per la proteina claudina 18.2 (CLDN18.2+) ed HER2-negativo (HER2-), l'aggiunta di zolbetuximab, un anticorpo monoclonale sperimentale *first-in-class* diretto contro CLDN18.2, alla chemioterapia di prima linea con il regime mFOLFOX6 continua a dimostrare un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza, sia quella globale (OS) sia quella libera da progressione (PFS), rispetto al solo regime mFOLFOX6, più un placebo. Lo confermano i nuovi risultati dello studio di fase 3 **SPOTLIGHT**, presentati di recente al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Infatti, nella popolazione trattata secondo quanto previsto dal protocollo, il trattamento con zolbetuximab combinato con la chemioterapia ha mostrato di ridurre del 35% il rischio di progressione della malattia o decesso e del 31% il rischio di decesso rispetto alla sola chemioterapia.

Con zolbetuximab, «abbiamo a disposizione un nuovo farmaco mirato che, associato alla chemioterapia, incrementa la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale (in questi pazienti, *ndr*)», ha dichiarato ai microfoni di Phar-

maStar **Sara Lonardi**, Direttore FF dell'UOC Oncologia 3 dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) di Padova. «Pertanto, quando sarà prescrivibile, sarà necessario essere attrezzati per testare i pazienti per la claudina 18.2 e verificare se hanno un tumore che presenta un'iperespressione di questa proteina. In questo caso, il trattamento con zolbetuximab più mFOLFOX6 è certamente la scelta più adeguata per dare la massima possibilità di controllo della malattia e di sopravvivenza nel tempo».



Prof.ssa Sara Lonardi

Tumore gastrico avanzato CLDN18.2+/HER2-, zolbetuximab in prima linea prolunga la sopravvivenza

 **GUARDA IL VIDEO**



## Zolbetuximab e il suo bersaglio claudina

Il trattamento standard di prima linea per i pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea metastatico, HER2-negativo, è tipicamente rappresentato dalla chemioterapia con mFOLFOX6 e dall'immunoterapia, ma esiste ancora un bisogno insoddisfatto per questa popolazione di pazienti, soprattutto in termini di terapie mirate contro bersagli specifici. E attualmente l'OS mediana di questi pazienti è di circa un anno.

CLDN18.2 è una proteina delle giunzioni serrate espressa nelle cellule della mucosa gastrica normale e mantenuta anche nelle cellule del tumore gastrico o della giunzione gastroesofagea in stadio avanzato. Dato che può essere esposta sulla superficie di queste cellule, rappresenta un bersaglio promettente per il trattamento di questa neoplasia.

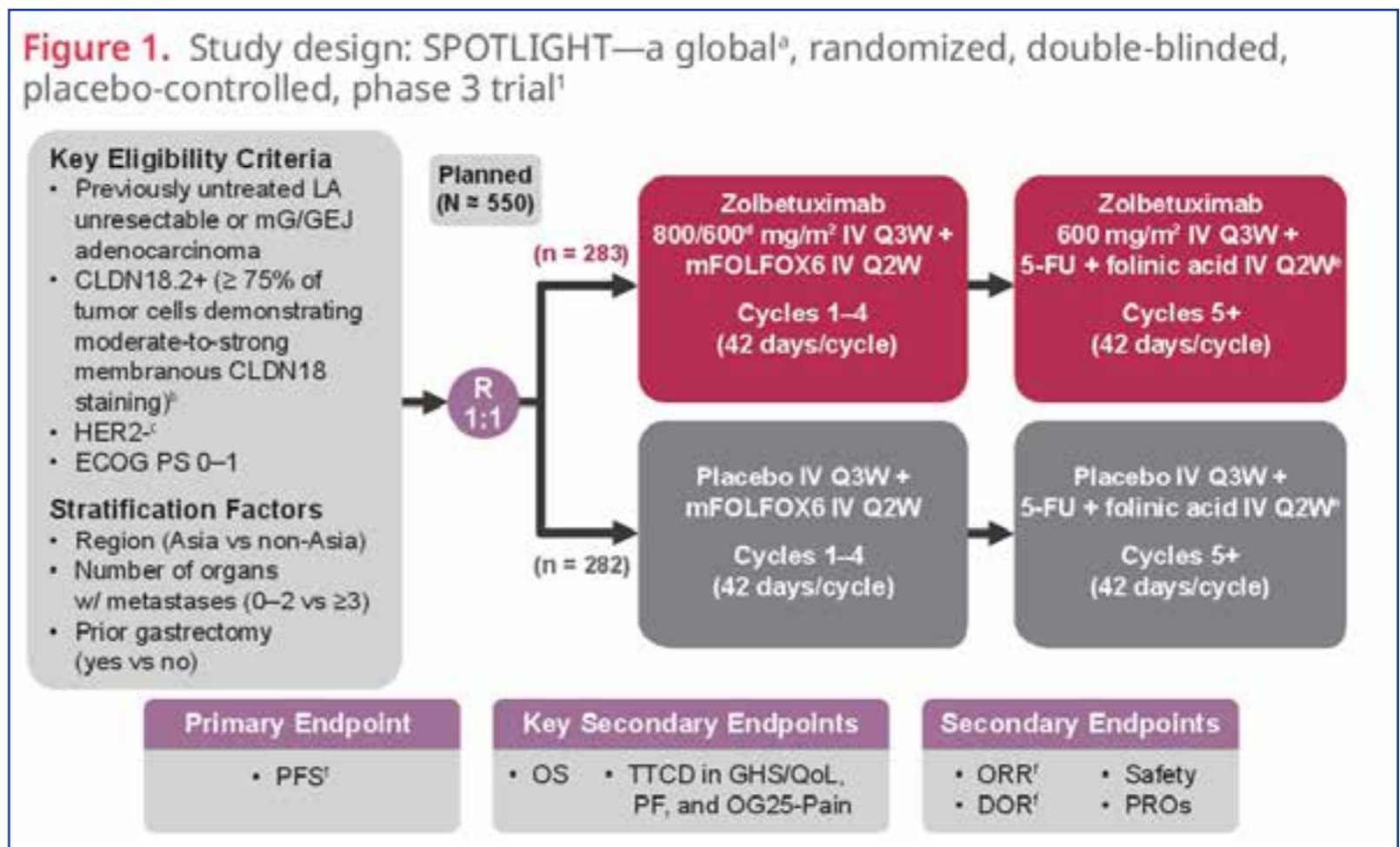
Zolbetuximab è un anticorpo monoclonale IgG1 chimerico diretto contro CLDN18.2, il primo del genere, e ha un doppio meccanismo d'azione. Infatti, è in grado di indurre sia citotossicità cellulare anticorpo-dipendente sia citotossicità dipendente dal complemento.

La molecola ha già dato risultati promettenti, in combinazione con il regime chemioterapico EOX (epirubicina, oxaliplatino e capecitabina), nello studio FAST, un trial di fase 2b in cui questo trattamento ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza nei pazienti con tumore gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato o metastatico CLDN18.2-positivo. In questo trial, la PFS mediana è risultata di 9 mesi con zolbetuximab più

EOX contro 5,7 mesi con il solo EOX, mentre l'OS mediana è risultata rispettivamente di 16,5 mesi e 8,9 mesi. Da qui le basi per passare alla sperimentazione di fase 3 nello studio SPOTLIGHT.

## Lo studio SPOTLIGHT

SPOTLIGHT (NCT03504397) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha coinvolto 565 pazienti arruolati in 220 centri di Stati Uniti, Regno Unito, Australia, Europa, Sudamerica e Asia, affetti da adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato, non resecabile, o metastatico, CLDN18.2+ ed HER2-, non trattati in precedenza. Per poter essere arruolati, i partecipanti dovevano presentare una colorazione da moderata a forte di CLDN18.2 all'immunoistochimica in almeno il 75% delle cellule tumorali e avere un performance status (PS) ECOG pari a 0 o 1.



I pazienti sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con zolbetuximab ev alla dose di 800 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1 del ciclo 1, e poi alla dose di 600 mg/m<sup>2</sup> il giorno 22 del ciclo 1 e i giorni 1 e 22 dei cicli successivi, ogni 3 settimane, più il regime mFOLFOX6 ev ogni 2 settimane per quattro cicli di 42 giorni ciascuno oppure un placebo più il regime mFOLFOX6 secondo la stessa schedula; i pazienti che non andavano in progressione continuavano il trattamento con zolbetuximab o il placebo più acido folinico e 5-fluorouracile a discrezione dello sperimentatore, fino al raggiungimento della progressione o dei criteri di interruzione.

L'endpoint primario era la PFS valutata in modo centralizzato da un comitato di revisori indipendenti (IRC) secondo i criteri RECIST v1.1, mentre l'OS era un endpoint secondario chiave; ulteriori endpoint secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta (DOR) e la sicurezza. Analisi ad hoc hanno valutato la PFS e la OS nella popolazione Per-Protocol (PPS; pazienti aderenti al protocollo) e il tempo alla progressione (TTP) in base alla migliore risposta complessiva (BOR).

## Risultati migliorati con un follow-up più lungo

Per quanto riguarda le caratteristiche della popolazione studiata, al basale l'età mediana era di 62 anni (range: 27-83) nel braccio zolbetuximab e 60 anni (range: 20-86) nel braccio placebo, mentre in entrambi i bracci la maggioranza dei pazienti (circa il 62%) era di sesso maschile e poco meno di un terzo (circa il 31%) era asiatico.

La sede primaria della malattia era lo stomaco nella maggioranza dei casi (77,4% nel braccio zolbetuximab e 74,5% nel braccio placebo). Inoltre, la maggior parte dei pazienti presentava fino a due organi interessati da metastasi (circa il 77% in entrambi i bracci) e non era stato precedentemente sottoposto a gastrectomia (oltre il 70% in entrambi i bracci). Inoltre, secondo la classificazione di Lauren, la malattia era di tipo diffuso nel 29,1% dei pazienti del braccio zolbetuximab e nel 42,1% dei controlli, di tipo intestinale rispettivamente nel 24,8% e 23,7% dei pazienti e mista/altro rispettivamente nel 45,9% e 39,8%. Più della metà dei partecipanti aveva un PS ECOG pari a 1 (54,8% 58,6%).





Lo studio SPOTLIGHT aveva già dimostrato in analisi precedenti che zolbetuximab aggiunto alla chemioterapia di prima linea migliora in modo significativo sia la PFS sia l'OS nei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato, non resecabile o metastatico, CLDN18.2+ ed HER2-. Ora al congresso dell'ASCO **Kohei Shitara**, autore principale dello studio e oncologo medico presso il National Cancer Center Hospital East di Kashiwa (Giappone), ha presentato i risultati dell'analisi finale dell'OS.

## Miglioramento della sopravvivenza con zolbetuximab

Al momento del cut-off dei dati (8 settembre 2023), 283 pazienti erano stati assegnati al braccio zolbetuximab e 282 al braccio placebo e il follow-up mediano era rispettivamente di 18,04 mesi contro 17,91 mesi per la PFS e 33,28 contro 31,38 mesi per l'OS.

L'analisi presentata a Chicago ha evidenziato che le mediane di PFS e OS hanno continuato ad essere significativamente più lunghe nel braccio zolbetuximab rispetto al braccio placebo,

sia nella popolazione Intention-To-Treat (ITT) sia, ancora di più, nella popolazione di pazienti trattati secondo il protocollo.

In particolare, nella popolazione ITT la PFS mediana è risultata di 11,04 mesi con zolbetuximab contro 8,94 mesi con il placebo (HR 0,734; IC al 95% 0,591-0,910; P = 0,0024), con un tasso di PFS a 36 mesi rispettivamente del 22% contro 10%, mentre l'OS mediana è risultata rispettivamente di 18,23 mesi contro 15,57 mesi (HR 0,784; IC al 95% 0,644-0,954); P = 0,0075), con un tasso di OS a 36 mesi rispettivamente del 21% contro 14%.

Da notare che la separazione delle curve di PFS e OS si è osservata prima nell'analisi della popolazione PPS (dalla quale erano esclusa la maggior parte dei pazienti ritirati anticipatamente dallo studio) rispetto alla popolazione ITT. Nella popolazione PPS la PFS mediana è risultata di 12,52 mesi con zolbetuximab contro 10,3 mesi con il placebo (HR 0,65; IC al 95% 0,51- 0,82; P = 0,0002), mentre l'OS mediana è risultata rispettivamente di 21,5 mesi contro 16,4 mesi (HR 0,69; IC al 95% 0,55-0,86; P = 0,0005).

2024 ASCO  
ANNUAL MEETING



THE ART AND SCIENCE  
OF CANCER CARE:  
FROM COMFORT  
TO CURE

© ASCO/Scott Morgan 2024



## Importante somministrare zolbetuximab in maniera corretta

«Nell'analisi della sopravvivenza globale nella popolazione PPS il beneficio è amplificato, con un vantaggio di 5 mesi a favore di zolbetuximab e una riduzione del rischio di morte del 31%, e un vantaggio che si mantiene anche nei lungosopravvivenenti», ha sottolineato Lonardi. «Questi dati ci lanciano un forte messaggio per la pratica clinica: ora abbiamo un farmaco come zolbetuximab con un'attività mirata e specifica contro le cellule con iperespressione di claudina 18.2, ma la sua efficacia, per esplicitarsi al meglio, è legata alla sua somministrazione in maniera corretta e per un tempo sufficiente».

L'aggiunta di zolbetuximab alla chemioterapia ha dimostrato di migliorare la PFS e l'OS anche nella maggior parte dei sottogruppi analizzati, indipendentemente da età, sesso, regione geografica di provenienza, numero di sedi metastatiche. Tuttavia, il farmaco si è dimostrato decisamente più efficace nei pazienti con tumore gastrico rispetto a quelli con tumore della giunzione gastroesofagea.

Nella popolazione ITT e nei pazienti con lesioni misurabili, l'ORR è risultato simile nei due bracci di trattamento (rispettivamente, 48,1% contro 47,5% e 61,1% contro 62,4%), così come

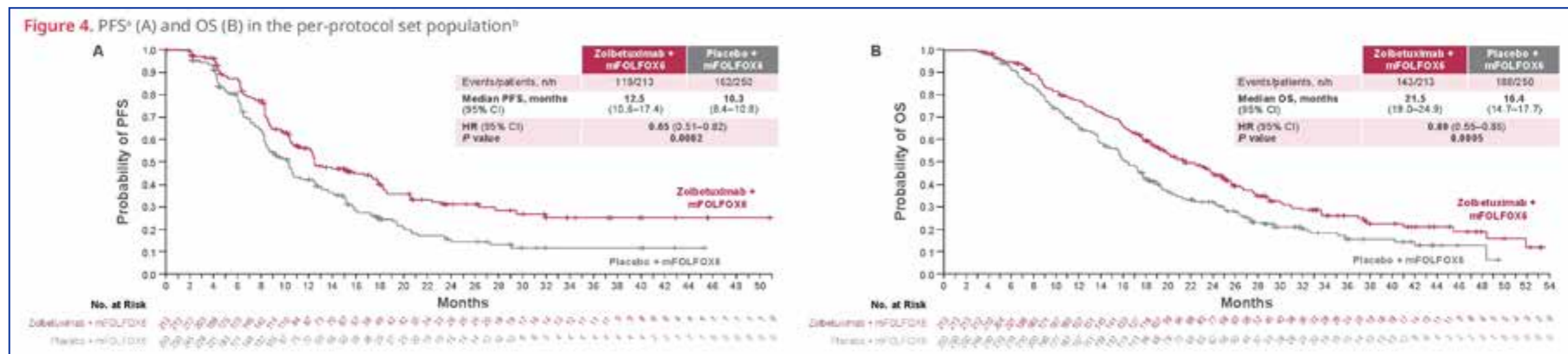
la mediana della DOR (rispettivamente, 9 mesi contro 8,1 mesi e 8,9 mesi contro 8,1 mesi). Nonostante ciò, secondo quanto riportato dagli autori, nei pazienti che hanno ottenuto come migliore risposta una risposta completa o parziale, il TTP è risultato numericamente più lungo nel braccio trattato con zolbetuximab rispetto al braccio placebo.

## Profilo di sicurezza confermato

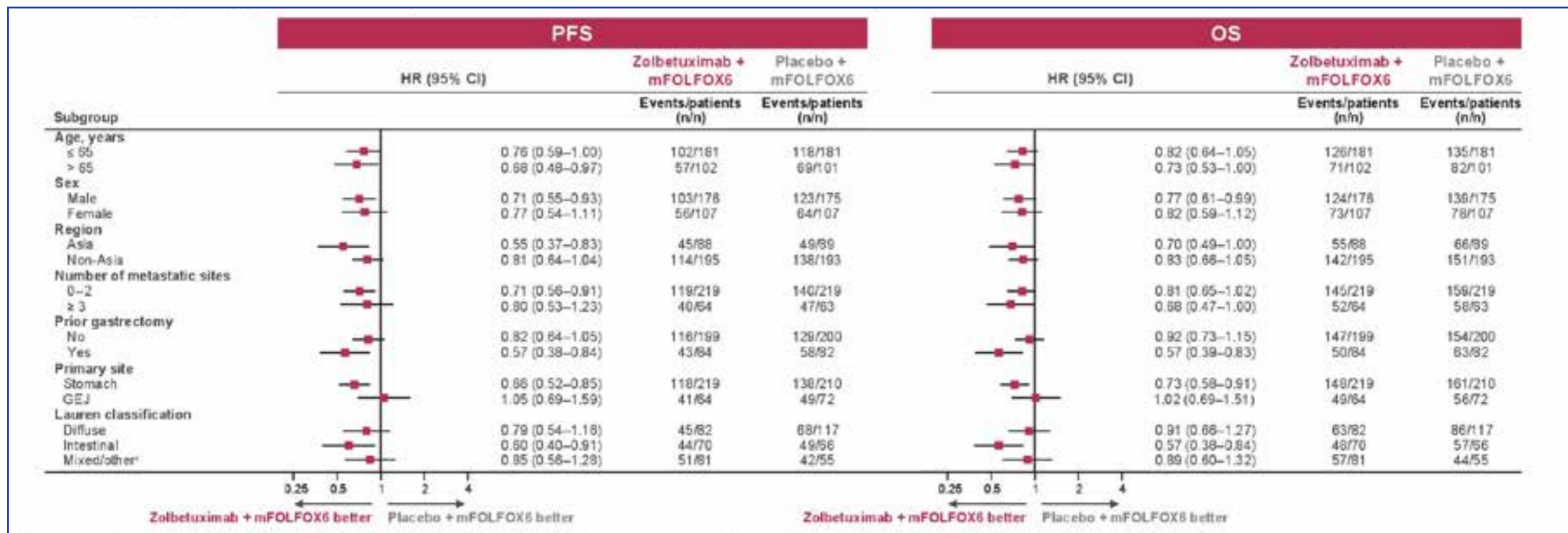
Il profilo di sicurezza e tollerabilità di zolbetuximab è risultato in linea con quanto emerso nelle analisi precedenti, riferiscono Shitara e i colleghi.

L'incidenza degli effetti avversi emergenti dal trattamento è risultata comparabile nei due bracci sia per quanto riguarda gli effetti di qualsiasi grado (99,6% in entrambi i bracci), sia per quelli di grado 3 o superiore (87,5% contro 78,8%) sia per quelli seri (47,7% contro 46,4%).

Gli effetti avversi emergenti dal trattamento più comuni sono stati nausea (82,4% con zolbetuximab contro 61,5% con il placebo), vomito (67,4% contro 36,3%) e riduzione dell'appetito (48,7% contro 34,9%). «Il grosso della tossicità della combinazione della combinazione di zolbetuximab e mFOLFOX6 è legato alla chemioterapia», ha spiegato Lonardi. «L'aggiunta di zolbetuxi-







mab ha un impatto nel determinare un aumento di nausea e vomito, ma al giorno d'oggi abbiamo molti strumenti, risultati efficaci anche nel caso di zolbetuximab, per prevenire questo effetto fin dal primo ciclo con un'adeguata premedicazione anti-emetica e per poterlo poi trattare anche durante o dopo le somministrazioni. In ogni caso, se le indicazioni vengono rispettate, il farmaco risulta assolutamente ben tollerato».

Gli effetti avversi correlati al trattamento che hanno portato all'interruzione di zolbetuximab o il placebo hanno avuto un'incidenza rispettivamente del 13,6% e 2,5%, mentre quelli fatali un'incidenza dell'1,8% in entrambi i bracci.

## In conclusione

Nel loro complesso, concludono Shitara e i colleghi, i dati supportano un ruolo di zolbetuximab associato alla chemioterapia con mFOLFOX6 come nuovo standard di cura per il trattamento di prima linea dei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione esofago-gastrica localmente avanzato, non resecabile, o metastatico CLDN18.2+ ed HER2-.

«Oggi in realtà non sappiamo come si collochi l'inibizione di claudina 18.2 rispetto a strategie di tipo chemioimmunoterapico, che sono in uso in maniera generalizzata per i pazienti, indipendentemente dall'espressione di claudina 18.2», ha concluso Lonardi. «La ricerca futura potrà darci delle risposte per capire quali pazienti sia meglio indirizzare a zolbetuximab e quali, invece, alla chemioimmunoterapia».

**Alessandra Terzaghi**

## Bibliografia

K. Shitara, et al. Final overall survival results from phase 3 SPOTLIGHT study evaluating zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients (pts) with claudin 18 isoform 2 (CLDN18.2)+, HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma. J Clin Oncol 42, 2024 [suppl 16; abstr 4036]; doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.4036.

[Leggi](#)

# Carcinoma del retto localmente avanzato con deficit della riparazione dei *mismatch*, con dostarlimab 100% di risposte complete senza ricorrere al bisturi

Il trattamento con l'inibitore di PD-1 dostarlimab può produrre risposte cliniche complete nel 100% dei pazienti affetti da carcinoma rettale localmente avanzato che presenta un deficit del meccanismo di riparazione dei *mismatch* del DNA (dMMR). Lo evidenziano i risultati aggiornati di uno studio di fase 2 presentati all'ultimo meeting dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Grazie a questo risultato, i pazienti trattati con dostarlimab non hanno avuto bisogno di sottoporsi alla chemioterapia, alla radioterapia o alla chirurgia.

Dopo un follow-up mediano di 17,9 mesi (range: 0,3-50,5), è stata raggiunta una risposta clinica completa (cCR) in tutti i 42 pazienti con carcinoma rettale localmente avanzato con dMMR che hanno completato il trattamento con il farmaco immunoterapico.

Inoltre, con un follow-up mediano di 26,3 mesi, quasi il 60% dei pazienti ha mantenuto la risposta clinica completa fino a 12 mesi.

«Le cCR si sono dimostrate durature per più di 2 anni e nessun paziente ha avuto bisogno di ricorrere alla chemioterapia, alla radioterapia o alla chirurgia», ha dichiarato l'autrice principale dello studio, **Andrea Cercek**, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, durante la presentazione dei risultati.

## Ridotta sensibilità alla chemioterapia in presenza di dMMR

Il dMMR/instabilità dei microsatelliti è un biomarcatore di ridotta sensibilità alla chemioterapia, presente in circa il 5-10% circa dei tumori del retto.

Considerata la ridotta efficacia della terapia standard nei pazienti che presentano questa caratteristica, terapia che prevede una chemioterapia neoadiuvante totale e una chemioradioterapia seguita da un'escissione mesorettale completa, e tenuto conto della già nota attività degli inibitori del checkpoint immunitario nel tumore del colon-retto metastatico con dMMR/instabilità dei microsatelliti, gli sperimentatori hanno voluto valutare la possibilità di sostituire la terapia standard con l'inibizione di PD-1 in questa popolazione di pazienti.

## Lo studio

Nello studio (NCT04165772), a braccio singolo, gli sperimentatori hanno arruolato inizialmente 30 pazienti, poi aumentati a 42, affetti da tumore del retto in stadio II o III con dMMR confermato all'immunoistochimica. I partecipanti sono stati trattati in fase neoadiuvante con dostarlimab alla dose di 500 mg per via endovenosa ogni 3 settimane per 6 mesi e al termine del trattamento sottoposti a valutazione radiologica ed en-



doscopica. Coloro che avevano una risposta clinica completa entravano in un percorso di follow-up non operatorio con valutazioni ogni 4 mesi. I pazienti che presentassero un residuo di malattia, invece, avrebbero dovuto procedere a effettuare la chemioradioterapia (radio alla dose totale 5040 cGy in 28 frazioni e capecitabina alla dose standard concomitante). Successivamente, i pazienti che dopo la chemioradioterapia presentassero ancora malattia residua a una nuova valutazione radiologica ed endoscopica avrebbero dovuto effettuare un'escissione mesorettale totale, mentre quelli che dopo la chemioradio avessero raggiunto la risposta clinica completa sarebbero passati al follow-up non-operatorio ogni 4 mesi.

Come ha spiegato Cercek, i criteri per stabilire la risposta clinica completa nel tumore del retto sono ben caratterizzati e comprendono la scomparsa del tumore rettale primario al normale esame digito-rettale, assenza di segnale nelle sequenze pesate in diffusione della risonanza e, infine, una riduzione dell'asse corto di ciascun linfonodo bersaglio a un diametro inferiore a 0,5 cm.

Le valutazioni del DNA tumorale circolante (ctDNA), della biopsia e dell'imaging sono state eseguite al basale, a 6 settimane, a 3 e 6 mesi e ogni 4 mesi durante la fase di osservazione.

Gli endpoint primari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR) con dostarlimab in monoterapia o in combinazione con la chemioradioterapia e il tasso di risposta patologica completa o di risposta clinica completa a 12 mesi dalla conclusione della terapia con dostarlimab da solo o in combinazione.

Il primo dato relativo all'obiettivo primario era stato presentato al congresso ASCO del 2022 e pubblicato successivamente sul New England Journal of Medicine e aveva mostrato una risposta clinica completa del 100% in 14 pazienti. Dopo questo risultato, dostarlimab è stato inserito nelle linee guida del Na-



© ASCO/ScottMorgan2024





tional Comprehensive Cancer Network (NCCN) per il carcinoma rettale localmente avanzato con dMMR.

### «Gruppo di pazienti abbastanza equilibrato»

«Abbiamo arruolato 48 pazienti...l'età mediana era ancora piuttosto bassa, 51 anni, ma abbiamo un ampio intervallo che va dai 26 ai 78 anni, un gruppo di pazienti abbastanza equilibrato», ha detto la Cercek.

I pazienti erano in maggioranza bianchi (77%) e donne (58%) e i tumori per lo più di grandi dimensioni, T3 e T4, e circa l'80%-85% con linfonodi positivi. «La distanza mediana dal margine anale era piuttosto ridotta, 5,1 cm, perciò questi pazienti richiederebbero un'anastomosi molto bassa e molti di loro dovrebbero essere sottoposti a resezione addominoperineale se dovessimo sottoporli a intervento chirurgico», ha spiegato l'autrice.

Dei pazienti testati per verificare la presenza di una sindrome di Lynch, il 51% è risultato positivo. Al di là della positività per il dMMR, confermata mediante indagine immunoistochimica, tutti i tumori sono stati sottoposti a sequenziamento di ultima generazione (NGS) e in tutti è stata confermata la presenza di un'elevata instabilità dei microsatelliti, con un carico mutazionale mediano del tumore pari a 53,6. Infine, un paziente presentava anche la mutazione V600E del gene BRAF.

### ctDNA indicatore più rapido del raggiungimento della risposta clinica completa

Gli autori hanno valutato il tempo necessario a raggiungere la risposta clinica completa, misurata mediante risonanza magnetica rettale, endoscopia, biopsia, valutazione dei livelli di ctDNA e PET-CT.

Complessivamente, il tempo mediano alla risposta completa è stato di 6,22 mesi (IC al 95% 6,18-6,45). Tuttavia, i tempi me-

diani sono risultati diversi considerando le singole metodologie diagnostiche. In particolare, con la risonanza magnetica rettale e l'endoscopia si sono registrati tempi mediani rispettivamente di 6,15 mesi (IC al 95% 6,09-6,25) e 6,18 mesi (IC al 95% 3,62-6,22), mentre con la biopsia, il ctDNA e la PET-CT tempi mediani di 1,41 mesi (IC al 95% 1,38-2,73), 1,38 mesi (IC al 95% 1,38-2,76) e 2,76 mesi (IC al 95% 2,76).

«Sembra che .... i tumori regrediscano prima quando valutati con l'endoscopia, ma nella finestra di 3-6 mesi la risonanza magnetica recupera il ritardo. Il parametro più rapido come indicatore del tempo per raggiungere la cCR è risultato il ctDNA», ha osservato la Cercek. «Abbiamo utilizzato un test tumore-specifico con una sensibilità incredibilmente elevata; il 97% dei pazienti aveva un ctDNA positivo al basale e lo ha eliminato in modo incredibilmente rapido: più della metà lo aveva eliminato entro la prima valutazione, dopo sole 6 settimane».

### Farmaco sicuro

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più frequenti sono stati prurito (13%), eruzione cutanea/dermatite (21%), diarrea (9%), nausea (9%), affaticamento (11%), febbre (6%) e ipotiroidismo (11%), tutti di grado 1-2.

Gli sperimentatori, ha detto la Cercek, sperano ora di confermare questi risultati nello studio di fase 2 AZUR-1 (NCT05723562), un trial multicentrico internazionale, a braccio singolo, attualmente in corso.

### Silvana Giaretto

#### Bibliografia

A. Cercek, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol. 2024;42(suppl 17):LBA3512. doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA3512. [Leggi](#)



# Tumore delle vie biliari avanzato HER2+, beneficio duraturo per zanidatamab nei pazienti già trattati

In pazienti con carcinoma delle vie biliari HER2-positivo recidivato/refrattario avanzato, non resecabile, o metastatico, il trattamento continuativo con l'anticorpo bispecifico zanidatamab continua a dimostrare di offrire un beneficio clinico, con risposte durature a un follow-up di quasi 2 anni. La conferma di efficacia del farmaco arriva dai risultati aggiornati dello studio di fase 2b **HERIZON-BTC-01**, presentati durante il meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), svoltosi di recente a Chicago.

A un follow-up di 22 mesi (range: 16-34), nei pazienti trattati con zanidatamab si è osservato un tasso di risposta obiettiva confermata (ORR) del 41,3% e un tasso di controllo della malattia (DCR) del 68,8% (range:16-34), mantenuto rispetto all'analisi primaria. Un ulteriore paziente ha ottenuto una risposta completa, rispetto all'analisi precedente. Inoltre, la mediana della durata della risposta (DOR) è aumentata, passando da 12,9 mesi dell'analisi precedente a 14,9 mesi (IC al 95% 7,4-non raggiunto).

I primi risultati di sopravvivenza globale (OS) hanno mostrato, inoltre, una mediana di 15,5 mesi (IC al 95% 10,4-18,5) nei pazienti con IHC 2+ o IHC 3+, con tassi di OS a 6 e a 12 mesi rispettivamente dell'80,3% (IC al 95% 69,4%-87,6%) e 56,2% (IC al 95% 44,3%-66,5%).

«In questa analisi a lungo termine, la monoterapia con zanidatamab ha mostrato risposte sostenute e durature in pazienti con tumore delle vie biliari HER2-positivo non operabile, localmente avanzato o metastatico, trattati in precedenza», ha dichiarato l'autore principale dello studio **Shubham Pant**, dell'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas, di Houston, durante la presentazione dei dati.

## Il tumore delle vie biliari e zanidatamab

Il tumore delle vie biliari, che rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori dell'adulto, ha una prognosi sfavorevole. Inoltre, i pazienti che progrediscono con la terapia di prima linea e sono trattati con la chemioterapia nella linea successiva mostrano una scarsa tollerabilità al trattamento e un'OS mediana di circa 6-9 mesi.

Zanidatamab è un anticorpo bispecifico umanizzato, IgG1-like, diretto contro HER2, che si lega a due domini extracellulari distinti di HER2, gli stessi domini di HER2 di trastuzumab (ECD4) e di pertuzumab (ECD2).

Sulla base dei risultati iniziali dello studio, la Food and drug administration (Fda) ha concesso nel maggio 2024 la revisione prioritaria alla domanda di approvazione di zanidatamab come trattamento del carcinoma delle vie biliari HER2-positivo.

tivo, localmente avanzato o metastatico, non operabile, già trattato in precedenza. L'agenzia dovrebbe decidere in merito all'approvazione entro il prossimo 29 novembre.

### **Lo studio HERIZON-BTC-01**

Lo studio HERIZON-BTC-01 (NCT06282575) è un trial multicentrico, in aperto, a braccio singolo, progettato per confermare l'attività di zanidatamab in pazienti con tumore delle vie biliari recidivato/refrattario, HER2+, nella seconda linea e nelle successive.

Lo studio ha arruolato pazienti con tumore delle vie biliari HER2-positivo avanzato, non resecabile o metastatico, distribuiti in due coorti: nella coorte 1 80 pazienti con un tumore IHC 2+ o IHC 3+ e nella coorte 2 sette pazienti con IHC 0 o 1+.

Zanidatamab è stato somministrato alla dose di 20 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane e i pazienti sono stati sottoposti a una profilassi delle reazioni infusionali obbligatoria da protocollo nei giorni 1 e 15 di cicli di 28 giorni. I partecipanti sono stati sottoposti a tomografia assiale computerizzata o risonanza magnetica secondo i criteri RECIST 1.1 ogni 8 settimane.

L'endpoint primario era rappresentato dall'ORR valutato in modo centralizzato da un comitato di revisori indipendenti nella coorte 1, mentre gli endpoint secondari selezionati includevano la DOR, il DCR, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e l'OS, oltre a sicurezza e tollerabilità.

Per poter essere arruolati, i pazienti dovevano avere almeno 18 anni, essere stati trattati in precedenza con una terapia contenente gemcitabina, avere almeno una lesione bersaglio misurabile secondo i criteri RECIST 1.1 e un performance status ECOG da 0 a 1. Erano, invece, esclusi dall'arruolamento i pazienti già sottoposti a una terapia diretta contro HER2.

ASCO®

ASCO®

ASCO®

ASCO®

ASCO®

ASCO®

ASCO®

© ASCO/Scott Morgan 2024





## Effetti a seconda dell'espressione di HER2

Un'analisi di sottogruppo condotta nella coorte 1 ha mostrato un'OS mediana di 5,2 mesi (IC al 95% 3,1-10,2) nei pazienti con IHC 2+, con un tasso di OS a 6 mesi del 41,7% (IC al 95% 17,5%-64,4%) e a 12 mesi del 20,8% (IC al 95% 5,1%-43,7%).

Nei pazienti con IHC 3+, invece, l'OS mediana è risultata di 18,1 mesi (IC al 95% 12,2-23,2) e i tassi di OS a 6 e 12 mesi sono risultati rispettivamente del 90,1% (IC al 95% 79,2%-95,4%) e 65% (IC al 95% 51,6%-75,6%).

## Sicurezza gestibile confermata

Per quanto riguarda la sicurezza, anche con un follow-up più lungo nelle due coorti il profilo di sicurezza di zanidatamab è rimasto generalmente invariato.

La quasi totalità dei pazienti ha manifestato eventi avversi durante il trattamento (96,6%). Eventi avversi correlati a zanidatamab di grado 1 o 2 sono stati osservati nel 51,7% dei pazienti ed eventi di grado 3 o 4 nel 20,7% dei pazienti. Complessivamente, sono stati segnalati eventi avversi seri nel 9,2% dei pazienti.

Gli eventi più frequenti di qualsiasi grado e di grado da 3 a 4 sono stati diarrea (36,8% e 4,6% rispettivamente), reazioni infusionali (33,3% e 1,1%), diminuzione della frazione di eiezione ventricolare (10,3% e 3,4%), nausea (9,2% e 1,1%), aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT, 6,9% e 1,1%) e dell'aspartato aminotransferasi (AST, 6,9% e 2,3%), vomito (6,9% e 0%), affaticamento (6,9% e 0%) e anemia (4,6% e 3,4%).

Gli eventi avversi di interesse speciale erano le reazioni infusionali (33,3% di tutti i gradi e 1,1% di grado 3/4), gli eventi cardiaci confermati (5,7% e 3,4%) e le tossicità polmonari di tipo non infettivo (1,1% e 1,1%).

## Nessuna interruzione del trattamento per eventi avversi

Gli eventi avversi correlati al trattamento che hanno richiesto una riduzione del dosaggio sono stati diarrea di grado 3 (un paziente), diarrea e nausea di grado 1 (un paziente) e calo ponderale di grado 2 (un paziente). Pant ha riferito che, dopo l'analisi precedente, un paziente ha manifestato un aumento delle ALT e delle AST valutato serio e correlato al trattamento.

Infine, non sono state osservate interruzioni del trattamento a causa di reazioni avverse rispetto all'analisi precedente e non sono stati registrati decessi correlati a zanidatamab.

A conclusione del suo intervento, Pant ha riferito che è già in corso lo studio internazionale di fase 3 HERIZON-BTC-02, che sta valutando zanidatamab in combinazione con la chemioterapia standard con cisplatino/gemcitabina, con o senza un inibitore di PD-1/PD-L1 come terapia di prima linea in pazienti con carcinoma delle vie biliari HER2+ avanzato.

## Silvana Giaretto

### Bibliografia

S. Pant, et al. Zanidatamab in previously-treated HER2-positive (HER2+) biliary tract cancer (BTC): Overall survival (OS) and longer follow-up from the phase 2b HERIZON-BTC-01 study. J Clin Oncol. 2024;42(suppl 16; abstr 4091); doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.4091. [Leggi](#)

# Carcinoma esofageo resecabile, maggiore sopravvivenza globale con la chemioterapia perioperatoria

La chemioterapia perioperatoria con docetaxel, oxaliplatino, leucovorina e 5-fluorouracile (protocollo FLOT) apporta un significativo beneficio di sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioradioterapia neoadiuvante (protocollo CROSS) nei pazienti con carcinoma esofageo resecabile. A dimostrarlo sono i risultati dello studio di fase 3 **ESOPEC** presentati a Chicago durante il congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO 2024).

A un follow-up mediano di 55 mesi, i pazienti nella popolazione Intention-To-Treat che hanno ricevuto il protocollo FLOT (221) hanno raggiunto un'OS mediana di 66 mesi (IC al 95% 36-non valutabile [NE]) rispetto a 37 mesi (IC al 95% 28-43) tra coloro che sono stati trattati con il protocollo CROSS (217) (HR 0,70; IC al 95% 0,53-0,92; P = 0,012). I tassi di OS a 3 anni sono stati rispettivamente del 57,4% contro 50,7% e quelli di OS a 5 anni rispettivamente del 50,6% contro 38,7%.

Inoltre, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 38 mesi (IC al 95% 21-NE) nel braccio FLOT rispetto a 16 mesi (IC al 95% 12-22) nel braccio CROSS (HR 0,66; IC al 95% 0,51-0,85; P = 0,001), con tassi di PFS a 3 anni rispettivamente del 51,6% contro 35% e tassi di PFS a 5 anni rispettivamente del 44,4% contro 30,9%.

«Molti pazienti negli Stati Uniti e in Europa sono ancora trattati con il protocollo di radiochemioterapia CROSS. Il nostro studio mostra che i pazienti con carcinoma esofageo resecabile dovrebbero sottoporsi alla chemioterapia FLOT prima e dopo l'operazione al fine di ottimizzare le possibilità di curare tali tumori a lungo termine», ha dichiarato in conferenza stampa **Jens Hoepfner**, direttore del Dipartimento di Chirurgia presso il Centro Medico Universitario dell'Università di Bielefeld, a Detmold (Germania).

## Lo studio ESOPEC

ESOPEC è uno studio prospettico multicentrico che ha arruolato pazienti con adenocarcinoma esofageo in 25 centri in Germania tra febbraio 2016 e aprile 2020. I pazienti eleggibili dovevano avere almeno 18 anni, non aver effettuato alcuna precedente radioterapia addominale o toracica, avere un performance status ECOG non superiore a 2 e avere un'adeguata funzionalità d'organo. I pazienti, inoltre, dovevano presentare una malattia in stadio cT1N+, M0 o cT2-4a, N0/+, M0 prima del trattamento.

Erano, invece, esclusi dall'arruolamento i pazienti che presentavano istologia squamosa o di altro tipo non adenocarcinoma, con carcinoma gastrico, con malattia in stadio clinico cT1cN0 e cT4b o con malattia metastatica.



I pazienti sono stati assegnati in modo casuale secondo un rapporto 1:1 al trattamento con il protocollo FLOT o il CROSS. Quelli nel braccio FLOT sono stati trattati con dosi ripetute di 5-fluorouracile, leucovorina, oxaliplatino e docetaxel ogni 2 settimane per quattro cicli neoadiuvanti prima dell'intervento chirurgico e quattro cicli adiuvanti dopo l'intervento chirurgico. Nel braccio CROSS, i pazienti sono stati trattati con la radioterapia neoadiuvante e la chemioterapia concomitante con carboplatino e paclitaxel per cinque cicli nelle 5 settimane precedenti l'intervento chirurgico. Dopo il trattamento neoadiuvante, i pazienti in entrambi i bracci hanno aspettato da 4 a 6 settimane prima di procedere all'intervento chirurgico.

L'endpoint primario era l'OS. Gli endpoint secondari includevano la PFS, la sopravvivenza libera da recidiva, lo stadio patologico post-operatorio, le complicanze post-operatorie e la qualità della vita post-chirurgica.

## Braccio FLOT, benefici superiori per tutti gli endpoint in tutti i sottogruppi

Al basale, l'età media dei pazienti nei bracci FLOT e CROSS era rispettivamente di 63,1 anni (deviazione standard [DS], 8,6) e 62,6 anni (DS, 9,8). La maggior parte dei pazienti in entrambi i bracci era di sesso maschile (89,1% e 89,4%), aveva una malattia clinica in stadio cT3-4 (79,1% e 81,9%) e aveva una malattia clinica in stadio cN+ (77,8% e 81,6%).

Complessivamente, 191 pazienti nel braccio sottoposto al protocollo FLOT sono stati sottoposti a intervento chirurgico rispetto a 180 pazienti nel braccio CROSS.

Ulteriori risultati dello studio ESOPEC hanno mostrato che i tassi di remissione patologica completa tra i pazienti sottoposti a intervento chirurgico nel braccio FLOT sono stati del 16,8% rispetto al 10% nel braccio CROSS. In entrambi i bracci è



© ASCO/Scott Morgan 2024



stata osservata una regressione completa (18,3% contro 13,3%) o una regressione quasi completa (25,1% contro 39,4%). La maggior parte dei pazienti in entrambi i bracci è stata sottoposta a una resezione ottimale (che non ha lasciato residuo di malattia, R0) (94,2% contro 95,0%).

I pazienti della popolazione predefinita dal protocollo nei bracci FLOT (207) e CROSS (196) hanno raggiunto un'OS mediana di 66 mesi (IC al 95% 38-NE) contro 39 mesi (IC al 95% 29-45), rispettivamente (HR 0,72; IC al 95% 0,54-0,96; P = 0,023), con tassi di OS a 3 anni rispettivamente del 58,1% contro 52,6% e tassi di OS a 5 anni del 51,8% contro 40,5%.

I risultati di un'analisi esplorativa dei sottogruppi hanno dimostrato che il beneficio di OS a favore del regime FLOT rispetto al CROSS è stato osservato in tutti i sottogruppi esaminati. Il beneficio più pronunciato è stato riportato nei pazienti di età inferiore ai 60 anni (HR 0,57; IC al 95% 0,34-0,95) e in quelli con malattia clinica di stadio T3-4 (HR 0,68; IC al 95% 0,50-0,92).

La maggior parte dei pazienti in entrambi i bracci ha iniziato il trattamento neoadiuvante; questi pazienti comprendevano la popolazione predefinita del protocollo. La maggior parte dei pazienti in entrambi i bracci ha completato il trattamento neoadiuvante (87,3% contro 67,7%) e ha ricevuto il trattamento neoadiuvante più la chirurgia (86,0% contro 82,9%). Nel braccio FLOT, il 63,3% dei pazienti ha ricevuto un trattamento adiuvante e il 52,5% ha completato il trattamento adiuvante.

Nei 90 giorni successivi all'intervento, il 3,2% dei pazienti nel braccio FLOT è deceduto rispetto al 5,6% nel braccio CROSS. I tassi di mortalità post-operatoria a 30 giorni sono risultati rispettivamente dell'1% contro 1,7%. Al momento del cut-off dei dati, nei rispettivi bracci erano morti 97 e 121 pazienti.

«La chemioterapia perioperatoria con il protocollo FLOT più la chirurgia migliora l'OS rispetto alla chemioradioterapia neoadiuvante con il protocollo CROSS più chirurgia nei pazienti con adenocarcinoma esofageo localmente avanzato e resecabile», ha detto Hoepfner.

«Lo studio ESOPEC ha evidenziato che la chemioterapia perioperatoria con il protocollo FLOT dovrebbe essere preferita alla chemioradioterapia neoadiuvante con il protocollo CROSS al fine di migliorare la sopravvivenza nell'adenocarcinoma esofageo resecabile», ha concluso l'autore.

### Bibliografia

J. Hoepfner, et al. Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA1). 10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA1. [Leggi](#)



# Cancro colorettales con metastasi epatiche, trapianto di fegato dopo la chemioterapia riduce rischio di morte dell'84%

In pazienti con metastasi epatiche da tumore del colon-retto non operabili, selezionati da un comitato multidisciplinare indipendente, l'aggiunta del trapianto di fegato dopo la chemioterapia ha prodotto un tasso di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni del 73%, a fronte del 9% riscontrato nei pazienti trattati con la sola chemioterapia. Sono i risultati dello studio di fase 3 **TRANSMET**, presentati all'ultimo meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago.

I risultati hanno mostrato una riduzione dell'84% del rischio di morte nei pazienti sottoposti al trapianto di fegato dopo la chemioterapia (HR 0,16; IC al 95% 0,07-0,33; P < 0,0001). A un follow-up mediano di 59 mesi, il tasso di OS a 5 anni nella popolazione Intention-To-Treat è risultato del 57% nel braccio del trapianto dopo la chemio rispetto al 13% nel braccio della sola chemioterapia (HR 0,37; IC al 95% 0,21-0,65; P = 0,0003), percentuali entrambe superiori a quelle ipotizzate, rispettivamente del 50% e 10%. Lo studio ha, quindi, centrato il suo endpoint primario.

«Il trapianto di fegato più la chemioterapia offre una potenziale cura a pazienti che altrimenti avrebbero esiti a lungo termine sfavorevoli. Questi risultati supportano il ruolo del trapianto di fegato come nuova opzione standard che potrebbe cambiare la pratica nel trattamento dei pazienti con tumore del colon-retto e metastasi circoscritte solo al fegato, non reseccabili», ha dichiarato **Rene Adam**, dell'Ospedale Paul Brousse di Villejuif, in Francia, durante la presentazione dei dati.

## Resezione non sempre possibile

Adam ha spiegato che la resezione epatica offre le migliori possibilità di sopravvivenza a lungo termine e di guarigione per i pazienti con tumore colorettales e metastasi epatiche. Tuttavia, solo il 20% dei pazienti è operabile in prima battuta. Nei pazienti con metastasi epatiche di un tumore del colon-retto marginalmente reseccabili, si può eseguire una resezione secondaria dopo aver conseguito un ridimensionamento della massa tumorale con una chemioterapia che converta la malattia da non reseccabile a reseccabile e tale resezione può offrire anche un beneficio di sopravvivenza. Invece, i pazienti con metastasi epatiche del tumore colorettales valutate come non operabili in maniera definitiva, sebbene possano trarre beneficio dalla chemioterapia standard, hanno scarse possibilità di sopravvivenza a lungo termine.

«Negli anni 2000 c'era una controindicazione assoluta al trapianto a causa del basso tasso di sopravvivenza a 5 anni, pari al 18%. Più recentemente, abbiamo assistito a un miglioramento dei risultati grazie a una migliore selezione dei pazienti e a una maggiore efficacia della chemioterapia. Tuttavia, era fondamentale ottenere un'evidenza forte del beneficio clinico del trapianto (in questo setting, ndr) a causa della scarsità di organi e della percezione che non vi fosse alcun ruolo per il trattamento locale in una malattia avanzata e metastatica», ha detto Adam. Pertanto, i ricercatori hanno ideato lo studio TRANSMET, con l'obiettivo di stabilire il beneficio clinico dell'approccio trapiantologico.



## Lo studio TRANSMET

TRANSMET (NCT02597348) è uno studio multicentrico randomizzato prospettico, in aperto. I pazienti idonei all'arruolamento dovevano avere un'età non superiore ai 65 anni e un performance status ECOG di 0 o 1, metastasi epatiche del tumore del colon-retto non resecabili confermate da chirurghi esperti e dovevano essere stati sottoposti a intervento di resezione del tumore primario secondo i gold standard. Inoltre, non dovevano presentare malattia extraepatica e dovevano avere ottenuto una risposta parziale o una stabilizzazione della malattia dopo non più di tre linee di chemioterapia per almeno 3 mesi, con livelli di antigene carcinoembrionario (CEA) inferiori a 80 ng/ml o una riduzione del 50% rispetto al basale. Non potevano essere arruolati nemmeno i pazienti portatori di mutazioni del gene BRAF.

I partecipanti sono stati arruolati in 20 centri in Francia (81), Belgio (7) e Italia (6) tra il febbraio 2016 e il luglio 2021. Nel corso dell'arruolamento, i pazienti sono stati selezionati dal board di oncologi locali e validati in modo indipendente da un comitato multidisciplinare di esperti. I soggetti assegnati al braccio sperimentale sono stati inseriti nella lista d'attesa per il trapianto con priorità per l'intervento entro 2 mesi dal completamento della chemioterapia. «Questi risultati sono stati ottenuti grazie a una rigorosa selezione dei pazienti e alla definizione delle priorità per l'assegnazione degli organi», ha specificato Adam.

Oltre all'endpoint primario, gli sperimentatori hanno valutato come endpoint secondari il tasso di OS a 3 anni, il tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 3 e a 5 anni e il tasso di recidiva a 3 e a 5 anni. Secondo il disegno dello studio, erano necessari 50 decessi, per una potenza del 90% con un livello alfa 2-sided dello 0,05.



© ASCO/NickAgro 2024





In totale, sono stati sottoposti al comitato di valutazione 157 pazienti, 63 dei quali non sono risultati eleggibili perché resecabili, in progressione di malattia, sottoposti a più di tre linee di chemioterapia o per altri motivi. I 94 rimanenti sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1 al braccio del trapianto di fegato o a quello della sola chemioterapia e alla fine sono stati inclusi nell'analisi rispettivamente 36 e 38 pazienti, in quanto 11 e 9 in ciascun braccio non rispettavano i criteri di inclusione del protocollo.

## Le caratteristiche dei pazienti

Al basale, solo una minoranza dei pazienti aveva un tumore primario destro (15% in entrambi i bracci) e la maggior parte aveva un punteggio di rischio clinico secondo Fong superiore a 2 (89% e 89%). Il numero mediano di noduli alla diagnosi era pari a 20 (IQR rispettivamente 14-25 e 12-25), il diametro massimo mediano del tumore era rispettivamente di 55 mm (IQR, 43-76) e 50 mm (IQR, 27-83). Infine, la maggior parte dei pazienti aveva una malattia sincrona (100% e 96%).

Dei 36 pazienti nel braccio sperimentale, il 72% ha mostrato una recidiva di malattia al fegato (1), ai polmoni (14), a livello dei linfonodi (3), in un altro sito (5) o in più siti (3). Di questi pazienti, 12 (46%) sono stati sottoposti a intervento chirurgico o ad ablazione, mentre 15 (42%) non avevano evidenza di malattia. Tra i 38 pazienti del braccio della sola chemioterapia, il 97% è andato incontro a una progressione della malattia e, dopo l'introduzione di nuovi regimi chemioterapici, solo un paziente non presentava evidenza di malattia.

Alla randomizzazione, i pazienti nel braccio in studio e in quello di controllo sono stati trattati con una mediana di 21 (IQR 18-29) e 17 (IQR 12-24) cicli di terapia, rispettivamente. In entrambi i bracci la resezione primaria è stata ritardata e il ritardo è stato rispettivamente di 16 mesi (IQR 12-26) e 13,5 mesi (IQR 9-19).

## Miglioramento significativo dei tassi di PFS aggiungendo il trapianto

Nella popolazione trattata secondo protocollo, i tassi di PFS a 3 e a 5 anni sono risultati rispettivamente del 33% e 20% nel braccio del trapianto rispetto al 4% e allo 0% nel braccio della sola chemioterapia (HR 0,34; IC al 95% 0,20-0,57; P < 0,0001).

Il tasso di PFS a 5 anni dopo l'intervento chirurgico di salvataggio, definito come il tempo trascorso dalla randomizzazione al fallimento del trattamento curativo della recidiva con chirurgia o ablazione, è stato del 36% (IC al 95% 21,9%-59,4%).

«Con questi dati, abbiamo visto che i pazienti sottoposti al trapianto per la presenza di metastasi epatiche del tumore coloretale hanno una sopravvivenza simile a quella dei pazienti trapiantati per le indicazioni riconosciute per il trapianto di fegato», ha concluso Adam.

### Silvana Giaretto

### Bibliografia

R. Adam, et al. Chemotherapy and liver transplantation versus chemotherapy alone in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases: a prospective multicentric randomized trial (TRANSMET). J Clin Oncol. 2024;42(suppl 16):3500. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.3500. [Leggi](#)



Dott. Filippo Pietrantonio

Tumore gastrico metastatico HER2-,  
switch a ramucirumab-paclitaxel migliora la sopravvivenza



**GUARDA IL VIDEO**



# MAMMELLA

Tumore al seno metastatico, trastuzumab deruxtecan cambia lo standard di cura: rischio di progressione o morte ridotto del 38% senza la chemio

Tumore al seno triplo negativo, -34% rischio di morte e -30% di metastasi grazie all'immunoterapia

Tumore al seno, gravidanza possibile nelle giovani donne dopo la malattia

 **Intervista** Prof.ssa Grazia Arpino

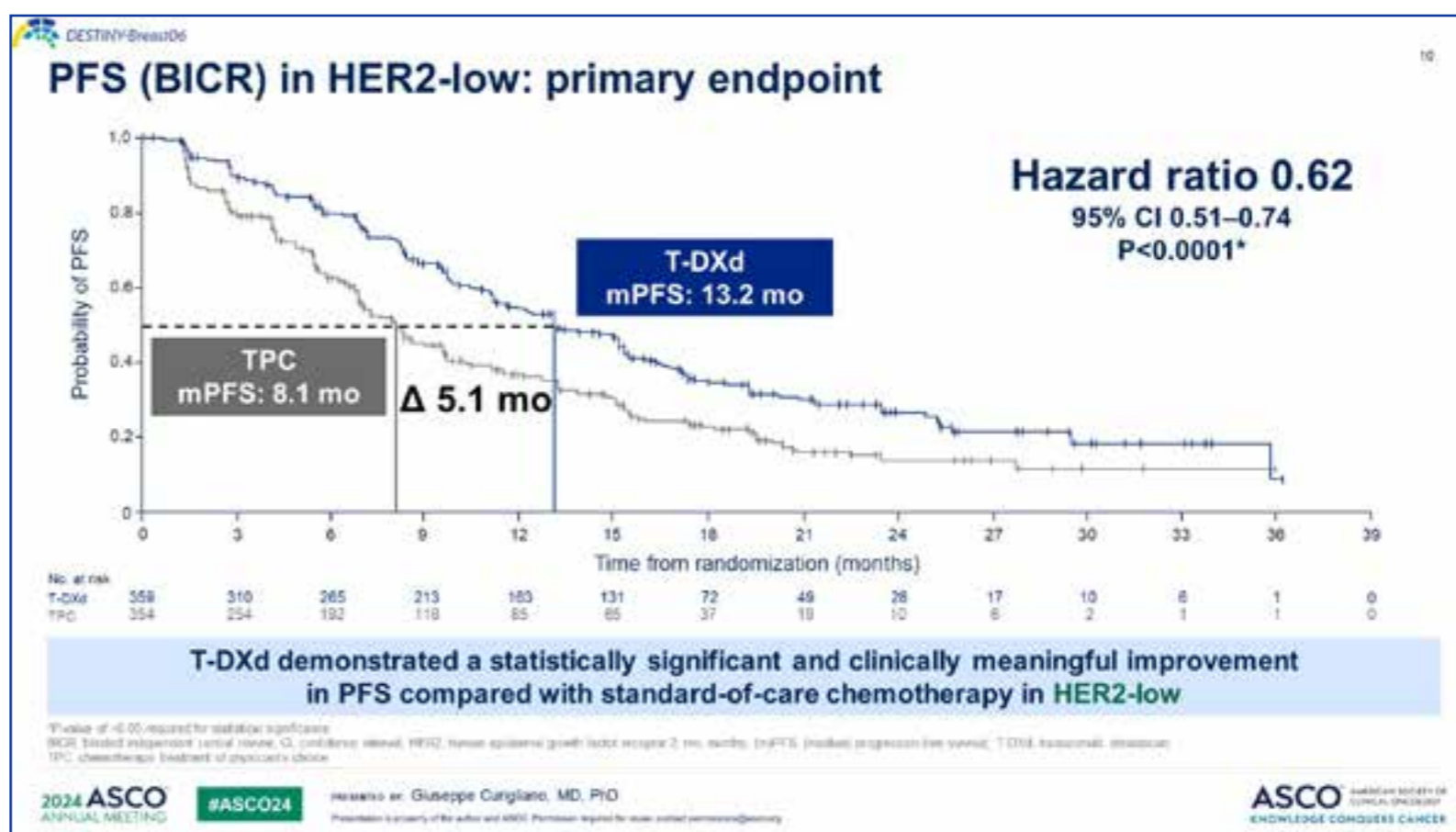
 **Pillole** Prof. Matteo Lambertini, Dott. Luca Arecco

# Tumore al seno metastatico, trastuzumab deruxtecan cambia lo standard di cura: rischio di progressione o morte ridotto del 38% senza la chemio

Un anticorpo monoclonale farmaco-coniugato (ADC), trastuzumab deruxtecan, può cambiare lo standard di cura in prima linea del tumore della mammella metastatico, evitando la chemioterapia dopo la terapia endocrina. Infatti, nei pazienti con carcinoma mammario metastatico con bassa espressione del recettore HER2 (HER2-low), il trattamento con trastuzumab deruxtecan (T-DXd) migliora in modo statisticamente significativo e clinicamente rilevante la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia e un beneficio consistente di PFS si osserva anche nei pazienti con bassissima espressione di HER2 (malattia HER2-ultralow). Lo dimostrano i dati dell'analisi primaria dello studio di fase 3 **DESTINY-Breast06** (NCT04494425), presentati in una sessione orale fra i *Late Breaking Abstracts* al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

In particolare, nei pazienti con tumore HER2-low trattati con trastuzumab deruxtecan (359) la PFS mediana è risultata

di 13,2 mesi rispetto a 8,1 mesi per quelli assegnati alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore (354), differenza che si traduce in una riduzione del 38% del rischio di progressione della malattia o di morte a favore del trattamento con l'ADC (HR 0,62; IC al 95% 0,51-0,74; P < 0,0001).





Nella popolazione Intention-To-Treat (ITT), che comprendeva sia i pazienti con malattia HER2-low sia quelli HER2-ultralow, la PFS mediana è risultata di 13,2 mesi nel braccio assegnato all'ADC (436 pazienti) rispetto a 8,1 mesi nel braccio assegnato alla chemioterapia (430 pazienti), con una riduzione del 37% del rischio di progressione o di morte per il trattamento con l'ADC (HR 0,63; IC al 95% 0,53-0,75 P < 0,0001). Nei pazienti con tumore HER2-ultralow trattati con trastuzumab derux-tecan (76) la PFS mediana è risultata di nuovo pari a 13,2 mesi rispetto a 8,3 mesi per quelli trattati con la chemioterapia (76), con una riduzione del 22% del rischio di progressione o di morte associata al trattamento con trastuzumab derux-tecan (HR 0,78; IC al 95% 0,50-1,21).

«L'impatto (di questi risultati, ndr) è sicuramente di grande interesse, specialmente se si considera che i casi HER2-low e -ultralow, messi assieme, costituiscono circa l'85% dei tumori ormonosensibili in precedenza ritenuti HER2-negativi. Pertanto, la maggior parte di questi pazienti potrà usufruire di

questa nuova opzione terapeutica, che in termini di efficacia è sicuramente superiore alla chemioterapia», ha dichiarato ai microfoni di Pharmastar **Michelino De Laurentiis**, Direttore del Dipartimento di Oncologia Senologica e Toraco-Polmonare dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione 'G. Pascale' di Napoli. «Una volta approvato dalle agenzie regolatorie sulla base dei risultati dello studio DESTINY-Breast06, trastuzumab derux-tecan rappresenterà un'opzione veramente importante di prima linea, specie per controllare quei tumori particolarmente aggressivi per i quali è necessario un trattamento a grande impatto per tenere a bada la malattia e per i quali finora avevamo qualche difficoltà».

«Nello studio DESTINY-Breast06 i pazienti con tumore della mammella metastatico con recettori ormonali positivi (HR+), HER2-low e HER2-ultralow, trattati con trastuzumab derux-tecan hanno vissuto più a lungo, senza progressione o peggioramento della malattia rispetto a quelli trattati con la chemioterapia standard. I risultati di DESTINY-Breast06 rappresentano un potenziale cambiamento nel modo di classificare e trattare il tumore del seno metastatico, poiché abbiamo la possibilità di utilizzare trastuzumab derux-tecan precocemente nel trattamento del tumore del seno metastatico HR+ e di impiegarlo in una nuova popolazione di pazienti con malattia metastatica, che precedentemente non ha potuto beneficiare di un farmaco mirato dopo la terapia endocrina», ha dichiarato in conferenza stampa l'autore che ha presentato i dati al congresso, **Giuseppe Curigliano**, dell'Università degli Studi di Milano e dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO), nonché membro del Direttivo Nazionale dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).

«Includendo anche la malattia HER2-ultralow, la percentuale di pazienti che potrebbero trarre beneficio da trastuzumab derux-tecan sarà vicina all'85% nel tumore al seno con recettori ormonali positivi e finora classificato come HER2-negativo»,



Prof. Michelino De Laurentiis

Cancro al seno HER2-low e ultralow, progressione ritardata con trastuzumab derux-tecan in prima linea

 **GUARDA IL VIDEO**





kg una volta ogni 3 settimane (braccio sperimentale) o la chemioterapia scelta dallo sperimentatore fra capecitabina (59,8%), nab-paclitaxel (24,4%) o paclitaxel (15,8%) (braccio di confronto).

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata da un comitato di revisori indipendenti in cieco in modo centralizzato (BICR) nella popolazione con tumore HER2-low, mentre gli endpoint secondari comprendevano la PFS nella popolazione ITT, la sopravvivenza globale (OS) nelle popolazioni con tumore HER2-low e ITT, la PFS valutata dagli sperimentatori nella popolazione con tumore HER2-low; il tasso di risposta obiettiva (ORR) nelle popolazioni con tumore HER2-low e ITT; la sicurezza e tollerabilità e gli outcome riferiti dai pazienti (PRO). Erano, invece, endpoint esplorativi, la PFS e l'OS nella popolazione con tumore HER2-ultralow.

## La popolazione studiata

Nella popolazione ITT, l'età mediana era di 58 anni (range: 28-87) nel braccio di trastuzumab deruxtecan e 57 anni (range: 32-83) nel braccio della chemioterapia. In entrambi i bracci la maggior parte dei pazienti (rispettivamente il 57,8% e 59,8%) aveva un performance status ECOG pari a 0. Per quanto riguarda l'espressione di HER2, i pazienti con IHC 0 erano rispettivamente il 17,4% e 17,7%, quelli con IHC 1+ il 54,8% e 54,4% e quelli con IHC 2+/ISH- il 26,8% e 27,4%. Inoltre, i pazienti che avevano una malattia positiva per il recettore degli estrogeni (ER+) e positiva per il recettore del progesterone (PR+) erano rispettivamente il 58% e 55,1%, quelli con malattia ER+/PR- il 38,3% e 42,1% e quelli con malattia ER-/PR+ lo 0,7% e 0,5%.

Il 29,4% dei partecipanti nel braccio di trastuzumab deruxtecan e il 32,6% nel braccio della chemioterapia aveva una resistenza primaria alla terapia endocrina al basale. Rispettivamente il 30,5% e il 30,7% dei pazienti aveva una malattia de novo al momento della diagnosi e al basale il 3% in entrambi i bracci aveva

una malattia esclusivamente ossea, l'86,2% e il 84,7% aveva una malattia viscerale e il 67,9% e 65,8% aveva metastasi epatiche.

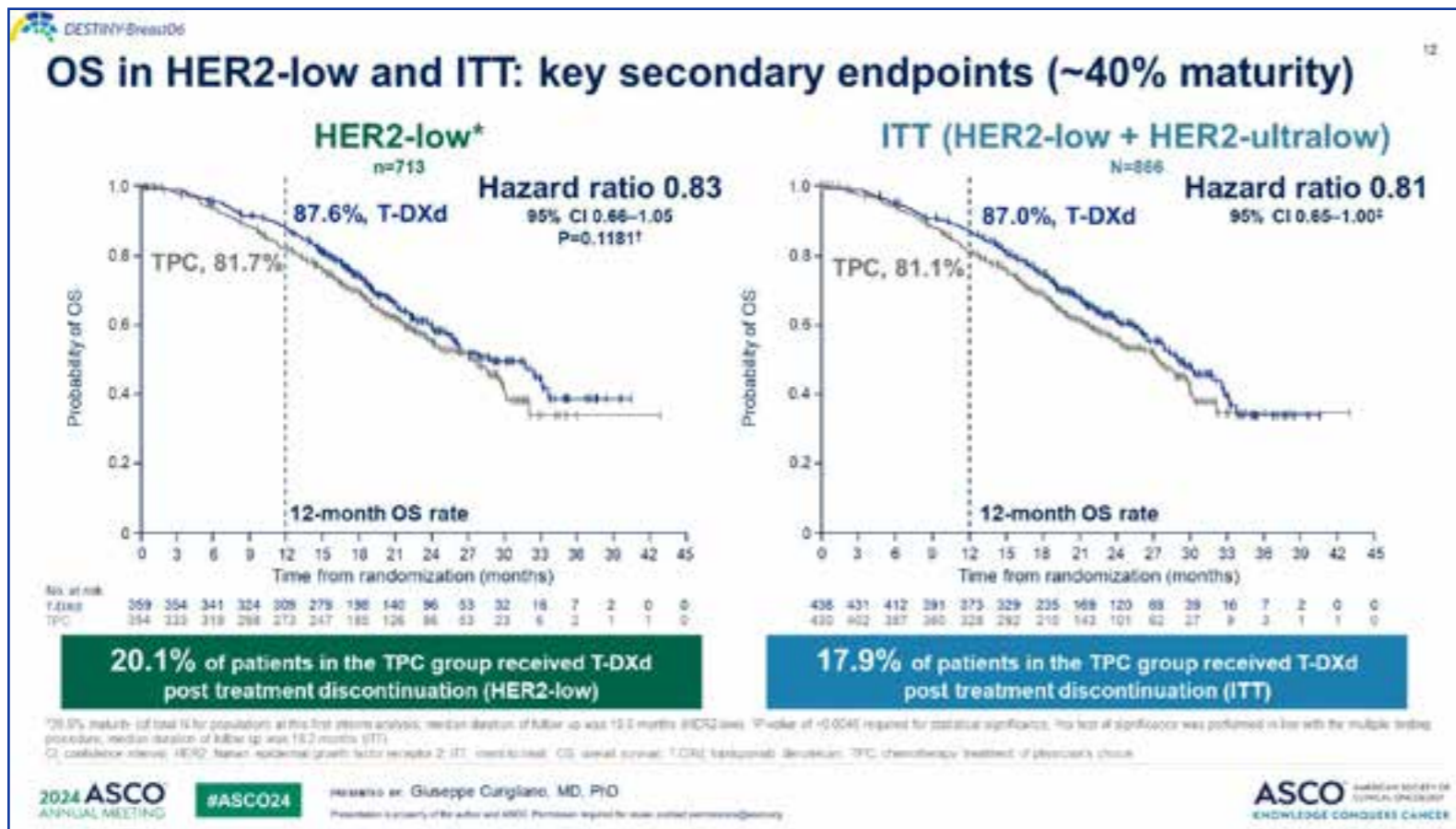
## Le terapie precedenti

Nella popolazione ITT, il numero mediano di linee di terapia endocrina eseguite dai pazienti nel contesto metastatico era pari a due in entrambi i bracci (range: 1-4 nel braccio sperimentale e 1-5 in quello di confronto). Nello specifico, rispettivamente il 14,9% e 19,2% dei pazienti aveva effettuato in precedenza una linea di terapia endocrina nel contesto metastatico, il 67,8% e 67,3% ne aveva effettuate due e il 17,2% e 13,6% ne aveva effettuate tre. In particolare, l'8,5% e il 9,3% dei pazienti aveva ricevuto una terapia endocrina di prima linea più un inibitore di CDK4/6 entro 6 mesi dall'arruolamento. Nel setting metastatico il 52,8% e il 51,9% era stato sottoposto in precedenza alla sola terapia endocrina, l'89% e il 89,5% alla terapia endocrina più un inibitore di CDK4/6 e il 32,8% e il 29,5% alla terapia endocrina più un'altra terapia mirata.

Nel setting adiuvante/neoadiuvante, rispettivamente il 63,1% e il 59,5% dei pazienti era stato sottoposto alla chemioterapia endocrina e il 52,3% e il 54,4% alla chemioterapia citotossica, comprendente un taxano nel 41,1% e 41,2% dei pazienti e un'antitribina nel 45,2% e 47,9%.

## Trend di OS favorevole per l'ADC, ma dati ancora immaturi

Al momento del cut-off dei dati (il 18 marzo 2024) e con un follow-up mediano di 18,2 mesi per la popolazione ITT, erano ancora in trattamento il 20,5% dei pazienti nel braccio di trastuzumab deruxtecan e il 7,2% nel braccio della chemioterapia. In entrambi i bracci, la causa principale di interruzione del trattamento è stata la progressione della malattia (57,1% e 70%), seguita dagli eventi avversi (4,4% e 9,4%).



Inoltre, un'analisi di sottogruppi della popolazione con tumore HER2-low ha mostrato che il beneficio di PFS fornito da trastuzumab deruxtecan è stato osservato in tutti i sottogruppi prespecificati.

## Miglioramento dei tassi di risposta con trastuzumab deruxtecan

Il trattamento con l'ADC ha anche migliorato i tassi di risposta, con un ORR che nella popolazione HER2-low è risultato del 56,5%, con un tasso di risposta completa del 2,5%, un tasso di risposta parziale del 54% e un tasso di stabilizzazione della malattia del 34,8% nei pazienti assegnati al trattamento con trastuzumab deruxtecan, a fronte di un ORR del 32,2%, con il 32,2% di risposte parziali e il 48% di stabilizzazioni della malattia per quelli sottoposti alla chemioterapia.

Al momento dell'analisi, i dati sull'OS erano maturi solo al 40%. La seconda analisi intermedia e finale dell'OS verrà eseguita con una maturità dei dati pari a circa al 56% per trastuzumab deruxtecan e 74% per la chemioterapia.

I dati dell'analisi primaria hanno mostrato un trend verso un'OS superiore con trastuzumab deruxtecan sia nella popolazione con tumore HER2-low (HR 0,83; IC al 95% 0,66-1,05; P = 0,1181) sia nella popolazione ITT (HR 0,81; IC al 95% 0,65-1,00). Nella popolazione HER2-low si sono riscontrati tassi di OS a 12 mesi dell'87,6% nei pazienti trattati con l'ADC contro 81,7% in quelli trattati con la chemioterapia, mentre nella popolazione ITT i tassi di OS a 12 mesi sono risultati rispettivamente dell'87% e 81,1%.

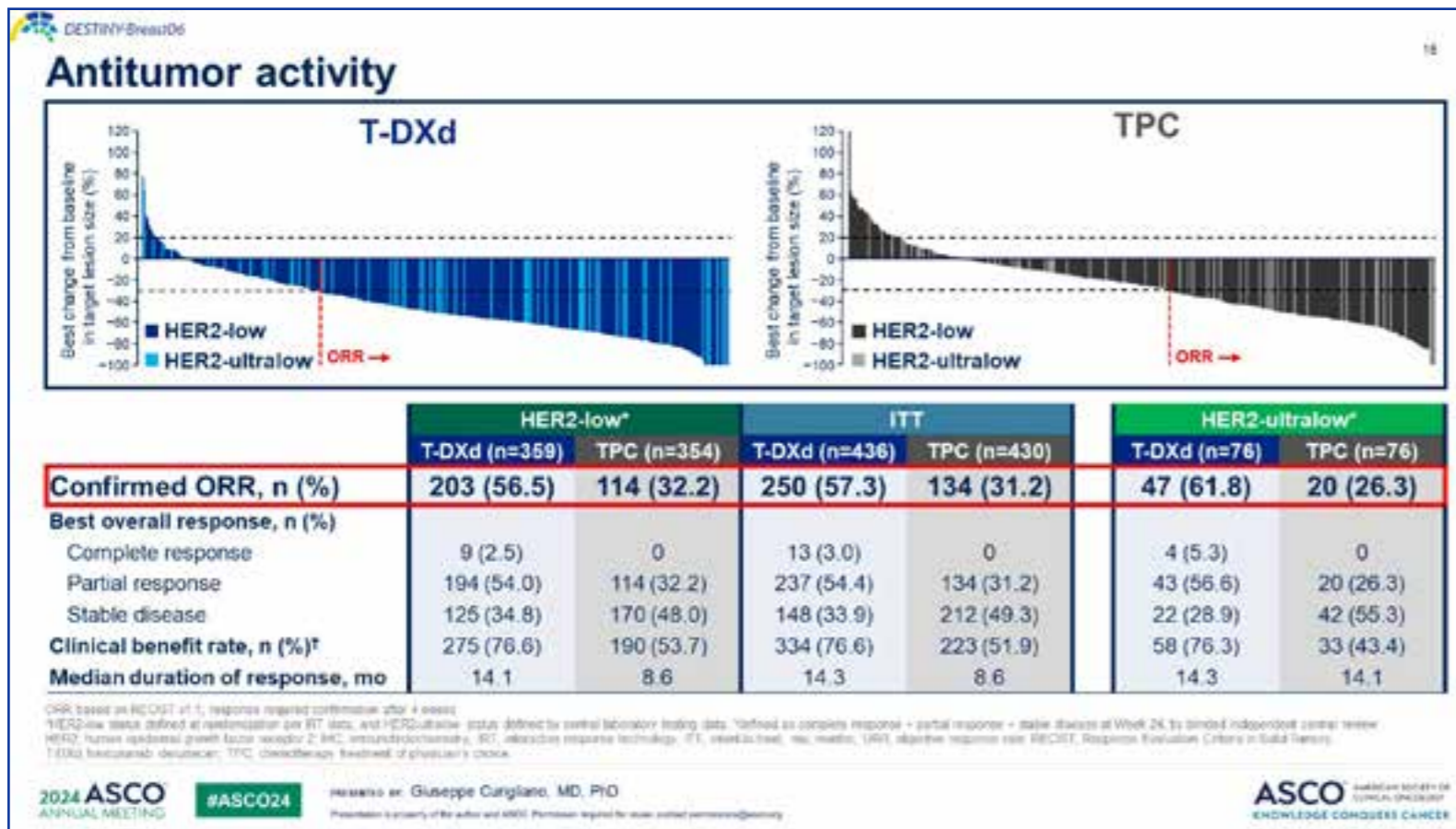
Un trend di OS a favore di trastuzumab deruxtecan è stato osservato anche nella popolazione con tumore HER2-ultralow (HR 0,75; IC al 95% 0,43-1,29), con tassi di OS a 12 mesi rispettivamente dell'84% per l'ADC e 78,7% per la chemioterapia.

Il tasso di beneficio clinico (CBR) è risultato rispettivamente del 76,6% contro 53,7% e la durata della risposta (DOR) mediana rispettivamente di 14,1 mesi contro 8,6 mesi.

Nella popolazione ITT, l'ORR è risultato del 57,3%, con un tasso di risposta completa del 3%, un tasso di risposta parziale del 54,4% e un tasso di stabilizzazione della malattia del 33,9% nel braccio trattato con trastuzumab deruxtecan, rispetto a un ORR del 31,2%, con il 31,2% di risposte parziali e il 49,3% di stabilizzazioni della malattia per quelli sottoposti alla chemioterapia. Il CBR è risultato rispettivamente del 76,6% contro 51,9% e la DOR mediana rispettivamente di 14,3 mesi contro 8,6 mesi.

Per i pazienti con malattia HER2-ultralow, l'ORR è risultato del 61,8%, con tassi di risposta completa, risposta parziale e stabilizzazione della malattia rispettivamente del 5,3%, 56,6%





L'incidenza dei TEAE che hanno richiesto un'interruzione del trattamento è risultata del 14,3% nel braccio di trastuzumab deruxtecan e 9,4% nel braccio della chemioterapia, mentre quella dei TEAE che hanno richiesto la sospensione delle somministrazioni è risultata rispettivamente del 48,4% e 38,4% e quella dei TEAE per cui è stato necessario ridurre la dose rispettivamente del 24,7% e 38,6%. I TEAE sono risultati fatali rispettivamente nel 2,5% e 1,4% dei pazienti.

La durata mediana del trattamento è stata di 11 mesi (range: 0,4-39,6) con l'ADC e 5,6 mesi (range: 0,1-35,9) con la chemioterapia. Il TEAE più comune associato all'interruzione del trattamento è stato la polmonite (5,3%) con trastuzumab deruxtecan e la neuropatia sensoriale periferica (1,4%) con la chemioterapia, mentre fra i TEAE che hanno richiesto una riduzione del dosaggio più comuni figurano la nausea (4,4%) per l'ADC e l'eritrodimesesia palmo-plantare (PPE, 16,5%) per la chemioterapia.

e 28,9% con trastuzumab deruxtecan e del 26,3% %, con tassi di risposta completa, risposta parziale e stabilizzazione della malattia rispettivamente dello 0%, 26,3% e 55,3% con la chemioterapia. Im questo gruppo di pazienti, il CBR è risultato rispettivamente del 76,3% contro 43,4% e la DOR mediana rispettivamente di 14,3 mesi e 14,1 mesi.

## Sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza, eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) di qualsiasi grado si sono verificati nel 98,8% dei pazienti trattati con l'ADC (434) e nel 95,2% dei pazienti trattati con la chemioterapia (417). TEAE correlati al trattamento (TR-TEAE) sono stati segnalati nel 96,1% dei pazienti del braccio sperimentale e nell'89,4% di quelli del braccio di confronto. L'incidenza dei TR-TEAE di grado 3 o superiore è risultata rispettivamente del 40,6% contro 31,4% e quella dei TEAE gravi rispettivamente del 20,3% contro 16,1%.

I TR-TEAE di qualsiasi grado riportati in almeno il 20% dei pazienti in entrambi i bracci sono stati nausea (65,9% e 23,5%), affaticamento (46,8% e 34,3%), alopecia (45,4% e 19,4%), neutropenia (37,6% e 27,6%), aumento delle aminotransaminasi (29,3% e 11,0%), anemia (28,1% e 19,4%), vomito (27,2% e 9,4%), diarrea (23,7% e 22,5%), diminuzione dell'appetito (23,5% e 9,4%), leucopenia (23,3% e 14,6%) e PPE (0,5% e 32,4%).

## Nessun caso di scompenso cardiaco con T-DXd

Per quanto riguarda la malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite di qualsiasi grado, un evento avverso di particola-



re interesse, si è riscontrata nell'11,3% dei pazienti trattati con l'ADC (di grado 1, 1,6%; di grado 2, 8,3%; di grado 3, 0,7%; di grado 5, 0,7%), mentre nel braccio della chemioterapia è stato segnalato solo un caso di ILD/polmonite (di grado 2).

Sul fronte degli effetti avversi di tipo cardiovascolare, una riduzione di qualsiasi grado della frazione di eiezione ventricolare sinistra (altro evento avverso di particolare interesse) è stata segnalata nell'8,1% dei pazienti nel braccio sperimentale (di grado 1, 0,2%; di grado 2, 7,1%; di grado 3 0,7%) e nel 2,9% dei pazienti nel braccio della chemioterapia (di grado 1, 0%; di grado 2 2,6%; di grado 3 0,2%). Invece, non sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca in nessun paziente nel braccio trattato con trastuzumab deruxtecan, mentre nel braccio della chemioterapia lo 0,7% dei pazienti ha manifestato un'insufficienza cardiaca di qualsiasi grado (0,2% di grado da 2 a 4).

## Prospettive future

«Lo studio DESTINY-Breast06 consentirà di espandere gli orizzonti della cura a pazienti precedentemente esclusi dai benefici delle terapie dirette contro HER2», ha concluso Curigliano.

Il Professore ha osservato che in futuro sarà necessaria la validazione clinica della diagnostica e dei cut-off per definire la malattia HER2-ultralow.

Gli autori, ha aggiunto, condurranno prossimamente anche ulteriori analisi sui sottogruppi dello studio DESTINY-Breast06, analisi sui biomarcatori e traslazionali, nonché un'analisi sui Patient Reported Outcomes (PRO).

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

G. Curigliano, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl 17):LBA1000. doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA1000. [Leggi](#)



© ASCO/Scott Morgan 2024



# Tumore al seno triplo negativo, -34% rischio di morte e -30% di metastasi grazie all'immunoterapia

Dal congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, arrivano nuove e importanti evidenze scientifiche sull'utilizzo dell'immunoterapia nel tumore della mammella. Un anticorpo monoclonale, avelumab, somministrato dopo l'intervento chirurgico come trattamento adiuvante, ha dimostrato di ridurre del 34% il rischio di morte in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo precoce, ad alto rischio di malattia metastatica.

La terapia con avelumab, inoltre, ha diminuito del 30% il rischio di sviluppare di metastasi a distanza (polmone-fegato-cervello). Sono questi i due principali dati emersi dallo studio **A-BRAVE**, presentato di recente durante il meeting della società scientifica statunitense.

## Lo studio A-BRAVE

Lo studio A-BRAVE è un trial accademico indipendente e internazionale, coordinato dall'Università di Padova. È il primo in assoluto a livello mondiale ad aver preso in considerazione l'immunoterapia, dopo il ricorso alla chemioterapia neoadiuvante. Lo studio ha visto la partecipazione di 60 centri oncologici italiani (tra cui l'Istituto Oncologico Veneto di Padova), più altre sei strutture sanitarie del Regno Unito.

In totale sono state coinvolte 477 pazienti. «Il carcinoma mammario triplo negativo rappresenta il 15% del totale delle diagno-

si e si registrano in Italia 8300 nuovi casi l'anno», ha affermato **Pier Franco Conte**, professore ordinario all'Università di Padova, Direttore Scientifico dell'IRCCS San Camillo di Venezia e coordinatore dello studio A-BRAVE. «Le donne che abbiamo reclutato presentavano un tumore precoce ad alto rischio e oltre l'80% di loro aveva un residuo di malattia dopo un primo trattamento di chemioterapia neoadiuvante. Abbiamo perciò valutato l'utilizzo del farmaco avelumab come terapia adiuvante, utilizzata cioè dopo l'intervento chirurgico. Le pazienti sono state divise in due gruppi omogenei e le prime hanno se-



Prof. Pierfranco Conte

Tumore al seno triplo negativo, con un anno di avelumab adiuvante rischio di morte ridotto del 34%

 **GUARDA IL VIDEO**

guito per un anno la terapia con avelumab, somministrata per via endovenosa ogni 15 giorni. Per le seconde invece abbiamo solo svolto dei controlli periodici di follow up. Sono stati ottenuti buoni risultati, in particolare la sopravvivenza globale a 3 anni è stata maggiore dell'8,5% nel gruppo delle donne trattate, rispetto a quelle del gruppo di controllo. La nuova terapia è poi risultata generalmente ben tollerata. Sono state, infatti, riscontrate poche tossicità e in oltre il 70% dei casi il trattamento è stato concluso senza nessun problema».

«Lo studio A-BRAVE è la nuova dimostrazione di come stiamo ampliando l'armamentario terapeutico contro il tumore più diffuso in Italia e in molti altri Paesi Occidentali», ha concluso Conte. «L'immunoterapia si conferma una nuova ed estremamente interessante prospettiva, anche per la gestione dei casi più gravi di carcinoma mammario. È già stato approvato un altro farmaco immunoterapico sia come terapia neoadiuvante che in post-neoadiuvante. Attendiamo nuove ricerche cliniche per valutare le ulteriori potenzialità dell'anticorpo monoclonale».

### Bibliografia

Pier Franco Conte, et al. A-BRAVE trial: A phase III randomized trial with avelumab in early triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy or at high risk after primary surgery and adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA500); doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA500. [Leggi](#)



© ASCO/Scott Morgan 2024





# Tumore al seno, gravidanza possibile nelle giovani donne dopo la malattia

La possibilità di concepire e dare alla luce un figlio è una realtà per la maggior parte delle pazienti giovani con diagnosi di tumore al seno in stadio da I a III, stando ai risultati di uno studio di coorte presentato al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago.

«Gli studi attuali che ci consentono di comprendere l'impatto del trattamento del cancro al seno sulla gravidanza e sui tassi di natalità sono piuttosto limitate», ha dichiarato **Kimia Sorouri** del Dana-Farber Cancer Institute, di Boston. «Questo è il primo studio prospettico con più di 10 anni di follow-up a riportare gli esiti di fertilità nelle giovani sopravvissute al tumore al seno che hanno tentato una gravidanza».

«Molte giovani donne a cui viene diagnosticato un tumore al seno sono interessate a una maternità futura», ha aggiunto l'autrice. «Tuttavia, molti trattamenti contro i tumori possono compromettere la fertilità e la capacità delle pazienti di portare a termine una gravidanza».

## Lo studio

I ricercatori del trial multicentrico, a cui per l'Italia ha partecipato l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, hanno analizzato i dati dello studio prospettico **Young Women's Breast Cancer Study** (NCT01468246). Le informazioni sulla gravidanza sono state raccolte mediante questionari nelle 1213 pazienti di età pari o inferiore a 40 anni che hanno ricevuto una diagnosi di tumore al seno di stadio da 0 a 3 tra il 2006 e il 2016. Sono state escluse dallo studio le pazienti

con malattia metastatica o che avevano subito l'asportazione dell'utero o delle ovaie.

A un follow-up mediano di oltre 11 anni, tra tutte le partecipanti, 197 hanno riferito di aver cercato una gravidanza. In questo gruppo, quasi tre quarti (73%) sono rimaste incinte almeno una volta e il 90% di queste ha riferito di aver avuto almeno una gravidanza portata a termine, con il parto di un neonato vivo. Secondo i dati, tra le 197 donne che hanno avuto una gravidanza, l'età mediana alla diagnosi di tumore al seno era di 32 anni e 48 mesi era il tempo mediano trascorso fra la diagnosi e la prima gravidanza.

Delle pazienti che hanno tentato il concepimento dopo la diagnosi, poco più della metà (51%) ha dichiarato di avere una posizione economica agiata e il 72% ha riferito di non aver mai partorito un figlio vivo prima della malattia. Più di un quarto delle donne (28%) è stato sottoposto a misure per preservare la fertilità, tramite crioconservazione di embrioni e/o ovuli. Inoltre, il 15% presentava un'anamnesi di infertilità prima della diagnosi di tumore al seno. Per quanto riguarda la storia della malattia e del trattamento delle pazienti giunte al concepimento, il 76% aveva una malattia positiva per i recettori ormonali, il 25% una malattia HER2-positiva e il 17% un tumore al seno triplo negativo.

Il 68% delle pazienti è stato sottoposto alla chemioterapia, il 57% alla terapia endocrina e il 58% alla radioterapia. Inoltre, il 38% delle partecipanti ha subito una lumpectomia (rimozione solo della massa tumorale con margini adeguati, intervento ancora più conservativo rispetto alla quadrantectomia), il 22%

una mastectomia unilaterale (asportazione chirurgica di una mammella) e il 41% una mastectomia bilaterale (asportazione chirurgica di entrambe le mammelle).

## Fattori associati alla gravidanza

I dati hanno mostrato che i fattori associati a una maggiore probabilità di successo del concepimento includono: un'età inferiore al momento della diagnosi, condizioni economiche sufficientemente agiate (definite dall'aver ancora denaro sufficiente per 'comprare cose speciali dopo aver pagato le bollette'), e l'adozione di misure di conservazione della fertilità. «Mentre il fatto di essersi sottoposte alla metodi di preservazione della fertilità al momento della diagnosi, prima di ricevere il trattamento del tumore, è risultato predittivo di portare a termine la gravidanza, dando alla luce un neonato vivo, gli altri fattori esaminati relativi al tumore e al trattamento non sono risultati associati a nessuno dei due risultati», ha detto la Sorouri.

I ricercatori hanno anche osservato che i fattori quali una storia di infertilità, precedenti nascite, caratteristiche del tumore al seno, tipo di trattamento ricevuto, presenza o meno di mutazioni germinali dei geni di BRCA 1/2 e razza o etnia, non

sembrano avere un impatto sulla possibilità di concepire o di partorire un neonato vivo.

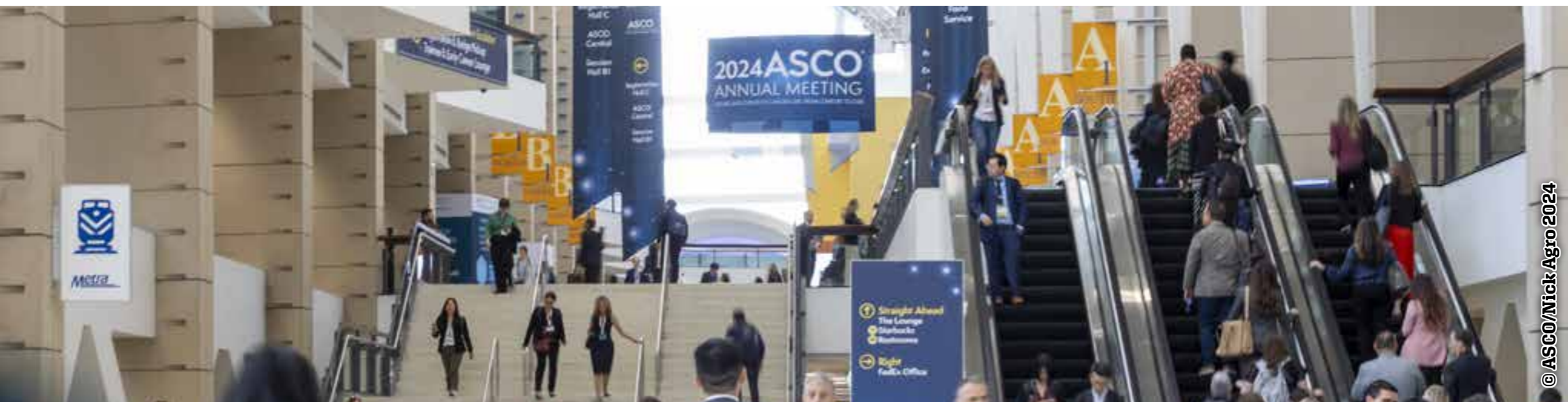
«Ciò suggerisce che in questa coorte di pazienti, che ai nostri giorni hanno una maggiore consapevolezza della fertilità, l'accesso alla preservazione della fertilità può essere di aiuto nel mitigare una parte dei danni della chemioterapia e di altri agenti», ha dichiarato Sorouri.

«I nostri risultati possono essere utilizzati nel counseling per le giovani pazienti e le sopravvissute al tumore al seno, e sottolineano la necessità di rendere accessibili i servizi di conservazione della fertilità per questa popolazione», ha concluso l'autrice.

**Silvana Giaretto**

## Bibliografia

K. Sorouri, et al. Fertility among young breast cancer survivors attempting pregnancy: A prospective, multicentre cohort study. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 1518); doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.1518. [Leggi](#)







**Prof.ssa Grazia Arpino**

Cancro al seno HER2+ metastatico, trastuzumab deruxtecan conferma vantaggio anche a lungo termine

 **GUARDA IL VIDEO**



**Prof. Matteo Lambertini**

Tumore al seno, sapere se si hanno mutazioni di BRCA già prima della diagnosi migliora la prognosi

 **GUARDA IL VIDEO**



**Dott. Luca Arecco**

Tumore al seno iniziale BRCA-mutato, recettori ormonali positivi non sembrano migliorare la prognosi

 **GUARDA IL VIDEO**

# TUMORI GENITOURINARI

Carcinoma uroteliale avanzato, con enfortumab vedotin più pembrolizumab in prima linea migliora la sopravvivenza senza impattare sulla qualità di vita

Carcinoma prostatico avanzato ormonosensibile, interrompere enzalutamide non compromette la qualità di vita





# Carcinoma uroteliale avanzato, con enfortumab vedotin più pembrolizumab in prima linea migliora la sopravvivenza senza impattare sulla qualità di vita

Nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, un trattamento di prima linea con la combinazione dell'immunocongiugato (ADC) enfortumab vedotin e l'anti-PD1 pembrolizumab migliora in modo significativo sia la sopravvivenza globale (OS) sia la sopravvivenza libera da progressione (PFS) senza impattare negativamente sulla qualità di vita (QoL), il dolore o il funzionamento dei pazienti stessi. Lo dimostrano i dati dello studio di fase 3 **EV-302** relativi agli outcome riferiti dai pazienti (PRO) presentati di recente all'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

«Sappiamo che i pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato e metastatico hanno una prognosi sfavorevole, con una sopravvivenza stimata a 5 anni inferiore all'8% a livello globale, e hanno un elevato carico di sintomi e dolore che incide sulla loro qualità di vita e sul loro funzionamento», ha spiegato durante la sua presentazione **Shilpa Gupta**, direttrice del Genitourinary Medical Oncology presso il Taussig Cancer Institute e co-leader del Genitourinary Oncology Program presso la Cleveland Clinic di Cleveland (Ohio). «Qui abbiamo riportato i dati relativi ai PRO dello studio EV-302, compresi gli impatti sulla qualità della vita, sul funzionamento del paziente e sui sintomi della malattia. I dati sui PRO qui presentati integrano i dati clinici pubblicati sull'efficacia e sulla sicurezza,

aggiungono la voce del paziente e supportano l'uso di enfortumab vedotin più pembrolizumab per i pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato/metastatico».

«In Italia, la combinazione dei due farmaci non è ancora registrata e rimborsata dal nostro Servizio sanitario nazionale. Siamo convinti che (quando sarà disponibile, ndr), sarà un cambiamento epocale nel trattamento di pazienti affetti



Dott. Giuseppe Fornarini

Tumore uroteliale, con enfortumab vedotin e pembrolizumab nessun impatto su dolore e qualità di vita

 **GUARDA IL VIDEO**

da tumore uroteliale metastatica, sia vescicale sia delle alte vie escrettrici. Aspettiamo questa combinazione, perché erano circa 15 anni che si attendeva un trattamento che potesse impattare in modo significativo sulla sopravvivenza e sulla sopravvivenza libera da progressione, ma soprattutto si tratta di un trattamento che non impatta sulla qualità di vita dei pazienti», ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar **Giuseppe Fornarini**, Coordinatore DMT Neoplasie urologiche dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

«L'altro elemento importante è la possibilità di trattare con questa combinazione anche i pazienti che non erano candidabili al trattamento con cisplatino, ma potevano ricevere solo carboplatino. Quindi, il gruppo di pazienti che potrà beneficiare di questa combinazione sarà molto ampio. Ci sono ancora quesiti aperti, soprattutto riguardo alla durata del trattamento, alla compliance e al buon controllo degli effetti collaterali, ma nel momento stesso in cui la combinazione sarà registrata credo che l'esperienza sarà il miglior aiuto per poter gestire al meglio i malati (sottoposti a questo trattamento, ndr) e per poter offrire loro un vantaggio di sopravvivenza e quindi cambiare davvero la storia naturale della loro malattia», ha aggiunto l'esperto italiano.

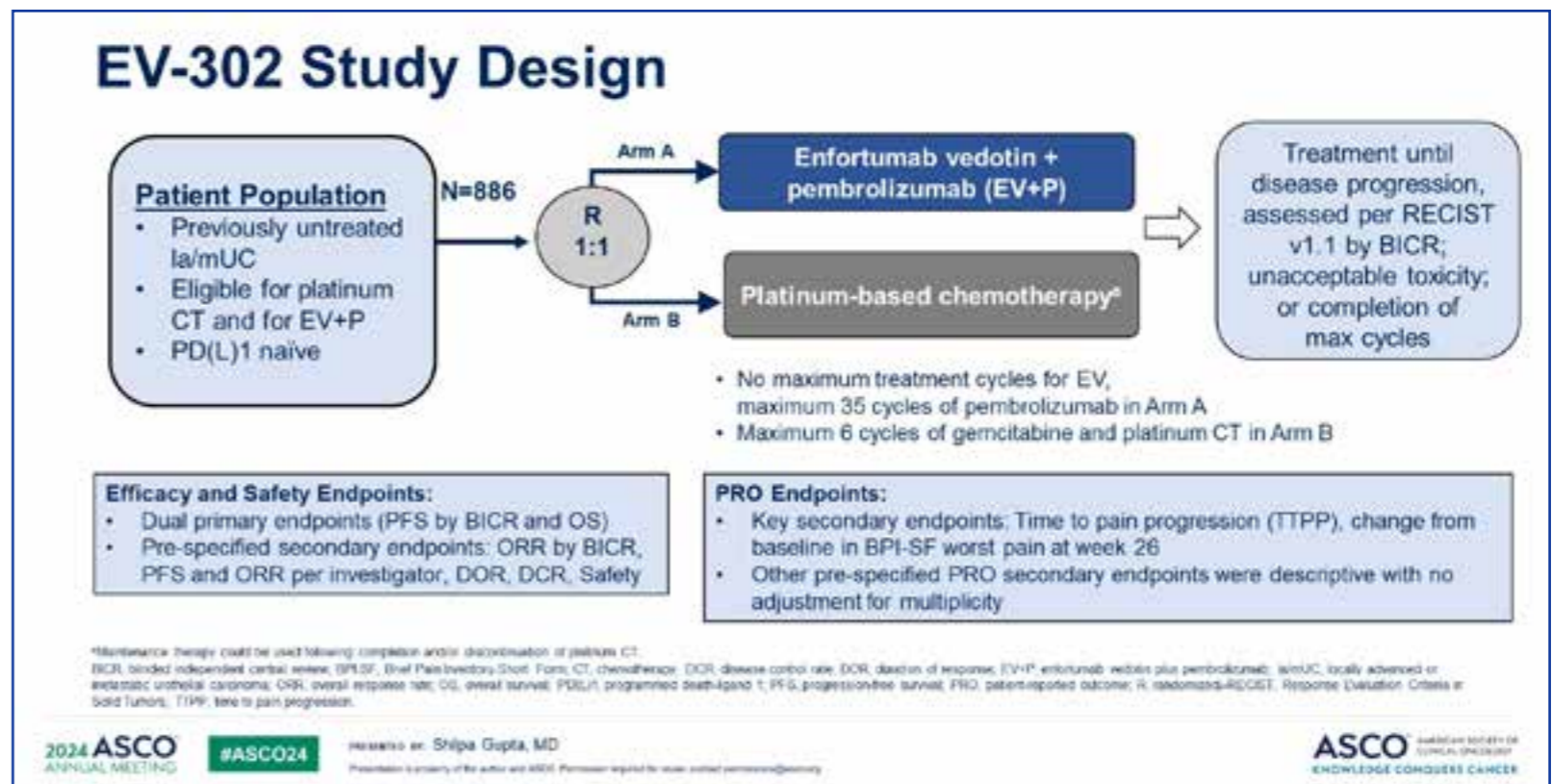
## Lo studio EV-302

Lo studio EV-302(NCT04223856) è un trial multicentrico internazionale che ha arruolato 886 pazienti affetti da carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, assegnati in modo casuale secondo un rapporto 1:1 al trattamento con enfortumab vedotin più pembrolizumab oppure la chemioterapia a base di plati-

no. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia, al manifestarsi di una tossicità inaccettabile o al completamento del numero massimo di cicli. Nel braccio trattato con la combinazione non vi era un numero massimo di cicli di enfortumab vedotin, mentre per pembrolizumab i pazienti sono stati trattati con un massimo di 35 cicli. Nel braccio della chemioterapia, i pazienti hanno effettuato un numero massimo di 6 cicli di chemioterapia con gemcitabina e platino.

I questionari relativi ai PRO sono stati compilati una volta alla settimana per un massimo di 12 settimane, equivalenti a circa 4 cicli, e poi ogni 3 settimane dopo la fine del trattamento durante la progressione della malattia e il follow-up della sopravvivenza.

Gli endpoint primari dello studio erano la PFS valutata mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR) e l'OS, mentre gli endpoint secondari chiave includevano il tempo alla progressione del dolore (TTPP) e la variazione rispetto al basale del





dolore peggiore misurato mediante il questionario BPI-SF alla settimana 26. Un gruppo sul quale i ricercatori hanno focalizzato l'attenzione nella valutazione dei PRO era rappresentato dai pazienti che al basale presentavano dolore moderato o severo.

## **Miglioramento della sopravvivenza con enfortumab vedotin più pembrolizumab**

I dati precedentemente riportati dallo studio EV-302, pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, hanno mostrato che il trattamento di prima linea con la combinazione di enfortumab vedotin e pembrolizumab ha quasi raddoppiato la PFS e l'OS rispetto alla chemioterapia nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico.

In particolare, la PFS mediana è risultata di 12,5 mesi nel braccio trattato con enfortumab vedotin più pembrolizumab contro 6,3 mesi nel braccio della chemioterapia, una differenza che si traduce in una riduzione del 55% del rischio di progressione o morte a favore del trattamento sperimentale (HR 0,45; IC al 95% 0,38-0,54; P < 0,001).

L'OS mediana è risultata di 31,5 mesi nel braccio assegnato alla combinazione con enfortumab vedotin più pembrolizumab rispetto a 16,1 mesi nel braccio della chemioterapia, con una riduzione del 53% del rischio di morte a favore del trattamento sperimentale (HR 0,47; IC al 95%, 0,38-0,58; P < 0,00001).

## **Miglioramento del dolore superiore con enfortumab più pembrolizumab**

Nel complesso, al basale i punteggi relativi alla QoL e al dolore erano bilanciati tra i due bracci. Il trattamento con la combinazione ha dimostrato di non impattare negativamente né sulla QoL, né sul dolore, né sul funzionamento dei pazienti.

In precedenza erano stati già riportati i dati relativi al TTPP, con una mediana di 14,2 mesi (6,6-non raggiunto) nel braccio enfortumab vedotin più pembrolizumab e 10 mesi (5,9-non raggiunto) nel braccio della chemioterapia, senza alcuna differenza statisticamente significativa tra i due bracci (HR 0,92; IC al 95%, 0,72-1,2; P = 0,48).



© ASCO/Phil McCarten 2024





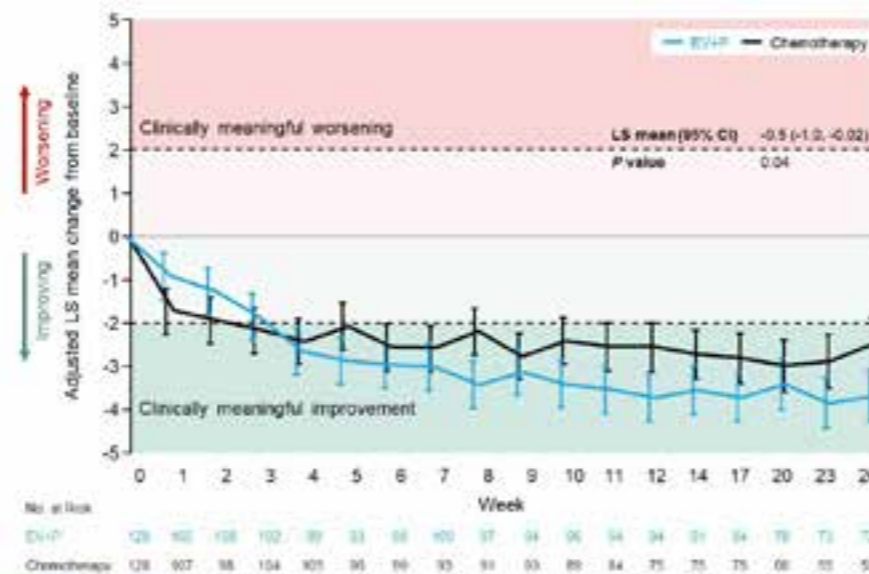
## Change in Worst Pain (BPI-SF) in Patients With Moderate/Severe Pain at Baseline

"Please rate your pain from 0 (no pain) to 10 (pain as bad as you can imagine) that best describes your pain at its worst in the last 24 hours."

- Approximately one-third of patients had moderate to severe pain at baseline.
- Patients in both EV+P and CT treatment arms had clinically meaningful improvements in worst pain.
  - A 2-point change was considered clinically meaningful.<sup>1</sup>
- Greater improvements in pain were observed in the EV+P arm.

<sup>1</sup> Doolittle, J Pain 2008;9:105-121.

BPI-SF, Best Pain Interim Short Form; CT, chemotherapy; EV+P, enfortumab vedotin plus pembrolizumab; LS, least squares.



to al basale dei punteggi del questionario EORTC sulla qualità della vita (EORTC QLQ-C30), che misura lo stato di salute globale (GHS) e la QoL.

I pazienti nel braccio enfortumab vedotin più pembrolizumab hanno dimostrato un peggioramento transitorio del punteggio del GHS/QoL alla settimana 3, con un ritorno al basale alla settimana 4., mentre i pazienti nel braccio della chemioterapia hanno mostrato un peggioramento del punteggio relativo a GHS/QoL più prolungato, dalla settimana 1 alla settimana 17, con un ritorno al basale più tardivo, a partire dalla settimana 20. Nel complesso, il tempo mediano al peggioramento confermato è stato di 5,9 mesi nel braccio enfortumab vedotin più pembrolizumab rispetto a 3,2 mesi nel braccio chemioterapia (HR, 0,98; IC al 95%, 0,79-1,2).

Inoltre, le nuove analisi presentate a Chicago mostrano che i pazienti nel braccio enfortumab vedotin più pembrolizumab hanno ottenuto miglioramenti superiori nel dolore peggiore secondo il punteggio del BPI-SF rispetto a quelli del braccio di confronto. Tuttavia, nessuno dei due bracci ha raggiunto le soglie predefinite per considerare il miglioramento clinicamente significativo.

Tra i pazienti che al basale presentavano un dolore moderato/grave (quasi un terzo del campione) è stato osservato un miglioramento clinicamente significativo dei punteggi del BPI-SF relativi al dolore peggiore in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia il miglioramento è risultato superiore nel braccio trattato con enfortumab vedotin più pembrolizumab.

### Nessun impatto negativo della combinazione sulla qualità di vita

La Gupta e i colleghi hanno anche valutato le variazioni rispet-

to al basale dei punteggi del questionario EORTC sulla qualità della vita (EORTC QLQ-C30), che misura lo stato di salute globale (GHS) e la QoL.

Nel sottogruppo con dolore moderato/grave al basale, i pazienti nel braccio enfortumab vedotin più pembrolizumab hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo della GHS/QoL rispetto a quelli del braccio della chemioterapia.

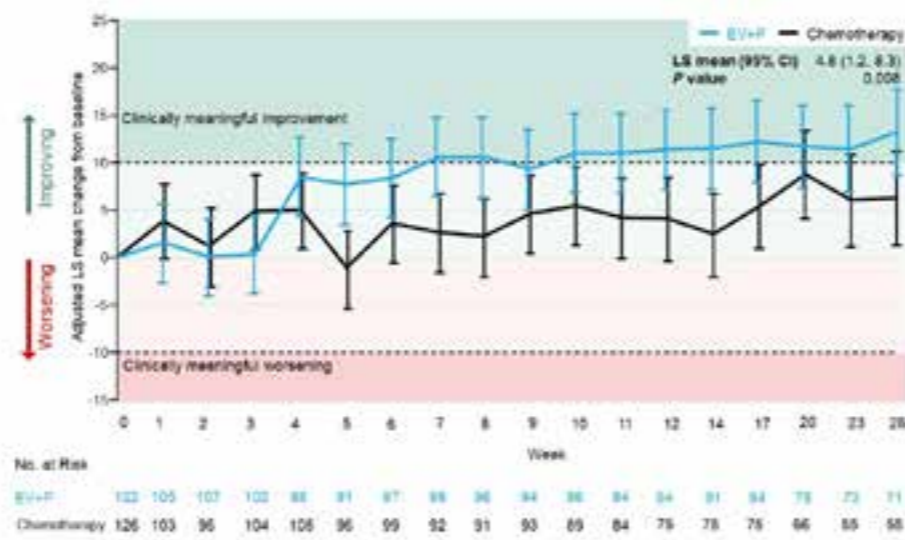
Nel braccio sperimentale, sia i pazienti eleggibili al cisplatino sia quelli non eleggibili al cisplatino hanno mostrato un peggioramento transitorio del punteggio relativo a GHS/QoL durante la settimana 3, con un ritorno al basale alla settimana 4; tuttavia, enfortumab vedotin più pembrolizumab ha mostrato di fornire prestazioni migliori nei pazienti eleggibili al cisplatino rispetto a quelli trattati con la chemioterapia.



## Change in EORTC QLQ-C30 GHS/QoL Score in Patients with Moderate/Severe Pain at Baseline

"How would you rate your overall health during the past week?"  
 "How would you rate your overall quality of life during the past week?"

- Patients in the EV+P arm with moderate to severe pain at baseline showed a clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 GHS/QoL.
  - A 10-point change was considered clinically meaningful.<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Guddis, *Eur J Cancer* 2012;48:1713-1721  
 EV+P, enfortumab vedotin plus pembrolizumab; GHS, global health status; LS, least squares; QoL, quality of life.

2024 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO24

Presented by Shipra Gupta, MD

Permission is granted by the author and ASCO. Permission required for other content permission@asco.org

ASCO PUBLISHED MONTHLY BY AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Per quanto riguarda la valutazione della sicurezza, i dati sono risultati coerenti con quelli degli studi precedenti su enfortumab vedotin e pembrolizumab e hanno confermato che la combinazione ha un profilo di sicurezza e tollerabilità generalmente gestibile.

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

S. Gupta, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized, phase 3 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) versus platinum-based chemotherapy (PBC) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 4502); doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.4502. [Leggi](#)

Inoltre, i pazienti del braccio assegnato al trattamento con enfortumab vedotin più pembrolizumab hanno mostrato un miglioramento del funzionamento in tutti i domini funzionali del questionario EORTC QLQ-C30 rispetto a quelli del braccio della chemioterapia, valutato mediante la variazione dei punteggi dal basale alla settimana 26.

## Compliance alle valutazioni dei PRO più prolungata con la combinazione

Nel complesso, il tasso di compliance dei pazienti alle valutazioni dei PRO è rimasto superiore al 70% più a lungo nel braccio della combinazione rispetto al braccio di confronto: fino alla settimana 29 con enfortumab vedotin più pembrolizumab e fino alla settimana 17 con la chemioterapia. Gli autori, ha spiegato la Gupta, ipotizzano che questa differenza possa essere dovuta a differenze nel programma delle visite dopo la fine del trattamento definito dal protocollo.

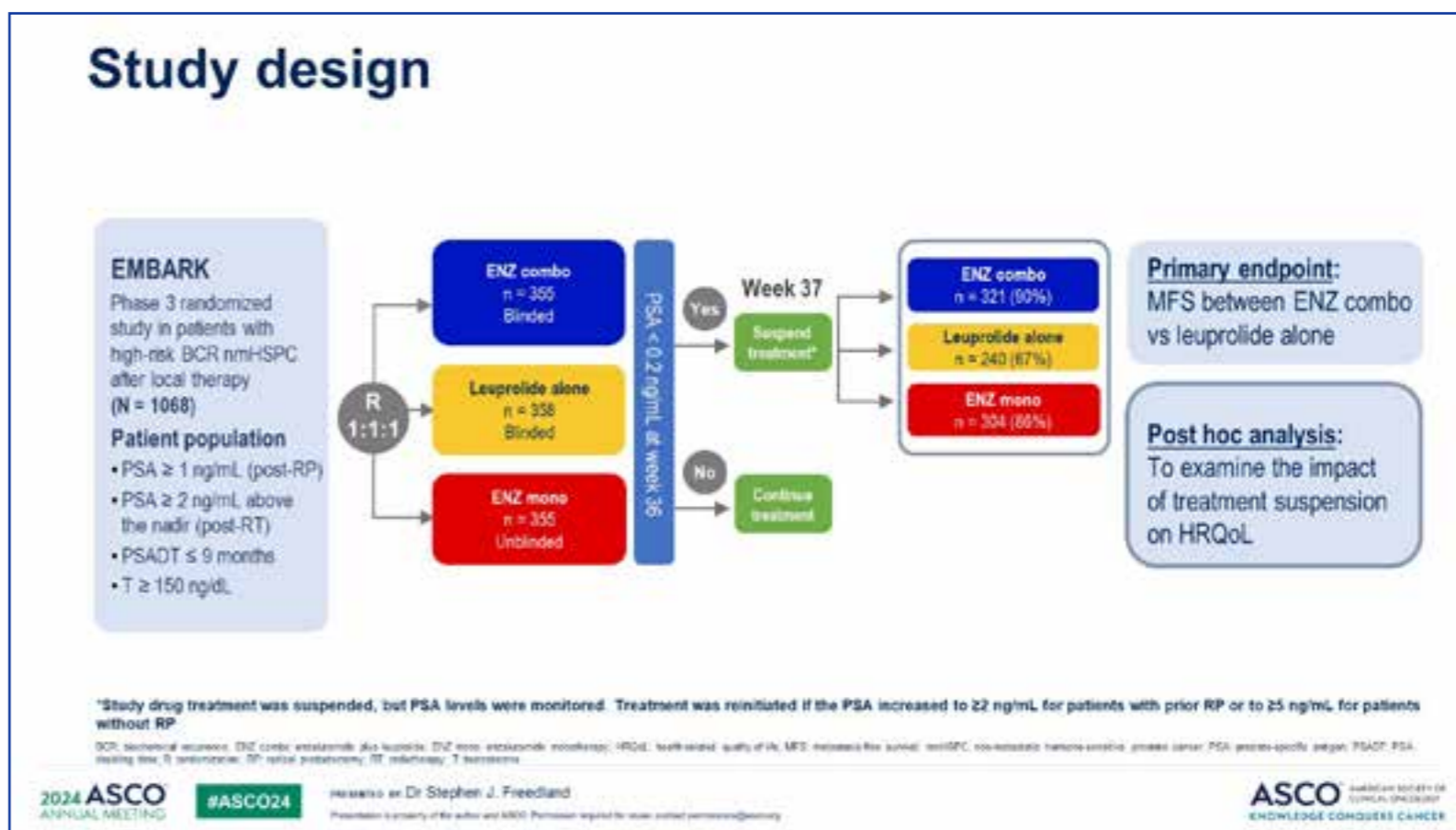
# Carcinoma prostatico avanzato ormonosensibile, interrompere enzalutamide non compromette la qualità di vita

Interrompere il trattamento con regimi contenenti enzalutamide non ha un impatto significativo sulla qualità di vita (QOL) complessiva nei pazienti con carcinoma della prostata non metastatico ormono-sensibile (nmHSPC) con recidiva biochimica, ad alto rischio di metastasi, che hanno risposto a queste terapie. A indicarlo sono i risultati di un'analisi *post-hoc* dello studio di fase 3 **EMBARC**, presentati al recente congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

«Questi dati, insieme con quelli già disponibili sull'efficacia clinica, mostrano che enzalutamide, con o senza la terapia di deprivazione androgenica, migliora la sopravvivenza libera da metastasi rispetto alla sola leuprolide, senza impattare sulla qualità di vita correlata alla salute durante il trattamento o dopo la sua sospensione», ha detto a conclusione della sua presentazione **Stephen J. Freedland**, direttore del Center for Integrated Research in Cancer and Lifestyle, nonché direttore associato per la formazione e l'istruzione presso il Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute del Cedars Sinai Hospital di Los Angeles.

## Lo studio EMBARK

Lo studio EMBARK (NCT02319837) è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha coinvolto 1068 pazienti adulti affetti da nmHSPC con recidiva biochimica, ad alto rischio di metastasi. I pazienti erano tutti progrediti dopo l'intervento chirurgico o la radioterapia e avevano un tempo di raddoppio del PSA (<9 mesi) rapido.





I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1:1 al trattamento con enzalutamide *per os* alla dose di 160 mg una volta al giorno, oppure enzalutamide 60 mg una volta al giorno in combinazione con leuprolide intramuscolare o sottocutanea alla dose di 22,5 mg una volta al giorno ogni 12 settimane o un placebo più leuprolide intramuscolare o sottocutanea alla dose di 22,5 mg una volta ogni 12 settimane.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla sopravvivenza libera da metastasi (MFS).

I dati di efficacia dall'analisi primaria dello studio, già comunicati, avevano dimostrato che il trattamento con enzalutamide più leuprolide può ridurre del 58% il rischio di metastasi o morte rispetto alla sola leuprolide in questa popolazione di pazienti (HR 0,42; IC al 95%, 0,30-0,61; P < 0,001). Al momento dell'analisi la mediana di MFS non era ancora stata raggiunta né nel braccio trattato con enzalutamide più leuprolide né nel braccio di controllo, mentre il tasso di MFS a 5 anni era risultato rispettivamente dell'87,3% contro 71,4%.

## Trattamento sospeso se si otteneva una buona risposta biochimica

«Uno degli aspetti unici di EMBARK, è che i pazienti hanno ricevuto il trattamento a cui erano stati originariamente assegnati per 37 settimane e poi è stato misurato il PSA. Se il paziente aveva una buona risposta biochimica, definita come un valore di PSA inferiore a 0,2 ng/ml, il trattamento veniva interrotto e il paziente non assumeva la terapia finché il PSA non saliva sopra i 2 ng/ml, per coloro che erano stati sottoposti alla prostatectomia radicale, o sopra i 5 ng/ml, per i pazienti non sottoposti alla chirurgia. E, in questi casi, sono tornati al trattamento originariamente assegnato», ha spiegato Freedland.

La probabilità di poter sospendere il trattamento è risultata molto maggiore per i pazienti trattati con enzalutamide, ha

riferito Freedland. Il trattamento, infatti, è stato sospeso rispettivamente nel 90% dei pazienti (321) assegnati a enzalutamide in monoterapia e nell'86% (304) di quelli assegnati a enzalutamide in combinazione, rispetto al 67% (240) di quelli trattati con leuprolide in monoterapia.

## Valutato l'impatto della sospensione sulla QOL

L'obiettivo dell'analisi *post-hoc* presentata all'ASCO, ha spiegato l'autore, era valutare se l'interruzione del trattamento avesse un impatto sulla qualità della vita dei pazienti. I ricercatori hanno raccolto dati per questa analisi chiedendo loro di completare questionari sui risultati riportati dai pazienti (Patient Reported Outcomes, PRO) al basale e ogni 12 settimane durante lo studio, fino alla progressione della malattia.

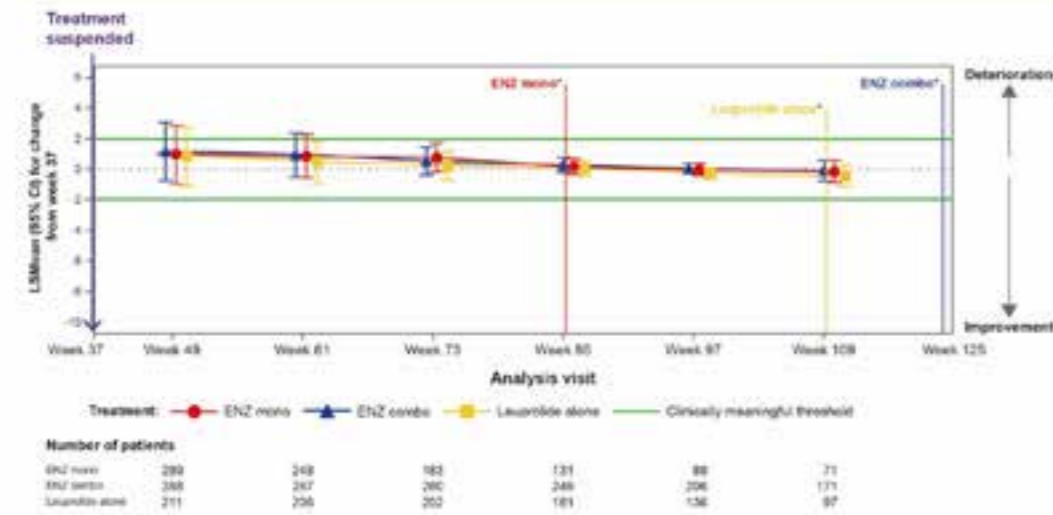
Per questa analisi, hanno effettuato le valutazioni partendo dalla settimana 37, subito prima della sospensione del trattamento, considerato come tempo 0, e quindi hanno osservato le variazioni della QOL nel tempo. I pazienti che successivamente riprendevano il trattamento sono stati esclusi dall'analisi. «Abbiamo esaminato solo i pazienti che hanno continuato la sospensione del trattamento», ha detto Freedland. Molti pazienti hanno ripreso il trattamento dopo la settimana 109, che pertanto è stata considerata come punto finale per l'analisi. In questo modo, i ricercatori hanno raccolto dati per circa 2 anni di sospensione del trattamento.

## Nessun peggioramento del dolore e della qualità di vita

I risultati del Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), che misura il dolore in un intervallo da 0 a 10 (punteggio più alto = dolore peggiore), non hanno mostrato cambiamenti significativi in nessun braccio di trattamento. I dati per l'item 3 del BPI-SF (peggior dolore nelle ultime 24 ore) hanno mostrato punteggi pari a -3,3 nel braccio trattato con enzalutamide in

## Results: BPI-SF item 3 (worst pain in past 24 hours)

Instrument	PRO (range) <sup>1</sup>	Clinically meaningful threshold (improvement; deterioration) <sup>1</sup>	Interpretation <sup>1</sup>
BPI-SF	Item 3 (worst pain, past 24 hours) (0-10)	-2; +2	Higher score = worse pain



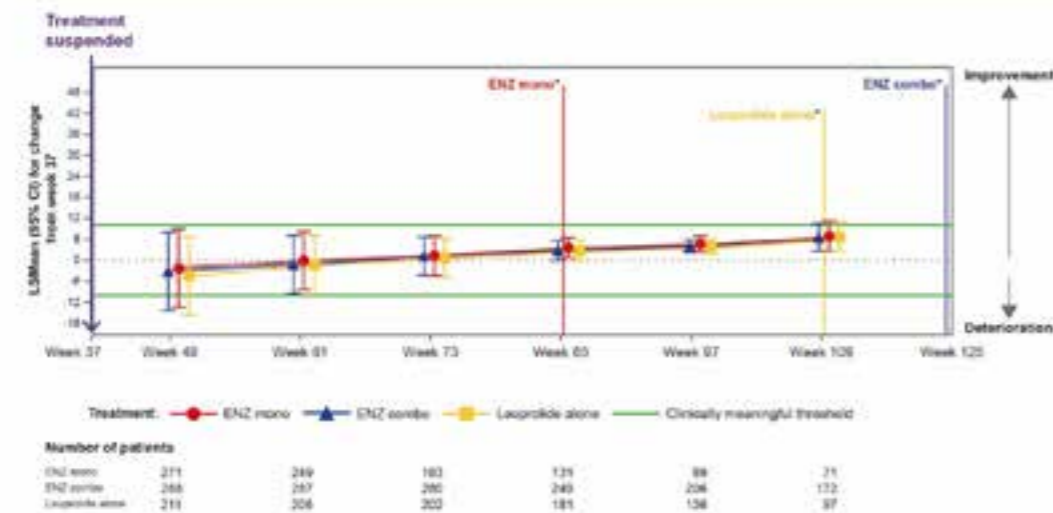
No meaningful changes were observed in any treatment arm after treatment suspension

monoterapia, -2,9 in quello trattato con enzalutamide in combinazione e -2,9 nel braccio di controllo.

Inoltre, non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nella QOL misurata mediante il questionario FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate), il cui punteggio va da 0 a 156, dove un punteggio più alto indica una condizione migliore. Le variazioni dei punteggi totali del FACT-P durante l'intervallo di tempo dell'analisi sono state pari a 22,3 per il braccio trattato con enzalutamide in monoterapia, 21,3 per il braccio trattato con enzalutamide in combinazione e 19,5 per il braccio di controllo. Nel modulo relativo al benessere fisico del FACT-P (intervallo 0-28; punteggio più alto = migliore), le variazioni del punteggio sono state pari rispettivamente pari a 3,5, 3,3 e 3.

## Results: FACT-P total score

Instrument	PRO (range) <sup>1</sup>	Clinically meaningful threshold (improvement; deterioration) <sup>1</sup>	Interpretation <sup>1</sup>
FACT-P	Total score (0-156)	+10; -10	Higher score = better HRQoL



No meaningful changes were observed in any treatment arm after treatment suspension

Analizzando i risultati nell'intero periodo dell'analisi, anche i punteggi del questionario QLQ-PR25 (European Organization for Research and Tx of Cancer QoL Questionnaire-Prostate 25) non hanno mostrato differenze significative nella QOL per quanto riguarda l'attività sessuale e i sintomi urinari.

I punteggi del QLQ-PR25 relativi ai sintomi correlati al trattamento ormonale sono migliorati rapidamente in tutti i bracci subito dopo la sospensione del trattamento;



tuttavia, questi sintomi sono peggiorati dopo la settimana 97 e alla fine sono tornati ai livelli della settimana 37, circa.

## Impatto minimo sulla qualità di vita complessiva

«Da un lato, questo può sembrare sorprendente: i pazienti stavano assumendo un trattamento con effetti collaterali noti e lo hanno sospeso, quindi, ci si aspetterebbe che la qualità della vita migliori un po'. Ma se consideriamo i dati sulla qualità della vita della pubblicazione dello studio in ottobre sul *New England Journal of Medicine Evidence*, si è visto effettivamente che l'avvio di questi trattamenti non aveva avuto un impatto negativo sulla qualità della vita», ha detto Freedland. «Però, di fronte a un trattamento che non ha un impatto negativo sulla qualità della vita, quando lo si interrompe non si vedrà migliorare la qualità della vita, perché non era peggiorata con la terapia, ed è esattamente ciò che abbiamo visto: la qualità della vita viene mantenuta... il che dimostra che queste terapie hanno davvero un impatto relativamente minimo sulla qualità della vita», ha rimarcato Freedland.

Tra i limiti dello studio, l'autore ha ricordato il fatto che dopo la sospensione i pazienti non sono stati randomizzati e che la dimensione campionaria si è ridotta nel tempo.

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

S.J. Freedland, et al. EMBARK post hoc analysis of impact of treatment suspension (TxS) on health-related quality of life (HRQoL). *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl 16; abstr 5005). doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.5005. [Leggi](#)



© ASCO/Phil McCarten 2024



# TUMORI EMATOLOGICI

Mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabile al trapianto, aggiunta di isatuximab a tripletta standard ritarda la progressione

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, con tripletta con belantamab mafodotin PFS triplicata anche nei casi con prognosi sfavorevole

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, tripletta con belantamab mafodotin ritarda la progressione

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, dati promettenti per il nuovo bispecifico livoseltamab

Mieloma multiplo, approccio di *imaging* innovativo altamente accurato nel rilevare le lesioni ossee

Leucemia mieloide cronica Ph+, asciminib possibile nuovo standard di cura di prima linea

Linfoma follicolare recidivato/refrattario, efficacia robusta del trattamento con epcoritamab

Linfoma di Hodgkin avanzato, progressione ritardata con regime basato su brentuximab vedotin





# Mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabile al trapianto, aggiunta di isatuximab a tripletta standard ritarda la progressione

I dati dello studio di fase 3 **IMROZ** dimostrano che isatuximab, in combinazione con lo standard di cura bortezomib, lenalidomide e desametasone (VRd), seguito da isatuximab-Rd (il regime IMROZ), riduce in modo significativo il rischio di progressione della malattia o di morte, del 40%, rispetto a VRd seguito da Rd, in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi (NDMM) non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. I risultati del trial sono stati condivisi in una presentazione orale al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, e contemporaneamente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*.

IMROZ è il primo studio di fase 3 a livello mondiale su un anticorpo monoclonale anti-CD38 in combinazione con lo standard di cura VRd a migliorare significativamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e a mostrare risposte profonde in questa popolazione di pazienti che spesso hanno una prognosi non soddisfacente.

L'uso di isatuximab in combinazione con VRd nei pazienti con NDMM non eleggibili al trapianto è sperimentale e non è stato ancora valutato da alcuna autorità regolatoria.

«I risultati dello studio IMROZ, che confronta isatuximab in combinazione con VRd rispetto al solo regime VRd, confermano il potenziale di isatuximab come nuovo caposaldo nel trattamento del mieloma multiplo di nuova diagnosi. I dati mostrano, infatti, un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia in pazienti non eleggibili al trapianto. Questo beneficio ottenuto nella prima linea di terapia contribuisce al potenziale miglioramento globale degli esiti a lungo termine di una malattia curabile, ma



ancora non guaribile, e con un'elevata probabilità di discontinuazione nelle linee di trattamento successive alla prima», ha dichiarato **Michele Cavo**, Direttore dell'UOC di Ematologia dell'Istituto 'L. e A. Seragnoli' – IRCCS AOU Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, Università degli Studi di Bologna, e *Principal Investigator* dello studio IMROZ per l'Italia.

## Lo studio IMROZ

IMROZ è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in aperto, che ha arruolato 446 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili a trapianto in 104 centri di 21 Paesi.

I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto 3:2 al trattamento con isatuximab più VRd (quadrupletta IsaVRd, braccio sperimentale) o con la sola tripletta VRd (braccio di controllo).

Durante lo studio, isatuximab è stato somministrato in infusione endovenosa alla dose di 10 mg/kg una volta alla settimana per 5 settimane durante il primo ciclo di 42 giorni e una volta ogni 2 settimane nei cicli da 2 a 4 in associazione a bortezomib per via sottocutanea, lenalidomide orale e desametasone per via endovenosa o orale. Successivamente, isatuximab è stato somministrato ogni 2 settimane dal ciclo 5 al ciclo 17 e ogni 4 settimane nei cicli dal 18 in avanti, in cicli di 28 giorni, in combinazione con lenalidomide e desametasone alla dose standard, fino a progressione di malattia, inaccettabilità del profilo di sicurezza o alla decisione del paziente di interrompere il trattamento.

L'endpoint primario era la PFS, mentre i principali endpoint secondari includono il tasso di risposta obiettiva (risposta parziale o migliore), il tasso di negatività della malattia minima residua (MRD) per i pazienti con risposta completa, il tasso di risposta parziale molto buona o migliore, e la sopravvivenza globale. Altri endpoint secondari sono il tempo alla progressione, la durata



© ASCO/Luke Franke 2024





della risposta, il tempo alla prima risposta, il tempo alla migliore risposta, la PFS alla linea di terapia successiva (PFS2), la PFS in base allo stato della MRD, il tasso di MRD-negatività mantenuta per almeno 12 mesi, la sicurezza e la qualità di vita.

## Risultati

Al momento del cut-off dei dati (26 settembre 2023), con un follow-up mediano di 59,7 mesi, si sono osservati i seguenti risultati riguardo all'endpoint primario:

- riduzione del 40% del rischio di progressione di malattia o morte per i pazienti trattati con IsaVRd rispetto a VRd (HR 0,596; IC al 98,5% 0,406-0,876; P = 0,0005). Al follow-up mediano di 59,7 mesi, la PFS mediana non risultava ancora raggiunta nel braccio IsaVRd, mentre è risultata di 54,3 mesi nel braccio VRd;
- La PFS stimata a 60 mesi è risultata del 63,2% per i pazienti trattati con IsaVRd contro 45,2% per quelli trattati con VRd.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari:

- circa tre quarti (il 74,7%) dei pazienti trattati con IsaVRd hanno ottenuto una risposta completa (CR) rispetto al 64,1% dei pazienti trattati con VRd (OR 1,7; IC al 95% 1,097-2,5; P = 0,008).
- Più della metà (il 55,5%) dei pazienti trattati con IsaVRd ha raggiunto una CR con MRD negativa rispetto al 40,9% dei pazienti trattati con VRd (OR 1,8; IC al 95% 1,229-2,646; P = 0,0013).
- La MRD-negatività è stata mantenuta per almeno 12 mesi in quasi la metà (il 46,8%) dei pazienti del braccio IsaVRd rispetto a meno di un quarto (il 24,3%) dei pazienti del braccio di controllo (OR 2,7; IC al 95% 1,799-4,141).

Al momento del cut-off dei dati, il 47,2% dei pazienti (125 su 263) trattati con IsaVRd e il 24,3% dei pazienti (44 su 181) trattati con VRd erano ancora in trattamento. La durata mediana del trattamento per la combinazione IsaVRd è risultata di 53,2 mesi rispetto ai 31,3 mesi per VRd.

La sicurezza e la tollerabilità di isatuximab osservate in questo studio sono risultate coerenti con il consolidato profilo di sicurezza osservato in altri studi sul farmaco e non vi sono state nuove segnalazioni di sicurezza. Eventi avversi emersi durante il trattamento (TEAE) di grado  $\geq 3$  si sono manifestati nel 91,6% dei pazienti trattati con IsaVRd e nell'84% dei pazienti trattati con VRd. TEAE di qualsiasi grado hanno richiesto l'interruzione della terapia nel 22,8% dei pazienti trattati con IsaVRd e nel 26% dei pazienti trattati con VRd.

## Isatuximab come terapia per il mieloma multiplo di nuova diagnosi

La Food and drug administration statunitense ha accettato di esaminare con *Priority Review* la domanda di approvazione di isatuximab in combinazione con VRd per il trattamento di pazienti con NDMM non eleggibili al trapianto. Il dossier è in revisione anche nell'Unione europea. Se approvato, isatuximab sarebbe la prima terapia anti-CD38 in combinazione con lo standard di cura VRd per il trattamento di pazienti di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto; questa sarebbe la terza indicazione per isatuximab nel mieloma multiplo.

Lo studio IMROZ è stato anche selezionato come uno dei sei abstract di rilievo presentati durante la sessione plenaria del Congresso annuale dell'European Hematology Association (EHA), a Madrid. Inoltre, l'abstract sullo studio IMROZ è stato selezionato per essere incluso nel programma Best of ASCO 2024, che si terrà durante l'estate.

## Isatuximab

Isatuximab è un anticorpo monoclonale che si lega a un epitopo specifico sul recettore CD38 sulle cellule di mieloma multiplo, inducendo una distinta attività antitumorale. È progettato per funzionare attraverso molteplici meccanismi d'azione, tra cui la morte programmata delle cellule tumorali (apoptosi) e

l'attività immunomodulatoria. Il CD38 è espresso in modo elevato e uniforme sulla superficie delle cellule di mieloma multiplo, il che lo rende un potenziale bersaglio per terapie a base di anticorpi come isatuximab.

Sulla base dello studio di fase 3 ICARIA-MM, isatuximab è approvato in più di 50 Paesi, tra cui gli Stati Uniti e i Paesi dell'Unione europea, in combinazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario (RRMM) già trattati con almeno due linee di terapia, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e che hanno progredito con l'ultima terapia. Sulla base dello studio di fase 3 di IKEMA, isatuximab è approvato anche in combinazione con carfilzomib e desametasone in 50 Paesi, tra cui gli Stati Uniti, dove è approvato per il trattamento di pazienti con RRMM già trattati con da una a tre linee di terapia precedenti, e nell'Unione europea, dove è approvato per i pazienti con RRMM già trattati con almeno una precedente terapia.

Isatuximab continua a essere valutato in diversi studi clinici di fase 3 in combinazione con gli attuali standard terapeutici lungo tutto il *continuum* di trattamento del mieloma multiplo. È anche

in fase di studio per il trattamento di altre neoplasie ematologiche; la sua sicurezza ed efficacia non sono state valutate da alcuna autorità regolatoria al di fuori delle indicazioni approvate.

## Il mieloma multiplo

Il mieloma multiplo è il secondo tumore ematologico più comune, con oltre 180.000 nuove diagnosi in tutto il mondo ogni anno. Nonostante i trattamenti disponibili, il mieloma multiplo rimane un tumore inguaribile, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni stimato del 52% per i pazienti di nuova diagnosi. Poiché il mieloma multiplo non ha, per ora, una cura definitiva, la maggior parte dei pazienti va incontro a ricadute.

## Bibliografia

T. Facon, et al. Phase 3 study results of isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-VRd) versus VRd for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (IMROZ). *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl 16):7500.; doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.7500. [Leggi](#)

T. Facon, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New Engl J Med.* 2024; published online June 3, 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2400712. [Leggi](#)

ASCO

ASCO



# Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, con tripletta con belantamab mafodotin PFS triplicata anche nei casi con prognosi sfavorevole

Pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario trattati con il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) anti-BCMA belantamab mafodotin combinato con bortezomib più desametasone (tripletta BVd) ottengono una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di quasi 2 anni più lunga rispetto ai pazienti trattati con la tripletta standard daratumumab, bortezomib e desametasone (DVd). Lo evidenziano i risultati aggiornati dello studio di fase 3 **DREAMM-7** presentati a Chicago al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*.

Infatti, a un follow-up mediano di 28,2 mesi (range: 0,1-40 mesi) la mediana della PFS nella popolazione Intention-To-Treat (ITT) è risultata di 36,6 mesi con BVd rispetto a 13,4 mesi con DVd, con una riduzione del 59% del rischio di progressione della malattia o di morte (HR 0,41; IC al 95% 0,31-0,53; P < 0,00001) a favore della tripletta sperimentale.

I dati relativi alla sopravvivenza globale (OS) erano maturi al 29% al momento dell'analisi e i valori delle mediane non erano ancora disponibili. Tuttavia, a 18 mesi era ancora in vita l'84% dei pazienti nel braccio BVd rispetto al 73% nel braccio DVd, a indicare una riduzione precoce, seppure non ancora statisticamente significativa, del 43% del rischio di morte (HR 0,57; IC al 95% 0,40-0,80).

Inoltre, secondo un'analisi dei dati condotta nei sottogruppi di pazienti con prognosi sfavorevole, la tripletta BVd è risultata associata a benefici maggiori rispetto alla tripletta standard, a fronte di un profilo di sicurezza coerente con quello osservato nella popolazione complessiva e con quello già noto di belantamab mafodotin.

«È stato riscontrato un beneficio statisticamente significativo e clinicamente rilevante di sopravvivenza libera da progressione,



con un beneficio clinico importante di sopravvivenza globale a favore di BVd rispetto a DVd. Le risposte complessive e quelle delle diverse categorie sono risultate anch'esse a favore della tripletta BVd», ha dichiarato **María-Victoria Mateos**, dell'Hospital Universitario de Salamanca, in Spagna, durante la presentazione dei risultati. Secondo l'autrice, «Questi studi mostrano dati a supporto del potenziale di BVd come possibile nuovo standard di cura per i pazienti con mieloma ricaduto/refrattario».

## Lo studio DREAMM-7

Lo studio DREAMM-7 (NCT04246047) è un trial multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di BVd rispetto alla combinazione standard DVd in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario trattati in precedenza con almeno una linea di terapia, in progressione di malattia documentata durante o dopo la terapia più recente.

Nello studio, 494 pazienti sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con BVd (243) o DVd (251). Nel braccio sperimentale i partecipanti sono stati trattati con belantamab mafodotin per via endovenosa alla dose di 2,5 mg/kg ogni 3 settimane. Nel braccio di confronto, daratumumab è stato somministrato alla dose di 16 mg/kg settimanalmente nei cicli da 1 a 3 e ogni 3 settimane nei cicli da 4 a 8. In entrambi i bracci, bortezomib è stato somministrato alla dose di 1,3 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 4, 8 e 11 di un ciclo di 21 giorni, assieme a 20 mg di desametasone il giorno stesso e il giorno successivo per un massimo di 8 cicli.

Dal ciclo 9 in poi, i pazienti sono stati trattati con belantamab mafodotin ogni 3 settimane o con daratumumab ogni 4 settimane in monoterapia nei rispettivi bracci.

L'endpoint primario era la PFS valutata da un comitato di revisione indipendente. Gli endpoint secondari chiave comprendevano l'OS, la durata della risposta e il tasso di negatività della malattia minima residua (MRD), valutato mediante sequenziamento di ultima generazione, con una sensibilità pari a 10<sup>-5</sup>.

## Caratteristiche dei pazienti

L'età mediana dei pazienti era simile nei due bracci: 65 anni in quello sperimentale e 64 anni in quello di confronto. Il performance status ECOG era pari o inferiore a 1 in quasi tutti i pazienti (96%) e la maggior parte di essi aveva una malattia in stadio R-ISS I o II (95%). Il tempo mediano dalla diagnosi era di 4,3 anni nel braccio BVd rispetto a 3,9 anni nel braccio DVd.

Due terzi dei pazienti presentavano un rischio citogenetico standard (rispettivamente il 72% e 70%). L'alterazione citogenetica ad alto rischio più frequente era la t(4;14), presente nel 17% dei partecipanti. Inoltre, rispettivamente il 5% e il 10% dei pazienti presentavano una malattia extramidollare.

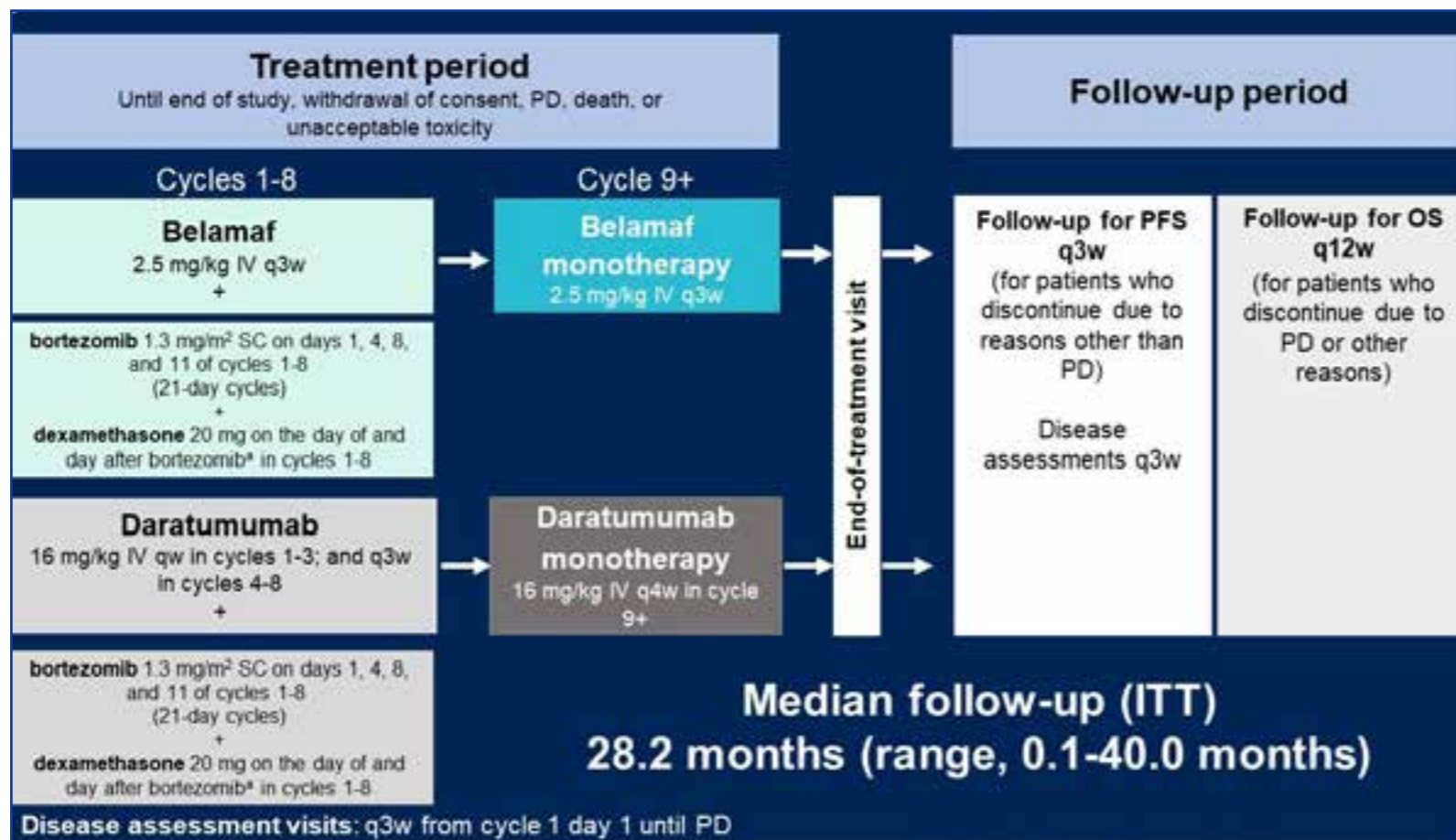


Prof. Claudio Cerchione

Mieloma multiplo, tripletta con belantamab allunga la vita.  
Può cambiare lo standard di cura

 **GUARDA IL VIDEO**





La metà dei partecipanti era stata trattata con una linea di terapia in entrambi i bracci, mentre il 12% nel braccio BVd e l'11% nel gruppo DVd con almeno quattro o più linee. Le terapie precedenti effettuate dai pazienti erano simili, così come il tempo di ricaduta dopo la terapia più recente, con un 20% dei pazienti ricaduto entro 12 mesi. Nel braccio DVd, il 2% dei partecipanti era stato trattato con daratumumab in precedenza. Anche le percentuali di pazienti sottoposti in precedenza alla chemioterapia e al trapianto autologo di cellule staminali erano simili.

## Tripletta con belantamab superiore in tutti i sottogruppi e con risposte più profonde

In un'analisi dei sottogruppi prespecificata, la tripletta BVd è risultata superiore alla tripletta DVd in tutti i sottogruppi, compresi quello con malattia refrattaria alla lenalidomide e quello con un profilo citogenetico ad alto rischio. In particolare, l'Hazard Ratio (HR) è risultato pari a 0,37 (IC al 95% 0,24-

0,56) a favore del trattamento con BVd nei pazienti refrattari alla lenalidomide e 0,48 (IC al 95% 0,34-0,67) per quelli non refrattari all'immunomodulatore, e pari a 0,36 (IC al 95% 0,22-0,58) nei pazienti con citogenetica ad alto rischio e 0,48 (IC al 95% 0,35-0,65) in quelli con rischio citogenetico standard.

Le risposte più profonde sono state osservate nel braccio trattato con la tripletta BVd, ha dichiarato Mateos. In questo braccio, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato dell'82,7% con un tasso di risposta completa o migliore del 34,6%, composto da un tasso di risposta completa stringente (sCR) del 14% e un tasso di risposta completa (CR) del 20,6%. Nel braccio di confronto, l'ORR è risultato del

71,3%, con un tasso di risposta completa o migliore del 17,1%, costituito da un tasso di sCR del 5,2% e un tasso di CR del 12%.

Circa un quarto dei pazienti del braccio BVd (il 24,7%) ha ottenuto una CR con MRD negativa contro il 19,6% di quelli del braccio DVd. Risposte parziali molto buone (VGPR) sono state osservate rispettivamente nel 31,3% e 29,1% dei pazienti; inoltre, i tassi di VGPR o migliore con MRD negativa sono risultati rispettivamente del 38,7% contro 17,1%. «Il tasso di CR o migliore è risultato il doppio con BVd ed è importante sottolineare la superiorità del tasso di MRD-negatività, che nel mieloma è uno dei fattori più importanti per predirne l'esito», ha affermato Mateos.

## I risultati di sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza, tutti i pazienti dello studio hanno sviluppato un evento avverso di qualsiasi grado. Eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/4 si sono manifesta-

ti nel 90% dei pazienti arruolati nel braccio sperimentale e nel 67% in quello di confronto.

Eventi avversi che hanno richiesto l'interruzione del trattamento si sono manifestati nel 31% dei pazienti del braccio BVd e nel 19% di quelli del braccio DVd. Gli eventi avversi sono stati, inoltre, la causa di una riduzione del dosaggio rispettivamente nel 75% e 59% dei partecipanti. Per quanto riguarda gli eventi avversi seri correlati al trattamento, sono stati osservati rispettivamente nel 19% e 12% dei pazienti e hanno avuto esito fatale in sette pazienti del braccio BVd e due del braccio DVd.

Un'ulteriore analisi degli eventi avversi ha tenuto conto delle differenze relative al tempo di esposizione (15,9 mesi per BVd e 12,9 mesi per DVd). In questa analisi, il tasso di eventi di grado 3/4 per 100 anni-paziente è risultato del 68,8% con BVd rispetto al 62,4% con DVd, mentre il tasso di eventi seri per 100 anni-paziente è risultato rispettivamente del 36,3% e 30%.

## **Nessun impatto sulla PFS posticipando le somministrazioni**

Il peggioramento dell'acuità visiva è un evento noto del trattamento con belantamab ed è stato l'evento più rilevante, ha osservato Mateos. Complessivamente, il 34% dei pazienti ha mostrato un peggioramento dell'acuità visiva corretta rispetto al basale o una visione offuscata, e il 2% dei pazienti ha manifestato un peggioramento molto severo.

Con aggiustamenti della dose e sospensioni temporanee della somministrazione l'evento si è risolto nella maggior parte dei pazienti e solo il 9% ha dovuto interrompere in modo definitivo il trattamento a causa di questi eventi, ha dichiarato l'autrice.

In un'analisi aggiuntiva gli sperimentatori hanno stabilito che posticipare la somministrazione di una o più dosi di terapia di 12 o più settimane non ha influenzato la PFS mediana, che è risultata di nuovo pari a 36,6 mesi.

Infine, non sono state osservate differenze in termini di qualità della vita tra i due bracci, ha osservato Mateos.

### **Silvana Giaretto**

#### **Bibliografia**

M-V. Mateos, et al. DREAMM-7 update: Subgroup analyses from a phase 3 trial of belantamab mafodotin (belamaf) + bortezomib and dexamethasone (BVd) vs daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol. 2024;42 (suppl 16):7503; doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.7503. [Leggi](#)



# Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, tripletta con belantamab mafodotin ritarda la progressione

In pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario (RRMM), l'aggiunta del coniugato anticorpo-farmaco anti-BCMA belantamab mafodotin a pomalidomide e desametasone (BPd) determinato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a bortezomib più pomalidomide e desametasone (PVd), stando ai risultati dello studio di fase 3 **DREAMM-8** presentati a Chicago nel corso del meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e pubblicati contemporaneamente sul *New England Journal of Medicine*.

## Rischio di progressione o morte quasi dimezzato con BPd

La PFS mediana non è stata raggiunta (NR; IC al 95% da 20,6 mesi a NR) nel braccio trattato con la tripletta BPd, mentre è risultata di 12,7 mesi (IC al 95% 9,1-18,5) nel braccio assegnato alla tripletta PVd (HR 0,52; IC al 95% 0,37-0,73;  $P < 0,001$ ), differenza che corrisponde a una riduzione del 48% del rischio di progressione o morte a favore del trattamento con la tripletta sperimentale. Inoltre, il tasso di PFS a 12 mesi risultato rispettivamente del 71% contro 51%.

Il trattamento con BPd ha ridotto il rischio di progressione o morte anche nei sottogruppi difficili da trattare, come quello dei pazienti con malattia ad alto rischio citogenetico o funzionale, quelli refrattari alla lenalidomide e quelli già esposti a un anticorpo monoclonale anti-CD38.

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato del 77% (IC al 95% 70%-83,7%) nel braccio BPd contro 72% (IC al 95% 64,1%-79,2%) nel braccio PVd, con un tasso di risposte complete (CR) rispettivamente del 40% (IC al 95% 32,2%-48,2%) contro 16% (IC al 95% 10,7%-23,3%).

## Netta superiorità della tripletta BPd sul fronte della MRD

I pazienti che hanno raggiunto una CR o una CR stringente e



la negatività della malattia minima residua (MRD) sono stati il 23,9% (IC al 95% 17,4%-31,4%) con BPd contro 4,8% (IC al 95% 1,9%-9,6%) con PVd, mentre quelli che hanno ottenuto una CR, una CR stringente o una risposta parziale molto buona (VGPR) con MRD negativa sono stati rispettivamente il 32,3% (IC al 95% 25%-40,2%) contro 5,4% (IC al 95% 2,4%-10,4%) Inoltre, la mediana della durata della risposta (DOR) non è stata raggiunta (NR) con BPd (IC al 95% 24,9 mesi-NR), mentre è risultata di 17,5 mesi (IC al 95% 12,1-26,4) con PVd.

Anche la sopravvivenza libera da una seconda progressione (PFS2) è risultata superiore con la tripletta a base di belantamab. Infatti, la mediana della PFS2 non è stata raggiunta (IC al 95% da 33,0 mesi a NR) nel braccio BPd, mentre è risultata di 22,4 mesi (IC al 95% 13,8-NR) nel braccio PVd (HR 0,61; IC al 95% 0,43-0,86).

Al momento dell'analisi, la mediana di sopravvivenza globale (OS) non era stata raggiunta né con la tripletta sperimentale (IC al 95% da 33 mesi a NR) né con quella a base di bortezomib (IC al 95% da 25,2 mesi a NR; HR 0,77; IC al 95% 0,53-1,15; P = 0,095). Gli autori continueranno a seguire i pazienti per raccogliere ulteriori dati sull'OS per future analisi pre-specificate.

«Presi assieme ai risultati dello studio di fase 3 DREAMM-7 (presentati anch'essi al congresso ASCO, ndr), che ha combinato belantamab mafodotin con bortezomib e desametasone, questi dati evidenziano il potenziale delle triplette contenenti belantamab mafodotin per colmare un bisogno non soddisfatto di nuovi regimi per il trattamento dei pazienti con mieloma in prima recidiva», ha dichiarato la principale ricercatrice dello studio, **Suzanne Trudel**, del Princess Margaret Cancer Center di Toronto (Canada).





## Lo studio DREAMM-8

Lo studio DREAMM-8 (NCT04484623) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 302 pazienti assegnati al trattamento con la tripletta BPd (155 pazienti) o la tripletta PVd (147 pazienti).

Il trattamento nel braccio BPd includeva belantamab mafodotin alla dose di 2,5 mg/kg per via endovenosa nel ciclo 1 e poi 1,9 mg/kg ogni 4 settimane a partire dal ciclo 2, pomalidomide 4 mg per via orale nei giorni da 1 a 21 e desametasone alla dose di 40 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22. I pazienti nel braccio di confronto sono stati trattati con bortezomib alla dose di 1,3 mg/m<sup>2</sup> per via sottocutanea nei giorni 1, 4, 8 e 11 dei cicli da 1 a 8 seguiti dai giorni 1 e 8 di ogni ciclo successivo; pomalidomide a 4 mg per via orale nei giorni da 1 a 14; e desametasone a 20 mg il giorno della somministrazione di bortezomib e in quello successivo.

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata da un comitato di revisione indipendente, mentre gli endpoint secondari includevano l'OS, il tasso di MRD negatività, la DOR, l'ORR, il tasso di CR, il tempo alla risposta, il tempo alla progressione, la PFS2, gli effetti avversi e gli outcome oculari.

Erano idonei per l'arruolamento nello studio pazienti adulti con mieloma multiplo già trattati con almeno una precedente linea di terapia contenente lenalidomide. Altri requisiti per l'ingresso nello studio includevano la progressione della malattia durante o dopo la linea di trattamento più recente e non aver effettuato nessuna precedente terapia con agenti anti-BCMA o con pomalidomide.

## Il profilo di sicurezza

Gli eventi avversi di qualsiasi grado hanno interessato oltre il 99% dei pazienti nel braccio BPd e il 96% di quelli nel braccio PVd, con il 91% e il 73% che hanno manifestato tossicità di grado 3/4 in ciascun braccio. A seguito di eventi avversi, rispettivamente il 91% e il 75% dei pazienti hanno richiesto sospensioni del trattamento o una sua posticipazione, il 61% in ciascun braccio ha richiesto riduzioni del dosaggio e il 15% e il 12% hanno dovuto interrompere definitivamente il trattamento. Eventi avversi gravi fatali sono stati riportati nell'11% dei pazienti in ciascun braccio di trattamento.

Gli eventi oculari sono stati gestibili posticipando le somministrazioni e attraverso riduzioni del dosaggio, ha riferito la Trudel.

### Arturo Zenorini

## Bibliografia

S. Trudel, et al. Results from the randomized phase 3 DREAMM-8 study of belantamab mafodotin plus pomalidomide and dexamethasone (BPd) vs pomalidomide plus bortezomib and dexamethasone (PVd) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 17; abstract LBA105); doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA105. [Leggi](#)



# Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, dati promettenti per il nuovo bispecifico livoseltamab

In pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, triplo-esposti, il trattamento con il nuovo anticorpo bispecifico livoseltamab ha mostrato risultati simili, se non migliori, rispetto a quelli ottenuti con l'anticorpo bispecifico teclistamab in uno studio di confronto indiretto fra i due trial LINKER-MM1 e MajesTEC-1. I risultati dell'analisi sono stati presentati al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), tenutosi recentemente a Chicago.

Nel confronto, il trattamento con livoseltamab ha mostrato tassi di risposta completa, sopravvivenza libera da progressione (PFS) e tempo alla terapia successiva (TTNT) superiori rispetto a quanto osservato con teclistamab.

«Finora non esistevano studi clinici testa a testa di confronto dell'efficacia di livoseltamab rispetto a teclistamab. Noi abbiamo confrontato i due anticorpi in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario utilizzando un approccio di confronto indiretto, in cui si è tenuto conto delle differenze tra gli studi bilanciando i fattori prognostici riportati nei due trial», ha dichiarato durante la sua presentazione **Sundar Jagannath**, del Mount Sinai Tisch Cancer Institute di New York.

## Confronto indiretto

Per il loro studio, i ricercatori sono partiti da una revisione sistematica della letteratura e del materiale presentato a con-

gressi relativamente ai dati di efficacia clinica nei pazienti con mieloma recidivato/refrattario già esposti ad almeno un inibitore del proteasoma, un immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38.

Attraverso questa ricerca sono stati identificati due studi per il confronto: il trial LINKER-MM1 (NCT03761108), che includeva dati di pazienti trattati con livoseltamab a una dose piena di 200 mg, e lo studio MajesTEC-1 (NCT03145181, NCT04557098), che ha testato teclistamab nel mieloma recidivato o refrattario. I pazienti dello studio LINKER-MM1 che erano stati trattati in precedenza con un coniugato anticorpo-farmaco diretto contro il BCMA sono stati esclusi dall'analisi, così da allineare le due popolazioni di pazienti.

Gli autori hanno quindi confrontato i tassi di risposta obiettiva (ORR) di risposta parziale molto buona (VGPR), di risposta completa (CR) o migliore, di negatività della malattia minima residua (MRD), nonché la durata della risposta (DOR), la PFS e la sopravvivenza globale (OS), valutati da comitati di revisori indipendenti (IRC), includendo anche come endpoint esplorativo il TTNT.

## Matching per i fattori prognostici

I dati dei pazienti dello studio LINKER-MM1 sono stati ponderati in modo da corrispondere alle principali caratteristiche di base dei pazienti dello studio MajesTEC-1. Tra questi, le va-



riabili più importanti sono il rischio citogenetico, l'età, lo stato di refrattarietà, il punteggio ISS, il performance status ECOG e la presenza di malattia extramidollare/plasmocitomi. Inoltre, sono stati considerati altri fattori prognostici come la clearance della creatinina, la concentrazione della lattato deidrogenasi, il numero di linee di terapia precedenti, un precedente trapianto di cellule staminali autologhe, il tempo trascorso dalla diagnosi, i livelli di emoglobina e il sesso.

In particolare, l'analisi ha incluso i dati di 107 pazienti dello studio LINKER-MM1, con un follow-up mediano di 11 mesi, e quelli di 150 pazienti dello studio MajesTEC-1, con un follow-up mediano di 9,8 mesi.

### Risultati migliori con livoseltamab

In un primo confronto che non ha tenuto conto del matching basato sulle caratteristiche basali e sui fattori prognostici disponibili, livoseltamab ha mostrato una migliore efficacia rispetto a teclistamab in tutti gli esiti. Dopo il matching basato sui fattori prognostici più importanti, alcuni risultati hanno continuato a essere significativamente migliori con livoseltamab rispetto a teclistamab; fra questi, i tassi di CR (45% contro 32%; OR 1,74; IC al 95% 1,17-2,59), la PFS (non raggiunta [NR] contro 10,1 mesi, OR 0,52; IC al 95% 0,33-0,83) e il TTNT (NR contro NR; OR 0,49; IC al 95% 0,29-0,84).

Inoltre, sono risultati numericamente migliori con livoseltamab rispetto a teclistamab l'ORR (72% contro 63%; OR 1,54; IC al 95% 0,99-2,38), la negatività della MRD (19% contro 13%; OR 1,50; IC al 95% 0,82-2,76), l'OS (NR contro 18,27 mesi; OR 0,75; IC al 95% 0,44-1,28) e la DOR (NR contro NR; OR 0,87; IC al 95% 0,41-1,86).

### Analisi aggiustata in base ai fattori prognostici

È stata poi eseguita una seconda analisi che ha confrontato i dati basandosi su tutti i fattori prognostici disponibili e i risultati sono stati coerenti con quelli dell'analisi precedente. La PFS è risultata, infatti, significativamente più lunga con livoseltamab rispetto a teclistamab (NR contro 10,10 mesi; OR 0,58; IC al 95% 0,34-0,99).

Inoltre, sono risultati numericamente favorevoli a livoseltamab i dati di OS (NR contro 18,27 mesi; OR 0,82; IC al 95% 0,45-1,50), TTNT (NR contro NR; OR = 0,63; IC al 95% 0,35-1,12), ORR (71% contro 63%; OR 1,49; IC al 95% 0,91-2,43) e i tassi di CR (42% contro 32%; OR 1,56; IC al 95% 1,00-2,43) e di negatività della MRD (OR 1,31; IC al 95% 0,67-2,56).

Tuttavia, sono risultati numericamente favorevoli a teclistamab rispetto a livoseltamab la DOR (NR vs NR; OR 1,19; IC al 95% 0,49-2,89) e il tasso di VGPR o migliore (59% contro 58%; OR 0,97; IC al 95% 0,63-1,57).

«In conclusione, questo confronto indiretto in cui si è tenuto conto del *matching* delle caratteristiche dei pazienti ha mostrato che livoseltamab ha migliorato numericamente la maggior parte degli esiti di efficacia rispetto a teclistamab, con una PFS che ha raggiunto la significatività statistica», ha dichiarato Jagannath.

### Silvana Giaretto

### Bibliografia

S. Jagannath, et al. Indirect comparison of livoseltamab versus teclistamab for triple-class refractory (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol. 2024;42 (suppl 16):7560. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.7560. [Leggi](#)

# Mieloma multiplo, approccio di *imaging* innovativo altamente accurato nel rilevare le lesioni ossee

La combinazione di due tecniche di diagnostica radiologica, FDG-PET/TC e risonanza magnetica Whole Body (WB-MRI), offre altissimi livelli di accuratezza nel rilevare le lesioni ossee causate dal mieloma multiplo. A evidenziarlo è uno studio multidisciplinare tutto italiano, condotto da un'equipe dell'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori 'Dino Amadori' (IRST) IRCCS di Meldola e presentato da **Claudio Cerchione** in una sessione orale al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), appena terminato a Chicago.

La nuova strategia permetterebbe una presa in carico tempestiva dei pazienti affetti da mieloma in prima diagnosi o recidivati.

## Possibile presa in carico più tempestiva

Lo studio evidenzia che nel diagnosticare il livello di gravità del mieloma multiplo, la combinazione delle due tecnologie di imaging assicura una maggiore accuratezza rispetto all'uso di qualsiasi altra metodica e potrebbe tradursi in trattamenti più precoci, sia in caso di prima diagnosi sia nei casi di ricomparsa della malattia.

Mentre la PET/TC è una tecnica che rileva l'attività metabolica delle cellule tumorali grazie all'utilizzo di radiofarmaci iniettati nel paziente, la WB-MRI non utilizza radiazioni, ma campi magnetici, per ottenere scansioni dettagliate di tutto il corpo. Entrambe le tecniche sono utilizzate per diagnosticare il mie-

loma multiplo in quanto in grado di rilevare le lesioni ossee prodotte da questo tumore del sangue. Anticipare il più possibile l'identificazione di questi danni prima che compaiano sintomi che possono essere anche molto gravi, rappresenta un obiettivo primario per l'ematologia.

## Lo studio

Lo studio presentato ad ASCO 2024 ha visto coinvolti 73 pazienti dell'IRST con diagnosi di mieloma di differente grado. Spiega Cerchione, primo autore dello studio: «su ciascun paziente



Prof. Claudio Cerchione

Mieloma multiplo, unendo whole-body MRI a PET-TAC possibile accedere prima a terapia preventiva

 **GUARDA IL VIDEO**



abbiamo eseguito sia la risonanza Whole Body sia la PET/TC con il radiofarmaco FDG. Il confronto tra i risultati ha mostrato una discordanza del 25%, con un più alto livello di accuratezza della risonanza. Seppur preliminari, questi dati supportano la proposta d'integrazione delle due tecnologie così da poter definire con maggior precisione il livello di gravità della malattia e, così, migliorare la gestione delle cure».

«L'Ematologia dell'IRST conferma il proprio ruolo di riferimento nel panorama scientifico; grazie a un'equipe altamente specializzata, a un approccio multidisciplinare e all'entusiasmo dei professionisti coordinati dal dottor Gerardo Musuraca», commenta **Nicola Normanno**, Direttore Scientifico dell'IRST «Stiamo raggiungendo traguardi importanti per i nostri pazienti. La possibilità di essere selezionati per una presentazione orale al meeting ASCO ne è la più diretta dimostrazione».

«Lo studio è frutto anche dell'organizzazione interna della nostra struttura, basata su team dedicati alle singole patologie ematologiche», rimarca **Gerardo Musuraca**, direttore dell'Ematologia dell'IRST. «Fortissime sono la multidisciplinarietà e la connessione con la componente che si occupa di ricerca biologica e molecolare. L'obiettivo del progetto IRST coordinato da Claudio Cerchione è, infatti, utilizzare le cono-

scenze biologiche che stiamo raccogliendo sui pazienti con mieloma contemporaneamente ai dati radiologici, andando a completare i profili di rischio radiologico dei pazienti stessi, in quello che sarà alla fine un approccio multi-livello per cure sempre più mirate e personalizzate».

Lo studio "Exploring the role of the combination of FDG PET plus whole body MRI for staging newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective trial" è stato condotto in IRST IRCCS dagli ematologi Claudio Cerchione (coordinatore del gruppo Mieloma Multiplo CCCRN Romagna), Delia Cangini, Michela Ceccolini, Davide Nappi, Sonia Ronconi, dai radiologi IRST Alice Rossi e Andrea Prochowski Iamurri, dai biologi Matteo Marchesini e Giorgia Simonetti (Coordinatrice Translational Hematology), da Federica Matteucci (Direttrice Medicina nucleare Romagna) e da Gerardo Musuraca (Direttore Ematologia IRST) e Giovanni Martinelli (Università di Bologna).

#### Bibliografia

C. Cerchione, et al. Exploring the role of the combination of FDG PET plus whole body MRI for staging newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma: A prospective trial. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 7512); doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.7512. [Leggi](#)



# Leucemia mieloide cronica Ph+, asciminib possibile nuovo standard di cura di prima linea

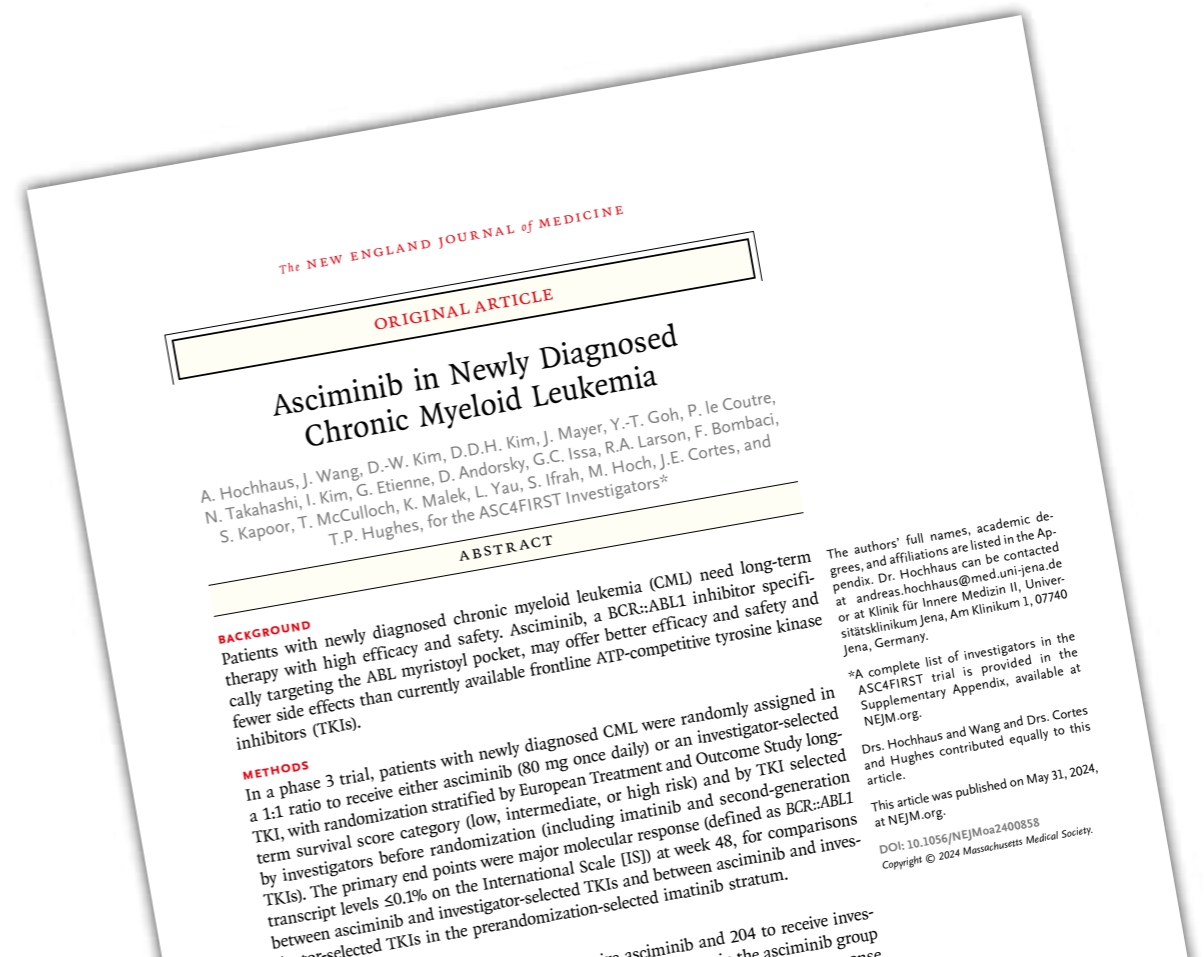
Nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica positiva al cromosoma Philadelphia (Ph+) di nuova diagnosi trattati con l'inibitore della tirosin-chinasi (TKI) di terza generazione asciminib si ottengono miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi dell'efficacia rispetto ai pazienti trattati con il TKI di prima generazione imatinib o con i TKI di seconda generazione attualmente approvati in prima linea, con un profilo di tollerabilità favorevole. Lo evidenziano i risultati dello studio di fase 3 **ASC4FIRST**, presentati fra i *Late Breaking Abstracts* al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago e pubblicati contemporaneamente sul *New England Journal of Medicine*.

I primi risultati dello studio mostrano che, al momento del cut-off dei dati (28 novembre 2023), complessivamente aveva raggiunto la risposta molecolare maggiore (MMR) a 48 settimane una percentuale di pazienti superiore fra quelli trattati con asciminib (201) rispetto a quelli trattati con un TKI a scelta dello sperimentatore tra imatinib, nilotinib dasatinib o bosutinib (204): 67,7% (IC al 95% 60,7%-74,1%) contro 49,% (IC al 95% 42%-56,1%), un miglioramento di quasi il 20% (IC al 95% 9,6%-28,2%; P < 0,001).

Inoltre, un confronto tra 101 pazienti trattati con asciminib e 102 pazienti trattati con imatinib ha mostrato un tasso di MMR a 48 settimane rispettivamente del 69,3% (IC al 95% 59,34%-78,10%) contro 40,2% (IC al 95% 30,61%-50,37%), con un miglioramento di quasi il 30% (IC al 95% 16,91%-42,18%; P < 0,001).

«Un numero significativo di pazienti con leucemia mieloide cronica – più della metà – non ottiene risposte molecolari profonde ed è il tipo di risultato che ci prefiggiamo di raggiungere ora che la remissione senza trattamento sta diventando sempre più importante», ha spiegato in conferenza stampa **Jorge E. Cortes**, del Georgia Cancer Center dell'Università di Augusta.

«ASC4FIRST è il primo studio che confronta un nuovo farmaco, in questo caso asciminib, con uno qualsiasi dei TKI approvati nella prima linea della leucemia mieloide cronica in





fase cronica», ha affermato l'autore. «Abbiamo dimostrato una risposta significativamente superiore in termini di tasso di MMR a 48 settimane, sia contro imatinib sia contro tutti i TKI di confronto, e un profilo di sicurezza e tollerabilità che favorisce asciminib rispetto a tutti i TKI, suggerendo che questo ottimo profilo beneficio/rischio potrebbe cambiare il paradigma di trattamento della leucemia mieloide cronica».

### Nuova speranza per il futuro con asciminib

In Europa si stimano circa 7000-9000 casi di leucemia mieloide cronica l'anno, di cui circa 600-800 nuovi casi in Italia; al momento, circa 9000 italiani risultano affetti da questo tumore raro del sangue che ha un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti.

«La leucemia mieloide cronica è un tumore raro del sangue, causato dalla proliferazione incontrollata di cellule staminali del midollo osseo. Un'alterazione cromosomica comporta

la creazione di una proteina anomala (la proteina di fusione BCR::ABL1, ndr), responsabile del processo leucemogeno e dell'elevato numero di globuli bianchi, caratteristica principale della malattia. Tale proteina anomala fornisce la possibilità di un bersaglio terapeutico, e diversi farmaci con funzione inibitoria sono a disposizione. Malgrado i notevoli risultati raggiunti, molti pazienti di nuova diagnosi non riescono però a raggiungere una risposta adeguata a un anno e molti interrompono o cambiano il trattamento a causa di effetti collaterali», ha commentato **Massimo Breccia**, dell'Università Sapienza di Roma, Ematologia Policlinico Umberto I.

«Per colmare questi obiettivi non raggiunti è necessario, quindi, avere a disposizione una terapia selettiva ed efficace, ma che allo stesso tempo sia tollerata a lungo termine. L'introduzione potenziale di asciminib per i pazienti di nuova diagnosi potrebbe rappresentare una nuova speranza per il futuro del trattamento della leucemia mieloide cronica».



© ASCO/ScottMorgan2024



## Asciminib

Asciminib è il capostipite di una nuova classe di farmaci, quella degli inibitori STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), caratterizzata da un meccanismo d'azione innovativo e peculiare. A differenza di tutti i TKI approvati per la leucemia mieloide cronica, che si legano al sito ATPasico della proteina BCR::ABL1, asciminib è un inibitore allosterico in grado di legarsi al sito di miristilazione della proteina sul dominio chinamico, arrestando la progressione delle cellule tumorali in maniera altamente efficace e tollerabile.

«Asciminib è un TKI con un nuovo meccanismo d'azione che, legandosi alla tasca miristoilica, offre la possibilità di una maggiore selettività e di una minore tossicità. Il farmaco è stato approvato per i pazienti trattati con diverse linee di terapie precedenti e in uno studio randomizzato in quel setting ha mostrato di migliorare efficacia e sicurezza. Pertanto, abbiamo deciso di portarlo nel setting della prima linea per vedere se si osservava qualcosa di simile», ha spiegato Cortes.

## Lo studio ASC4FIRST

Lo studio registrativo ASC4FIRST (NCT04971226) è un trial multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato testa a testa asciminib (braccio sperimentale) con un TKI standard approvato nella prima linea scelto dallo sperimentatore (braccio di confronto) in 405 pazienti adulti con leucemia mieloide cronica di nuova diagnosi in fase cronica Ph+, mai trattati con un TKI.

Prima della randomizzazione, lo sperimentatore, in accordo con il paziente, ha scelto l'agente di confronto tra imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib sulla base dell'attuale paradigma terapeutico, le caratteristiche e le comorbidità del paziente. Oltre alla stratificazione in base alla selezione del TKI, prima della randomizzazione i pazienti sono stratificati in base alla categoria di probabilità di sopravvivenza a lungo

termine secondo l'European Treatment and Outcome Study (EUTOS) (alta, media, bassa).

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 1:1 ai due bracci sperimentale e di confronto. Nel braccio sperimentale i pazienti sono stati stratificati in base al trattamento di confronto e 101 pazienti nella stratificazione di confronto con imatinib, e 100 in quella di confronto con i TKI di seconda generazione sono stati trattati con asciminib (80 mg al giorno). Nel braccio di confronto 102 pazienti sono stati trattati con imatinib (400 mg al giorno) e 102 con un TKI di seconda generazione come da protocollo (nilotinib 300 mg due volte al giorno, dasatinib 100 mg una volta al giorno, bosutinib 400 mg una volta al giorno).

L'endpoint primario era il tasso di MMR a 48 settimane. Gli endpoint secondari includevano, tra gli altri, il tasso di MMR a 96 settimane, il tempo all'interruzione a causa di eventi avversi, la MMR ai follow-up programmati, il tasso di risposta ematologica completa, la durata della MMR, la sopravvivenza libera da eventi (EFS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS).

## Risposte profonde

Le caratteristiche dei pazienti al basale erano ben bilanciate tra i bracci sperimentale e di confronto: l'età mediana era rispettivamente di 52 anni (range: 18-79) e 50,5 anni (range: 19-86). La maggior parte dei pazienti in entrambi i bracci aveva un'età compresa tra 18 e meno di 65 anni (77,1% contro 76,3%), era di sesso maschile (65,2% contro 61,3%), aveva una malattia a basso rischio cardiovascolare (<10%) secondo lo score di Framingham (54,2% contro 54,9%) e aveva un punteggio EUTOS di sopravvivenza a lungo termine basso (60,7% contro 61,3%).

I risultati dello studio mostrano, inoltre, che un maggior numero di pazienti ha ottenuto risposte molecolari profonde



con asciminib rispetto ai quelli trattati con i TKI di confronto. Infatti, i tassi di MR4 (livello del trascritto BCR::ABL1  $\leq 0,01\%$ ) alla settimana 48 sono risultati rispettivamente del 38,8% contro 20,6%, mentre i tassi di MR4.5 (livello del trascritto BCR::ABL1  $\leq 0,0032\%$ ) alla settimana 48 sono risultati rispettivamente del 16,9% contro 8,8%.

Nella stratificazione che ha confrontato asciminib e imatinib, i tassi di MR4 alla settimana 48 sono risultati rispettivamente del 42,6% contro 17,8% e i tassi di MR4.5 rispettivamente del 17,8% contro 4,9%. Nel confronto tra asciminib e i TKI di seconda generazione, invece, i tassi di MR4 alla settimana 48 sono risultati rispettivamente del 35% contro 26,5% e i tassi di MR4.5 rispettivamente del 16% contro 12,8%.

### **Profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole**

Nello studio, asciminib ha anche dimostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole, con un minor numero di eventi avversi di grado  $\geq 3$  e di eventi avversi che richiedevano interruzioni del trattamento rispetto a tutti i TKI di confronto scelti dagli sperimentatori.

In termini di sicurezza, gli eventi avversi non ematologici di qualsiasi grado osservati con maggiore frequenza tra tutti i

pazienti trattati con asciminib sono stati diarrea (15,5%), affaticamento (14%) e cefalea (13,5%). I pazienti trattati con imatinib hanno sviluppato più frequentemente diarrea (26,3%), nausea (21,2%) ed edema periorbitale/facciale (20,2%). Le tossicità di qualsiasi grado nel sottogruppo trattato con i TKI di seconda generazione comprendevano, invece, diarrea (25,5%), cefalea (21,6%) e rash (21,6%).

Le tossicità ematologiche di qualsiasi grado osservate con asciminib rispetto a imatinib rispetto ai TKI di seconda generazione consistevano in trombocitopenia (28% contro 28,3% contro 34,2%), neutropenia (25,0% contro 31,3% contro 34,3%), leucopenia (19,0% contro 29,3% contro 19,6%), anemia (11,5% contro 26,3% contro 22,5%) e linfocitopenia (6,0% contro 16,2% contro 6,9%).

**Silvana Giaretto**

### **Bibliografia**

T.P. Hughes, et al. ASC4FIRST, a pivotal phase 3 study of asciminib (ASC) vs investigator-selected tyrosine kinase inhibitors (IS TKIs) in newly diagnosed patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML): primary results. *J Clin Oncol.* 2024;42 (suppl 17):LBA6500. doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA6500. [Leggi](#)

A. Hochhaus, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2024; published online ahead of print 31 May; doi:10.1056/NEJMoa2400858. [Leggi](#)



© ASCO/ScottMorgan 2024

# Linfoma follicolare recidivato/refrattario, efficacia robusta del trattamento con epcoritamab

L'anticorpo bispecifico CD3xCD20 epcoritamab è in grado di mostrare un'efficacia robusta e clinicamente significativa come trattamento per i pazienti con linfoma follicolare recidivato/refrattario. A dimostrarlo sono i risultati di un'analisi dello studio di fase 1/2 **EPCORE NHL-1**, presentata a Chicago, al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

## Il protocollo di ottimizzazione della dose

Nella coorte principale (costituita da 128 pazienti), il tasso di risposta completa (CR) è risultato del 66% e il tasso di risposta parziale (PR) del 17%. Nella coorte di ottimizzazione del ciclo 1 (86 pazienti), il tasso di CR è risultato del 64% e quello di PR del 22%. Nelle due coorti, il tasso di negatività della malattia minima residua (MRD) è risultato del 67% nella prima coorte e 64% nella seconda. In tutti i pazienti valutabili e in quelli nell'analisi di riferimento del ciclo 3 al giorno 1 si è osservato un trend favorevole per la negatività della MRD e la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Il tempo mediano alla risposta in entrambe le coorti è stato di 1,4 mesi e il tempo mediano di raggiungimento di una CR di 1,5 mesi.

«Rispetto al dosaggio standard utilizzato nel protocollo precedente, con questo particolare protocollo di ottimizzazione del ciclo 1 si è ottenuto un tasso di risposta identico, di oltre l'80%, con un tasso di CR superiore al 60%, in questa popolazione di

pazienti. Allo stesso tempo, gli effetti avversi rappresentati dalla sindrome da rilascio di citochine (CRS) e dalla tossicità neurologica sono stati notevolmente ridotti utilizzando questa strategia di step-up del dosaggio», ha detto **Julie M. Vose**, dello University of Nebraska Medical Center di Omaha.

## La coorte principale

Nella coorte principale, il cut-off dei dati è stato eseguito il 21 aprile 2023 e il follow-up mediano è stato di 17,4 mesi.

Durante il ciclo 1, il giorno 1 è stata somministrata una dose di epcoritamab pari a 0,16 mg, il giorno 8 pari a 0,8 mg e il giorno 15 è stata somministrata la prima dose piena, pari a 48 mg. Dopo la prima dose completa era richiesto un ricovero in ospedale del paziente per 24 ore. Inoltre, è stata effettuata una profilassi della CRS con prednisolone.

L'obiettivo primario in questa coorte era la valutazione del tasso di risposta obiettiva (ORR) da parte di un comitato di revisione indipendente.

## La coorte di ottimizzazione del ciclo 1

Nella coorte di ottimizzazione del ciclo 1, il cut-off dei dati è stato effettuato l'8 gennaio 2024 e il follow-up mediano è stato di 5,7 mesi.





Nel ciclo 1, il giorno 1 è stata somministrata una dose di epcoritamab pari a 0,16 mg, il giorno 8 pari a 0,8 mg, il giorno 15 pari a 3 mg e il giorno 22 è stata somministrata la prima dose piena, pari a 48 mg. Il ricovero in ospedale non era mandatorio.

L'obiettivo primario era quello di valutare l'incidenza della CRS, per la quale è stata effettuata una profilassi con desametasone ed era raccomandata un'adeguata idratazione.

### **Le caratteristiche dei pazienti**

Potevano partecipare allo studio pazienti con un linfoma follicolare CD20-positivo recidivato/refrattario di grado compreso tra 1 e 3A, un performance status ECOG compreso tra 0 e 2 e già trattati con due o più linee precedenti di terapia antineoplastica comprendenti uno o più trattamenti con un anticorpo

monoclonale anti-CD20. Inoltre, per essere arruolati, i pazienti dovevano aver già effettuato un trattamento con un agente alchilante o lenalidomide, avere una malattia FDG-avida alla PET/TC ed essere già stati trattati con cellule CAR-T.

Nella coorte principale e in quella di ottimizzazione del ciclo 1, l'età mediana era di 65 anni e 63,5 anni, l'85% e il 92% dei pazienti avevano una malattia in stadio da III a IV secondo la classificazione di Ann Arbor e il 61% e il 51% un indice FLIPI tra 3 e 5. Inoltre, il 31% e il 20% dei pazienti avevano già effettuato quattro o più linee di terapia precedenti, il 52% e il 49% avevano una malattia in progressione dopo 24 settimane, il 70% e il 63% erano doppiamente refrattari, il 54% e il 44% avevano una refrattarietà primaria e il 69% e il 57% erano risultati refrattari all'ultima terapia sistemica.



© ASCO/ScottMorgan 2024



## La durata del trattamento

Da notare che il 98% e il 95% dei pazienti, rispettivamente, avevano ricevuto la prima dose completa, il numero mediano di cicli effettuato nelle due coorti è risultato rispettivamente di 8 e 5, la durata mediana del trattamento è stata rispettivamente di 8,3 mesi e 3,8 mesi e rispettivamente il 37% dei pazienti nella coorte principale e il 74% nella coorte di ottimizzazione del ciclo 1 erano ancora in trattamento.

I pazienti che hanno dovuto interrotto il trattamento sono stati il 63% nella prima coorte e il 26% nella seconda; il motivo dell'interruzione è stato la progressione della malattia rispettivamente nel 34% e 20% dei casi e gli eventi avversi rispettivamente nel 19% e 3% dei casi.

Gli eventi avversi emergenti durante il trattamento di grado 1/2 più comuni in entrambe le coorti sono stati la CRS (65% e 49%), le reazioni nella sede di iniezione (57% e 33%), l'affaticamento (28% e 20%) e la diarrea (25% e 12%). Gli eventi avversi emergenti durante il trattamento di grado 3 più comuni sono stati la COVID-19 (14% e 6%) e la neutropenia (13% e 10%).

Gli eventi avversi emergenti durante il trattamento hanno richiesto l'interruzione del trattamento in tre pazienti della coorte di ottimizzazione del ciclo 1: in due pazienti a causa di una polmonite e in uno per un'aspergillosi broncopolmonare di grado 2. Durante il trattamento, invece, non sono stati registrati eventi avversi fatali.

L'incidenza complessiva della CRS è risultata del 66% nella coorte principale e 49% nella coorte di ottimizzazione del ciclo 1. Per gestire la CRS è stato somministrato tocilizumab rispettivamente nel 24% e nel 12% dei pazienti e in entrambe le coorti si è ottenuto un tasso di risoluzione della CRS pari al 100%. Il tempo mediano di risoluzione è stato di 2 giorni in ciascuna coorte. Nella coorte principale, il 6% dei pazienti ha manifestato anche tossicità neurologica (ICANS, sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie).

## Arturo Zenorini

### Bibliografia

J. Vose, et al. EPCORE NHL-1 follicular lymphoma (FL) cycle (C) 1 optimization (OPT) cohort: expanding the clinical utility of epcoritamab in relapsed or refractory (R/R) FL. J Clin Oncol. 42, 2024 (suppl 16:7015); doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.7015. [Leggi](#)



# Linfoma di Hodgkin avanzato, progressione ritardata con regime basato su brentuximab vedotin

Il nuovo regime BrECADD – che comprende brentuximab vedotin, etoposide, ciclofosfamide, doxorubicina, dacarbazina e desametasone – permette di ottenere una sopravvivenza libera da progressione (PFS) superiore rispetto al regime eBEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine e prednisone) in pazienti con linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato (AS-cHL), con un profilo rischio-beneficio promettente. È quanto emerge dai risultati dello studio di fase 3 **GHSB HD21**, presentati al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), appena terminato a Chicago.

Infatti, a un follow-up mediano di 48 mesi, la PFS stimata a 4 anni è risultata superiore nel braccio BrECADD rispetto al braccio BEACOPP, collocandosi rispettivamente al 94,3% (IC al 95% 92,6-96,1) contro 90,9% (IC al 95% 88,7-93,1), differenza che corrisponde a una riduzione del rischio di progressione della malattia o decesso del 34% (HR 0,66; IC al 95% 0,45-0,97; P = 0,035), con tassi di sopravvivenza globale (OS) a 4 anni del 98,5% con il regime BrECADD rispetto al 98,3% con eBEACOPP.

Nello studio, il 42% dei pazienti del braccio BrECADD ha manifestato un evento di morbilità correlato al trattamento rispetto al 59% nel braccio eBEACOPP (P < 0,0001). Inoltre, sono state osservate riduzioni delle trasfusioni di globuli rossi e piastrine, rispettivamente nel 24% contro 52% e nel 34% contro 17% dei pazienti.

## Meno effetti avversi rispetto alla chemioterapia intensificata

«La chemioterapia intensificata offre un migliore controllo del linfoma rispetto a un trattamento meno intensivo. Tuttavia, ciò comporta un maggior numero di effetti avversi correlati al trattamento a breve e lungo termine», ha affermato l'autore dello studio, **Peter Borchmann**, del Dipartimento di Ematologia e Oncologia dell'Ospedale universitario di Colonia (Germania), dove è direttore del Programma linfoma e del Centro certificato per le neoplasie ematologiche.

«Per quanto riguarda il rapporto rischio-beneficio, c'è efficacia da un lato e tollerabilità dall'altro» ha aggiunto. In particolare, ha fatto notare, «la tollerabilità è molto rilevante in una coorte di pazienti giovani, con un alto tasso di guarigione e una lunga aspettativa di vita».

Borchmann ha anche osservato che la superiorità della PFS a 4 anni osservata con il regime BrECADD è un risultato senza precedenti nei pregressi studi del German Hodgkin Study Group.

## Terapia individualizzata in base al risultato della PET intermedia

GHSB HD21 è uno studio multicentrico internazionale randomizzato che è stato condotto in 233 centri di 9 Paesi e ha incluso 1500 pazienti con linfoma di Hodgkin classico (età media,

31,1 anni; fascia di età, 18-60 anni; 44% donne) che sono stati assegnati in proporzione 1:1 al trattamento con due cicli di BrECADD o due cicli di eBEACOPP prima di essere sottoposti a una stadiazione intermedia con PET/CT per determinare se avessero ottenuto una risposta metabolica completa.

I pazienti che erano PET2-negativi (negativi alla PET dopo due cicli di trattamento) hanno effettuato altri due cicli del regime prescritto, mentre quelli che erano PET2-positivi ne hanno effettuati altri quattro.

I livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH), utilizzato come marcatore del danno gonadico, sono tornati alla normalità dopo 4 anni più frequentemente nel braccio BrECADD rispetto al braccio eBEACOPP sia nelle donne (95,7% contro 73,4%) sia negli uomini (86,6% contro 39,8%), con tassi di natalità più elevati nel gruppo BrECADD (60 contro 43).

I tassi di PFS a 48 mesi sono risultati del 93% (IC al 95% 90,5-95,5) nel braccio eBEACOPP e 96,8% nel braccio BrECADD (IC al 95% 95,1-98,5) nei pazienti con PET2-negativa e rispettivamente dell'87,9% (IC al 95%, 83,5-92,5) e 90,4% (IC al 95%, 86,7-94,3) in quelli con PET2-positiva.

### **Riduzione dei fallimenti precoci del trattamento**

«Il beneficio di PFS associato al regime BrECADD è stato determinato da una riduzione dei fallimenti precoci del trattamento, cioè la progressione primaria entro 3 mesi (5 contro 15) o la recidiva precoce tra i mesi 3 e 12 (11 contro 23), osservata in tutti i sottogruppi studiati», ha sottolineato Borchmann.

Inoltre, la sindrome mielodisplastica primitiva secondaria o la leucemia mieloide acuta sono state rare e si sono verificate in due pazienti trattati con il regime BrECADD. Anche la polineuropatia sensoriale grave è risultata rara, essendosi manifestata di grado 3 nell'1% dei pazienti; in un paziente, dopo un anno di follow-up, persisteva una polineuropatia sensoriale grave.

### **Nuovo punto di riferimento**

«Per concludere, il rapporto rischio-beneficio complessivo di un trattamento con il regime BrECADD personalizzato e guidato dai risultati della PET2 è molto buono», ha detto Borchmann. «Raccomandiamo quindi il regime BrECADD come opzione di trattamento standard per i pazienti con linfoma classico in stadio avanzato».

«Il regime BrECADD è significativamente più efficace di BEACOPP ed è associato a una PFS a 4 anni senza precedenti, riducendo di un terzo il rischio di progressione, recidiva o morte. Oltre a permettere una durata ridotta del trattamento, di soli 3 mesi, per la maggior parte dei pazienti e avere una buona tollerabilità, il trattamento con BrECADD individualizzato in base al risultato della PET2 stabilisce un nuovo punto di riferimento per il trattamento dei pazienti adulti con AS-cHL», ha concluso Borchmann.

### **Arturo Zenorini**

#### **Bibliografia**

P. Borchmann, et al. Tolerability and efficacy of BrECADD versus BEACOPP in advanced stage classical Hodgkin lymphoma: GHSG HD21, a randomized study. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 17):abstr LBA7000. 10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA7000.

[Leggi](#)





# MELANOMA

Melanoma in stadio III, terapia neoadiuvante con nivolumab-ipilimumab  
possibile nuovo *standard of care*

Melanoma metastatico o non operabile, un nuovo studio per valutare fianlimab più cemiplimab  
contro relatlimab più nivolumab

Melanoma uveale non resecabile o metastatico trattato con tebentafusp,  
nei pazienti con malattia stabile outcome simili ai pazienti con risposta parziale

# Melanoma in stadio III, terapia neoadiuvante con nivolumab-ipilimumab possibile nuovo *standard of care*

Un trattamento neoadiuvante con due cicli di immunoterapia con nivolumab più ipilimumab, seguiti dalla chirurgia e, solo nei pazienti che non raggiungono una risposta patologica maggiore, da una terapia adiuvante, può ridurre il rischio di progressione, recidiva o morte del 68% rispetto alla sola chirurgia e 12 cicli di terapia adiuvante con nivolumab nei pazienti con melanoma in stadio III macroscopico, resecabile e con linfonodi positivi. Lo dimostrano risultati dello studio di fase 3 **NADINA** presentati in una sessione plenaria al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, e pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*.

Alla prima analisi *ad interim*, condotta dopo un follow-up mediano di 9,9 mesi, il tasso stimato di sopravvivenza libera da eventi (EFS) a 12 mesi è risultato dell'83,7% nel braccio sottoposto alla terapia neoadiuvante con nivolumab e ipilimumab più l'eventuale terapia adiuvante contro 57,2% nel braccio trattato con la sola terapia adiuvante (HR 0,32; IC al 99,9% 0,15-0,66; P < 0,0001). Il beneficio del trattamento sperimentale è rimasto coerente nei sottogruppi chiave e si è osservata una correlazione tra i tassi di risposta patologica completa e la sopravvivenza libera da eventi (EFS).

«Questa è stata allo stesso tempo l'analisi provvisoria e finale, perché il risultato è stato positivo in modo altamente significativo dal punto di vista statistico», ha detto il primo autore

dello studio, **Christian U. Blank**, del Netherlands Cancer Institute (NKI-AVL) di Amsterdam, durante la conferenza stampa di presentazione dei dati. «I risultati dello studio NADINA sanciscono che l'immunoterapia neoadiuvante dovrebbe diventare il nuovo standard di cura per il melanoma macroscopico in stadio III», ha aggiunto l'autore.





## Lo studio NADINA

Lo studio NADINA (NCT04949113) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, che ha coinvolto 423 pazienti con melanoma in stadio III macroscopico, operabile, assegnati secondo un rapporto 1:1 al trattamento neoadiuvante con due cicli di nivolumab più ipilimumab seguiti dalla chirurgia e l'eventuale terapia adiuvante (braccio sperimentale) oppure alla chirurgia seguita da 12 cicli di terapia adiuvante con nivolumab.

Nel braccio sperimentale, il trattamento neoadiuvante consisteva in nivolumab 240 mg e ipilimumab 80 mg ogni 3 settimane, per due cicli, seguiti poi dalla chirurgia. Ai pazienti che non ottenevano una risposta patologica maggiore (MPR) con la terapia neoadiuvante veniva offerta una terapia adiuvante scelta in base allo stato mutazionale del gene BRAF: quelli con tumori BRAF-mutati venivano sottoposti a un trattamento adiuvante con dabrafenib 150 mg due volte al giorno più trametinib 2 mg al giorno per 46 settimane; in quelli con tumori con BRAF *wild-type* si utilizzava, invece, nivolumab adiuvante alla dose di 480 mg ogni 4 settimane, per 11 cicli. A coloro che con la terapia neoadiuvante raggiungevano una risposta patologica maggiore, invece, non veniva fornito alcun trattamento aggiuntivo dopo la chirurgia. Nel braccio di

confronto, i pazienti sono stati sottoposti alla chirurgia, poi seguita da una terapia adiuvante con nivolumab alla dose di 480 mg ogni 4 settimane, per 12 cicli.

L'EFS era l'endpoint primario dello studio, mentre l'endpoint secondario chiave era la sopravvivenza globale (OS).

## La popolazione studiata

Le caratteristiche dei pazienti al basale erano bilanciate nei due bracci e la popolazione arruolata nello studio era considerata rappresentativa della popolazione complessiva con melanoma in stadio III.

La maggior parte dei pazienti arruolati era di sesso maschile (65%) ed era stata arruolata in Europa (66%), mentre l'età mediana dei partecipanti era di circa 60 anni.

Per quanto riguarda le caratteristiche del tumore, lo stadio T era ben distribuito fra T1 (14%), T2 (18,9%), T3 (21,3%) e T4 (23,2%). Tutti i pazienti avevano almeno un linfonodo positivo alla PET al momento della diagnosi, il 19,6% aveva da due a tre linfonodi e il 3,5% ne aveva più di tre. Inoltre, l'11,3% dei pazienti presentava metastasi in transito.



© ASCO/ScottMorgan2024



## Beneficio della terapia neoadiuvante con nivolumab-ipilimumab in tutti i sottogruppi

Nel sottogruppo con melanoma BRAF-mutato, il tasso di EFS stimato è risultato dell'83,5% nel braccio sperimentale contro 52,1% nel braccio di confronto (HR 0,29; IC al 99% 0,13-0,63;  $P < 0,0001$ ), mentre nel sottogruppo con BRAF wild-type è risultato rispettivamente dell'83,9% contro 62,4% (HR 0,35; IC al 99% 0,15-0,82;  $P = 0,0014$ ).

Il tasso di MPR ottenuto con la terapia neoadiuvante con nivolumab più ipilimumab è risultato del 56,6% secondo la valutazione locale e 59% secondo la revisione centralizzata, mentre il tasso di risposta patologica completa (pCR) è risultato rispettivamente del 45,8% e 47,2% e una minoranza di pazienti, rispettivamente il 9,4% e 8%, ha avuto una risposta patologica parziale. Per coloro che hanno ottenuto una pCR, il tasso di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) a 12 mesi è risultato del 95,4%, mentre per coloro che hanno ottenuto una risposta patologica quasi completa è risultato del 94,1% e per i pazienti con una risposta parziale del 76,1%.

I risultati delle analisi dei sottogruppi sono stati a favore della terapia neoadiuvante con nivolumab e ipilimumab in tutti i casi. In particolare, l'Hazard Ratio (HR) a favore del trattamento sperimentale è risultato pari a 0,31 (IC al 99% 0,04-2,25) nel sottogruppo in stadio T1, 0,16 (IC al 99% 0,03-0,85) nel sottogruppo in stadio T2, 0,38 nel sottogruppo in stadio T3 (IC al 99% 0,14-1,01) e 0,38 (IC al 99% 0,12-1,14) nel sottogruppo in stadio T4, rispettivamente.

«Lo studio conferma e mostra per la prima volta in uno studio di fase 3 che la somministrazione dell'immunoterapia prima dell'intervento chirurgico determina risultati superiori rispetto alla somministrazione dell'immunoterapia solo dopo l'intervento chirurgico», ha commentato **Michael Lowe**, del-

la Emory University di Atlanta, non coinvolto nello studio. «Lo studio conferma, inoltre, che la somministrazione di due farmaci immunoterapici prima dell'intervento chirurgico produce risposte eccellenti».

## Qualità della vita uguale nei due bracci

Gli eventi avversi di grado 3 o superiore osservati nel braccio sottoposto alla terapia neoadiuvante sono stati infezioni, diarrea, anomalie dell'emocromo, rash, febbre e affaticamento.

Effetti avversi di grado 3 o superiore sono stati osservati nel 47,2% dei pazienti nel braccio sottoposto alla terapia neoadiuvante e nel 34,1% di quelli del braccio che ha effettuato solo la terapia adiuvante. Nel complesso, sono stati osservati eventi avversi sistemici correlati al trattamento di grado 3 o superiore rispettivamente nel 29,7% e 14,7% dei pazienti ed eventi avversi di grado 3 o superiore correlati alla chirurgia rispettivamente nel 14,1% e nel 14,4% dei pazienti. Inoltre, si è verificato un decesso dovuto a polmonite nel braccio trattato con la sola terapia adiuvante.

«Nonostante la differenza nelle tossicità di grado 3 o 4 in questi pazienti, la qualità della vita è risultata uguale nei due bracci», ha sottolineato Blank, aggiungendo che «La maggior parte della tossicità o della riduzione della qualità della vita dei pazienti deriva dall'intervento chirurgico, e non dall'immunoterapia».

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

C.U. Blank, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab versus adjuvant nivolumab in macroscopic, resectable stage III melanoma: The phase 3 NADINA trial. *J Clin Oncol.* 2024;42 (suppl 17):LBA2. doi:10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA2. [Leggi](#)

C.U. Blank, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *New Engl. J. Med.* 2024; published June 2, 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2402604. [Leggi](#)



# Melanoma metastatico o non operabile, un nuovo studio per valutare fianlimab più cemiplimab contro relatlimab più nivolumab

Un nuovo studio di fase 3 confronterà la combinazione dell'anti-LAG-3 fianlimab più l'anti-PD-1 cemiplimab contro relatlimab più nivolumab in pazienti con melanoma non resecabile o metastatico. Si tratta dello studio **HARMONY HEAD TO HEAD**, il cui disegno è stato presentato durante il recente congresso della American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, da **Nikhil I. Khushalani**, dell'H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute di Tampa, in Florida.

## I presupposti dello studio

Fianlimab e cemiplimab, ha spiegato Khushalani, sono anticorpi monoclonali IgG4 completamente umanizzati ad alta affinità, diretti rispettivamente contro i componenti dei checkpoint immunitari LAG-3 e PD-1. Entrambi gli inibitori sono sviluppati da Regeneron.

Ci sono evidenze che il blocco concomitante del checkpoint immunitario LAG-3 possa aumentare l'efficacia dei farmaci anti-PD-1. Infatti, l'anti-LAG-3 relatlimab in combinazione con l'anti-PD-1 nivolumab ha dimostrato di offrire un beneficio di sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti con melanoma avanzato rispetto al solo nivolumab nello studio di fase 3 RELATIVITY-047. Inoltre, in uno studio multicorte di fase 1 (NCT03005782), la combinazione di fianlimab più cemiplimab ha mostrato un'attività clinica elevata in modo riproducibile (tasso di risposta obiettiva, ORR 61%, 98 pazienti) in tre coorti indipendenti di pazienti con melanoma metasta-

tico avanzato non trattati in precedenza con farmaci anti-PD-1 o anti-PD-L1, con un profilo di sicurezza accettabile.

Lo studio presentato al congresso di Chicago, come spiegato dall'autore, ha un protocollo semplificato per incoraggiare la partecipazione dei centri di vario livello.

## Lo studio HARMONY HEAD TO HEAD

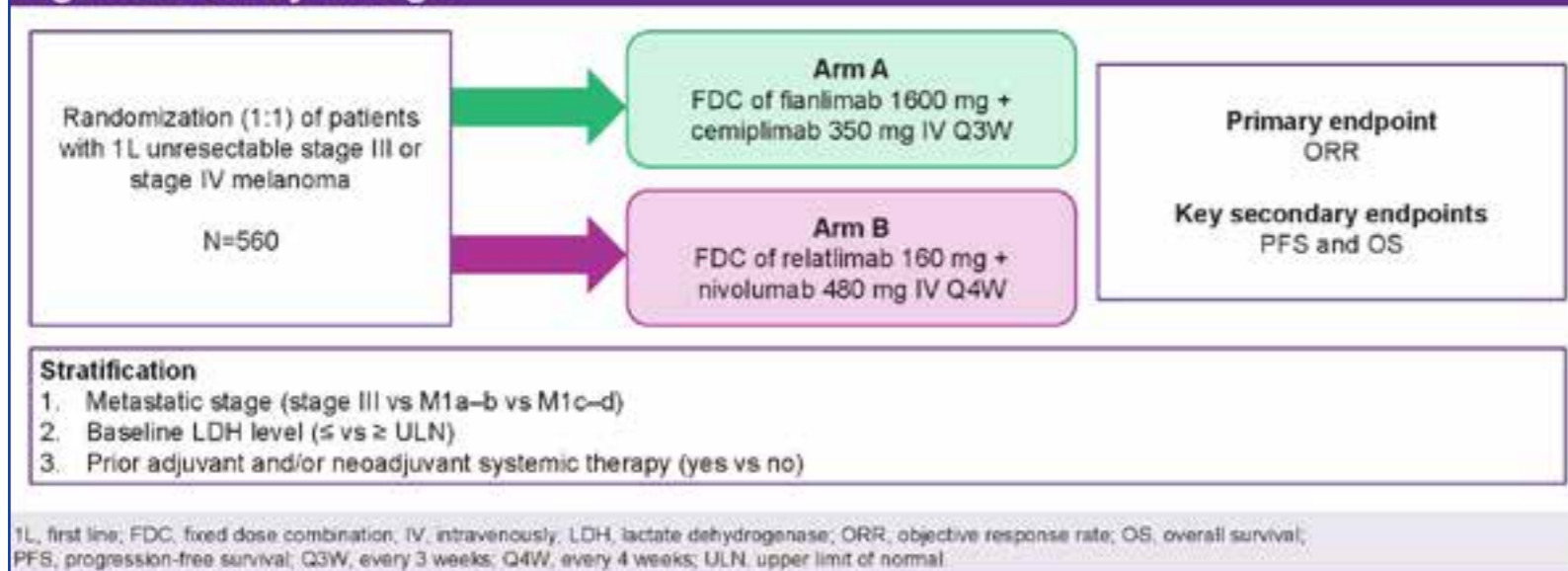
HARMONY HEAD TO HEAD (NCT06246916) è un trial multicentrico, randomizzato, in aperto, che confronterà le combinazioni a dose fissa di fianlimab più cemiplimab con relatlimab più nivolumab in pazienti con melanoma non resecabile o metastatico, non sottoposti in precedenza a una chemioterapia di prima linea per il melanoma avanzato.

Lo studio dovrebbe partire in agosto di quest'anno con data finale per la raccolta dei dati stimata per la valutazione dell'endpoint primario il 22 marzo 2027.

Il trial, al quale parteciperanno circa 80 centri in tutto il Nord America, ha come obiettivo primario l'ORR valutato da mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR). Gli endpoint secondari chiave sono rappresentati, invece, dalla sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). Altri endpoint secondari sono la durata della risposta (DOR), il tasso di controllo della malattia (DCR), l'ORR e la PFS valutati dagli sperimentatori, la sicurezza, la farmacocinetica e l'immunogenicità.



**Figure 1. Study design**



## I criteri di inclusione ed esclusione

Potranno partecipare allo studio pazienti adulti (età  $\geq 18$  anni) con melanoma non resecabile in stadio III o IV (metastatico) confermato istologicamente, non trattato in precedenza con una terapia sistemica. Inoltre, potranno essere arruolati pazienti trattati con terapie sistemiche adiuvanti e/o neoadiuvanti, ma con un intervallo libero da trattamento e da malattia superiore a 6 mesi, pazienti con una malattia misurabile secondo i criteri RECIST versione 1.1 e pazienti con un performance status ECOG  $\leq 1$  e un'adeguata funzionalità midollare, epatica e renale.

Saranno, invece, esclusi dall'arruolamento pazienti con una diagnosi di melanoma uveale, acrale o mucosale, con una malattia autoimmune in corso o recente (entro 2 anni) richiedente un trattamento, con un'infezione da HIV, HBV, HCV non controllata, non provvisti del dato relativo alla positività o meno per la mutazione BRAF V600E, con un'immunosoppressione sistemica, una storia di miocardite, la presenza di metastasi cerebrali attive o non trattate o di compressione del midollo spinale, e altri criteri ancora.

## Il trattamento

Il protocollo prevede che circa 560 pazienti siano assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a due bracci di trattamento: il braccio A, trattato con fianlimab più cemiplimab a dose fissa (rispettivamente 1600 mg e 350 mg) per via endovenosa ogni 3 settimane, e il braccio B, trattato con relatlimab alla dose di 160 mg più nivolumab alla dose di 480 mg endovena ogni 4 settimane.

I pazienti riceveranno il trattamento fino alla progressione della malattia, al manifestarsi di una tossicità inaccettabile, alla revoca del consenso, al ritiro dallo studio o all'interruzione dello studio da parte dello sponsor.

Tutti i partecipanti saranno stratificati in base allo stadio (stadio III contro M1a-b contro M1c-d), al livello di lattato deidrogenasi al basale (inferiore o uguale contro superiore al limite normale) e alla precedente terapia sistemica adiuvante e/o neoadiuvante eventualmente effettuata.

## Silvana Giaretto

## Bibliografia

N. I. Khushalani, et al. A phase 3 trial of fixed dose combinations of fianlimab (anti-LAG-3) + cemiplimab (anti-PD-1) versus relatlimab + nivolumab in patients with unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr TPS9611). [Leggi](#)



# Melanoma uveale non resecabile o metastatico trattato con tebentafusp, nei pazienti con malattia stabile outcome simili ai pazienti con risposta parziale

La biotech Immunocore ha presentato al congresso annuale dell'American Society for Clinical Oncology (ASCO) tre poster relativi all'impiego di tebentafusp per il trattamento di pazienti con melanoma uveale non resecabile o metastatico (mUM). I dati dello studio **IMCgp100-102** evidenziano che il beneficio del trattamento con tebentafusp nei pazienti con malattia stabile e qualsiasi riduzione della massa tumorale accertata è stato simile a quello dei pazienti con risposta parziale.

«Nei trial su tebentafusp di fase 2 e fase 3, i pazienti con malattia stabile e riduzione duratura del tumore, indipendentemente dalla profondità della risposta, hanno avuto un beneficio simile a quello dei pazienti che hanno ottenuto una risposta parziale secondo i criteri RECIST», ha affermato **Mohammed Dar**, Senior Vice President, Clinical Development, and Chief Medical Officer di Immunocore. «I dati presentati al congresso ASCO si aggiungono alle crescenti evidenze che confermano che il controllo della malattia è la migliore misura radiografica precoce del beneficio clinico riscontrabile attraverso la nostra piattaforma ImmTAC».

«Tebentafusp è ora lo standard di cura, nei Paesi in cui è stato lanciato, per i pazienti con melanoma uveale metastatico o non resecabile HLA-A\*02:01-positivi», ha dichiarato **Ralph Torbay**, Chief Commercial Officer di Immunocore. «I clinici potranno

ora fare riferimento a questi dati positivi, presentati oggi ad ASCO, per dare informazione sul trattamento a quei pazienti con malattia stabile e con una riduzione della massa tumorale».

## Tebentafusp

Tebentafusp è una nuova proteina bispecifica composta da un recettore per le cellule solubili T fuso con un anti-CD3 con funzione immuno-effettrice.

Il farmaco ha come bersaglio specifico la proteina gp100, un antigene espresso nei melanociti e nel melanoma. Si tratta della prima molecola sviluppata utilizzando la piattaforma tecnologica Immunocore ImmTAC, progettata per reindirizzare e attivare le cellule T, in modo da permettere loro di riconoscere e uccidere le cellule tumorali.

Tebentafusp è stato approvato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma uveale non resecabile o metastatico HLA-A\*02:01-positivi negli Stati Uniti, nell'Unione europea, in Canada, Australia e Regno Unito.

## Lo studio IMCgp100-102

IMCgp100-102 (NCT02570308) è uno studio multicentrico di fase 1/2, in aperto, a singolo braccio, sulla sicurezza e l'effica-

cia del tebentafusp nei pazienti con mUM precedentemente trattati. La fase 2 dello studio ha incluso 127 pazienti con mUM HLA-A\*02:01+ trattati con tebentafusp in seconda linea o in una linea successiva, alla dose raccomandata per la fase 2 di 68 mcg dopo l'escalation intra-paziente della dose, iniziando con 20 mcg (la settimana 1) e salendo a 30 mcg (settimana 2). L'endpoint primario era il tasso di risposta obiettiva (ORR), valutato centralmente da revisori indipendenti in cieco, mentre gli endpoint secondari erano rappresentati dalla sopravvivenza globale (OS) e dalla sicurezza.

Dei 127 pazienti trattati con tebentafusp nella fase 2 dello studio, il 25% (32 pazienti su 127) ha ottenuto una riduzione della massa tumorale, che è stata confermata in almeno una scansione successiva, inclusi sei casi di risposta parziale, con un ORR del 5%, e una stabilizzazione della malattia nel 20% dei casi (26 pazienti su 127).

Gli esiti clinici nei 26 pazienti con malattia stabile sono risultati simili a quelli dei sei pazienti con risposta parziale, inclusa la durata della riduzione della massa tumorale o della risposta e la risposta molecolare del ctDNA.

## Lo studio IMCgp100-202

IMCgp100-202 (NCT03070392) è uno studio randomizzato di fase 3 che ha valutato tebentafusp rispetto a una terapia scelta dallo sperimentatore (pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) in pazienti adulti con mUM HLA-A\*02:01-positivi, non trattati in precedenza.

Nella popolazione Intention-To-Treat, tebentafusp ha dimostrato un beneficio senza precedenti in OS con un Hazard Ratio (HR) pari a 0,51 (IC al 95% 0,37-0,71;  $P < 0,0001$ ) rispetto alla terapia di confronto scelta dallo sperimentatore (pembrolizumab nell'82% dei casi, ipilimumab nel 13%, dacarbazina nel 6%).

Un'analisi dello studio presentata al congresso ASCO evidenzia che l'andamento del ctDNA predice gli esiti nei pazienti trattati con tebentafusp in prima linea.

## Bibliografia

A. Ikeguchi, et al. Comparison of clinical outcomes of stable disease with confirmed tumor reduction and RECIST partial response for tebentafusp in metastatic uveal melanoma (mUM). *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 9529); doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.9529. [Leggi](#)

R.J. Sullivan, et al. Use of baseline and serial ctDNA dynamics to predict outcomes in patients treated with first-line tebentafusp, including those who were and were not treated beyond progression. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 9536); doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.9536. [Leggi](#)

P.D. Nathan, et al. Association between clinical and disease characteristics and detectable or undetectable baseline ctDNA in patients with metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 9537); doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.9537. [Leggi](#)



# TUMORI GINECOLOGICI

La terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di carcinoma ovarico/endometriale?  
Nuovi dati a lungo termine fanno chiarezza

Carcinoma ovarico avanzato, linfadenectomia sistematica post-chirurgia  
non migliora la sopravvivenza

Tumori da HPV, la vaccinazione anti-HPV può diminuirne il rischio fino a 40 anni di età



# La terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di carcinoma ovarico/endometriale? Nuovi dati a lungo termine fanno chiarezza

Una terapia ormonale sostitutiva (TOS) con soli estrogeni equini coniugati (CEE) è risultata associata a un aumento significativo rispetto al placebo dell'incidenza del tumore ovarico e dei tassi di mortalità legata al tumore in donne in post-menopausa che avevano subito una precedente isterectomia, secondo i dati di follow-up a 20 anni di uno studio della **Women's Health Initiative** (WHI), presentato in una conferenza stampa pre-apertura del congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Tuttavia, in un altro studio randomizzato della WHI, condotto su donne in post-menopausa non isterectomizzate, una TOS con CEE combinati con medrossiprogesterone acetato (MPA) non è risultata associata a un aumento dell'incidenza del carcinoma ovarico o della mortalità legata al tumore rispetto al placebo: un risultato che contrasta con i dati di precedenti studi osservazionali. Non solo. Questa combinazione è risultata anche associata a un'incidenza significativamente ridotta di tumore dell'endometrio.

«Questo follow-up a lungo termine degli studi della Women's Health Initiative mostra che sebbene nelle donne in post-menopausa che avevano assunto solo CEE si siano osservate un'incidenza più elevata di carcinoma ovarico e una mortalità per carcinoma ovarico più alta rispetto alle donne che avevano assunto un placebo, il rischio assoluto di tumore ovarico è risultato estrema-

mente basso in entrambi i gruppi. Sebbene queste nuove informazioni costituiscano una parte importante della consulenza e dell'educazione della paziente, visti i bassi numeri in gioco, non dovrebbero necessariamente avere un impatto sulla decisione di una donna di assumere una TOS durante la menopausa per alleviare i sintomi della stessa», ha commentato come portavoce dell'ASCO **Eleonora Teplinsky**, del Valley Mount Sinai Comprehensive Cancer Care di Paramus, in New Jersey.

In più, ha fatto notare l'esperta, «i CEE sono una preparazione a base di estrogeni che attualmente si utilizza meno, e questo rende difficile estrapolare questi risultati dello studio alle preparazioni a base di estrogeni dei giorni nostri, sebbene il contesto storico sia utile».

## Questione dibattuta per oltre 50 anni

«I CEE e l'MPA sono stati approvati per la prima volta come terapia ormonale negli Stati Uniti nel 1943, e da allora la questione del loro possibile impatto sul rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio è rimasta irrisolta, dopo oltre 50 anni di follow-up», ha spiegato in conferenza stampa il primo autore dello studio, **Rowan T. Chlebowski**, ricercatore presso il Lundquist Institute, nonché direttore della divisione di oncologia medica ed ematologia presso il Medical Center dell'Harbour-University of California di Los Angeles (UCLA) e professore di medicina presso la David Geffen School of Medicine dell'UCLA.



Prima degli studi della WHI, randomizzati e controllati con placebo, studi osservazionali su pazienti con cancro dell'endometrio o dell'ovaio avevano dato risultati generalmente coerenti riguardo all'impatto del trattamento con soli estrogeni, ma risultati contrastanti riguardo a quello del trattamento con estrogeni più progestinici. Inoltre, ha sottolineato l'autore, non vi erano dati generati da studi randomizzati, relativi all'effetto dei soli estrogeni sulla mortalità legata al carcinoma ovarico.

Per cercare di fare chiarezza sul tema, Chlebowski e i colleghi hanno valutato l'impatto a lungo termine degli estrogeni più progestinici e dei soli estrogeni sul rischio di carcinoma ovarico e dell'endometrio e sulla mortalità legata a questi tumori nelle donne in post-menopausa riportati negli studi clinici randomizzati condotti dalla WHI.

«Il nostro studio fornisce gli unici dati a lungo termine provenienti da uno studio randomizzato su due tumori comuni nelle donne in post-menopausa e due delle terapie più comunemente utilizzate», ha affermato l'autore.

## I due studi della WHI

I ricercatori hanno effettuato un'analisi di follow-up a lungo termine di due studi randomizzati condotti fra il 1993 e il 1998 nell'ambito della WHI in 40 centri statunitensi, su un totale di 27.347 donne in post-menopausa, di età compresa fra 50 e 79 anni, che non avevano avuto un cancro al seno né un altro tipo di tumore nei 10 anni precedenti. Il primo studio aveva arruolato 10.739 donne che erano state sottoposte a una precedente isterectomia e avevano assunto CEE alla dose di 0,625 mg al giorno o un placebo, mentre il secondo studio 16.608 donne in post-menopausa non isterectomizzate che avevano assunto CEE alla dose di 0,625 mg al giorno più MPA alla dose di 2,5 mg al giorno oppure placebo.



«Abbiamo condotto uno studio sul cancro dell'endometrio solo nelle donne che avevano assunto CEE più MPA, perché già era noto l'aumento del rischio di questo tumore nelle donne che assumevano solo estrogeni», ha osservato Chlebowski.

I ricercatori avevano pianificato per entrambi i trattamenti una durata di 8,5 anni, ma la terapia è stata interrotta, in realtà, dopo 5,6 anni nel gruppo che assumeva la combinazione di CEE e MPA, a causa dell'aumento osservato di rischio di tumore della mammella, e dopo 7,2 anni nel gruppo che assumeva solo i CEE, per via dell'aumento osservato del rischio di ictus.

## I risultati

Nello studio focalizzato sulla TOS con soli CEE, i ricercatori hanno visto che le donne che avevano assunto la terapia ormonale avevano un rischio due volte maggiore di sviluppare un tumore ovarico e una probabilità tre volte maggiore di morire a causa del tumore rispetto a quelle del gruppo di controllo. In particolare, le donne che hanno sviluppato un tumore ovarico sono state 35 nel gruppo trattato con i CEE (tasso annualizzato: 0,041%) contro 17 nel gruppo trattato con il placebo (tasso annualizzato: 0,020%; HR 2,04; IC al 95% 1,14-3,65; P = 0,014), mentre i decessi dovuti al tumore ovarico sono stati rispettivamente 25 (tasso annualizzato: 0,024%) e 9 (tasso annualizzato: 0,008; HR, 2,79; IC al 95% 1,30-5,99; P = 0,006). L'aumento del rischio di sviluppare un carcinoma ovarico si è manifestato al dodicesimo anno di follow-up e non è diminuito nel tempo.

«Questo è il primo studio clinico randomizzato con dati che indicano come l'uso dei soli estrogeni aumenti la mortalità per tumore ovarico», ha sottolineato Chlebowski.

Nello studio relativo alla TOS combinata, invece, il gruppo trattato con CEE più MPA non ha mostrato un aumento del rischio di sviluppare un carcinoma ovarico o di morire a causa del tu-

more rispetto al gruppo di controllo; in più, il gruppo che aveva assunto la TOS ha mostrato un rischio di sviluppare un tumore dell'endometrio inferiore del 28% rispetto al gruppo placebo, mentre non si è visto lo stesso impatto sulla mortalità dovuta al tumore. In particolare, le donne che hanno sviluppato un tumore dell'ovaio sono state rispettivamente 75 (tasso annualizzato: 0,051%) e 63 (tasso annualizzato: 0,045%; HR 1,14; IC al 95%, 0,82 -1,59; P = 0,44) e quelle decedute a causa di questo tumore rispettivamente 65 (tasso annualizzato: 0,037%) e 52 (tasso annualizzato: 0,031%; HR 1,21; IC al 95% 0,84-1,74; P = 0,31), mentre quelle che hanno sviluppato un cancro dell'endometrio sono state rispettivamente 106 (tasso annualizzato: 0,073%) e 140 (tasso annualizzato: 0,10%; HR 0,72; IC al 95%, 0,56-0,92; P = 0,010) e quelle decedute a causa di questo tumore rispettivamente 13 (tasso annualizzato: 0,007%) e 21 (tasso annualizzato: 0,013%; HR 0,68; IC al 95% 0,47-1,97; P = 0,034).

## I prossimi passi

«Questi risultati forniscono informazioni per prendere decisioni riguardo all'uso della terapia ormonale e suggeriscono di riconsiderare le raccomandazioni delle linee guida riguardo all'impiego dei soli estrogeni nelle donne in post-menopausa», ha concluso Chlebowski.

Sulla base dei dati di queste analisi, i ricercatori pensano ora includere il carcinoma ovarico fra i rischi associati alla TOS identificati dalla WHI. Tale rischio, infatti, non è attualmente incorporato nelle attuali linee guida sulla prescrizione della TOS per le donne in post-menopausa.

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

R.T. Chlebowski, et al. Menopausal hormone therapy and endometrial and ovarian cancer outcomes: long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trials. J Clin Oncol. 2024;42(suppl 16):10506. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.10506. [Leggi](#)





# Carcinoma ovarico avanzato, linfadenectomia sistematica post-chirurgia non migliora la sopravvivenza

L'aggiunta della linfadenectomia pelvica e para-aortica retroperitoneale alla chirurgia citoreduttiva durante la chirurgia primaria, o il suo utilizzo dopo la chemioterapia neoadiuvante, non ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) o la sopravvivenza globale (OS) nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato, secondo i dati dello studio di fase 3 **CARACO**, presentati al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Dopo un follow-up mediano di 9 anni, la PFS mediana per le pazienti non sottoposte alla linfadenectomia retroperitoneale è risultata di 14,8 mesi, a fronte di 18,6 mesi per quelle in cui è stata eseguita (HR 0,96; IC al 95% 0,77-1,20; P = 0,712), mentre l'OS mediana è risultata rispettivamente di 48,9 mesi contro 58,8 mesi (HR 0,92; IC al 95% 0,72-1,17; P = 0,489). I risultati non sono stati significativamente diversi nel gruppo sottoposto alla chirurgia primaria (*upfront*) e in quello che ha effettuato prima la chemioterapia neoadiuvante e poi la chirurgia di intervallo.

«Lo studio CARACO è l'unico studio prospettico randomizzato che pone la questione dell'impatto della linfadenectomia sistematica in caso di terapia neoadiuvante», ha sottolineato durante la sua presentazione **Jean-Marc Classe**, direttore del dipartimento di chirurgia oncologica presso l'Institut de Cancérologie de l'Ouest di Saint-Herblain (Loire Atlantique, Francia).

## Lo studio CARACO

Lo studio CARACO (NCT01218490) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, nel quale le pazienti sono state assegnate secondo un rapporto 1:1 all'esecuzione di un intervento chirurgico con linfadenectomia o senza linfadenectomia.

Sono state arruolate nella sperimentazione pazienti di età superiore ai 18 anni con carcinoma ovarico epiteliale e una scansione Tac o Rm toraco-addomino-pelvica senza linfonodi superiori a 2 cm. Inoltre, le partecipanti dovevano avere una malattia in stadio FIGO da III a IVA o doveva essere fattibile una chirurgia primaria ottimale o, in caso contrario, un intervento chirurgico di intervallo dopo la chemioterapia neoadiuvante.

Sono state, invece, escluse le donne con un carcinoma non epiteliale o *borderline*, una precedente resezione dei linfonodi retroperitoneali e una scansione Tac o Rm toraco-addomino-pelvica con linfonodi di oltre 2 cm prima di qualsiasi trattamento. Anche i tumori residui di oltre 1 cm e l'impossibilità di un intervento chirurgico completo dopo tre cicli su quattro di chemioterapia neoadiuvante erano motivo di esclusione dallo studio.

Il cut-off dei dati è stato fissato il 31 gennaio 2023. Sono state arruolate in totale 450 pazienti, di cui 379 sono state randomizzate e sono stati osservati 314 eventi. Da notare che dall'analisi finale mancavano 22 eventi.

L'endpoint primario era la PFS. Per centrare questo endpoint era richiesta una potenza dell'80% a un lato alfa = 5% per rilevare un HR di 0,76 con la linfadenectomia retroperitoneale rispetto all'omissione di tale linfadenectomia. Gli endpoint secondari includevano, invece, OS, sicurezza, esito chirurgico e qualità della vita.

## Le caratteristiche del campione

Al basale, l'età mediana delle pazienti era rispettivamente di 65 anni e 64 anni, l'86% e l'87,6% aveva un carcinoma grave o endometrioidale, e l'85,6% e 88,3% aveva eseguito un intervento chirurgico che non aveva lasciato un residuo di malattia. La durata mediana dell'intervento chirurgico è stata di 240 minuti contro 300 minuti, e rispettivamente il 26% e il 21% delle pazienti sono state sottoposte a una chirurgia primaria e il 74% e il 79% a una chirurgia di intervallo, dopo la chemioterapia neoadiuvante.

Tra le pazienti sottoposte alla linfadenectomia retroperitoneale, il numero mediano di linfonodi resecati è risultato pari a 28 (IQR 19-36). Inoltre, il 43% delle pazienti aveva uno o più linfonodi coinvolti.

## Aumento delle complicanze chirurgiche

Entro 30 giorni dall'intervento, il 29,7% delle donne non sottoposte alla linfadenectomia retroperitoneale ha avuto una perdita di sangue o necessità di una trasfusione, rispetto al 39,3% di quelle sottoposte alla procedura (P = 0,049).

Rispettivamente il 3,1% contro 8,3% delle pazienti (P = 0,031) ha dovuto effettuare un nuovo intervento e il 3,8% di quelle sottoposte alla linfadenectomia ha subito un danno urinario (P = 0,006). Inoltre, rispettivamente nell'1,1% contro 2,2% delle pazienti si è osservata la formazione di una fistola digestiva, nel 3,7% contro 1,6% un'embolia polmonare e lo 0,5% contro 1,1% delle pazienti è deceduto.

«Lo studio CARACO è il primo studio randomizzato a dimostrare che la linfadenectomia sistematica dovrebbe essere omessa nel carcinoma ovarico epiteliale avanzato con linfonodi clinicamente negativi, anche in pazienti sottoposte alla chemioterapia neoadiuvante e poi alla chirurgia di intervallo. Questa *de-escalation* chirurgica permette di ridurre significativamente la morbilità post-operatoria grave», concludono gli autori dello studio.

## Arturo Zenorini

### Bibliografia:

JM Classe, et al. Omission of lymphadenectomy in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with primary or interval cytoreductive surgery after neoadjuvant chemotherapy: The CARACO phase III randomized trial. J Clin Oncol 42, 2024 [suppl 17; abstract LBA5505; 10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA5505 [Leggi](#)





# Tumori da HPV, la vaccinazione anti-HPV può diminuirne il rischio fino a 40 anni di età

La vaccinazione contro il papillomavirus umano (HPV), sembra garantire un effetto protettivo contro i tumori correlati al virus, come quello orofaringeo e ovarico, nelle donne e negli uomini fino all'età di 40 anni. Lo rivelano i risultati di un'analisi retrospettiva presentati durante il meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

I risultati mostrano che i tassi per tutti i tumori correlati all'HPV e per il cancro della cervice sono stati significativamente più bassi (odds ratio [OR] 0,73; IC al 95% 0,57-0,94;  $P < 0,05$  e OR 0,46; IC al 95% 0,29-0,72;  $P < 0,05$ ) nelle donne vaccinate rispetto alle quelle non vaccinate. Le differenze fra i due gruppi per quanto riguarda i tassi di cancro vulvare/vaginale (OR 1,7; IC al 95% 0,81-3,4) e di cancro della testa e del collo (OR 0,67; IC al 95% 0,42-1,08) non hanno raggiunto la significatività statistica. In particolare, i dati relativi al cancro anale non erano sufficienti per l'analisi.

Anche nei pazienti maschi sono stati osservati tassi significativamente più bassi per i vaccinati rispetto ai non vaccinati per tutti i tumori correlati all'HPV (OR 0,46; IC al 95% 0,29-0,72;  $P < 0,001$ ) e per i tumori della testa e del collo (OR 0,44; IC al 95% 0,26-0,73;  $P < 0,001$ ). I dati, tuttavia, non erano sufficienti per analizzare i tassi dei tumori del pene e dell'ano.

«Il nostro studio ha dimostrato che i pazienti di età inferiore ai 40 anni che sono stati vaccinati per l'HPV potrebbero avere tassi più bassi di tumori tipicamente causati dall'HPV, tra cui il cancro orofaringeo e il cancro del collo dell'utero», ha dichia-

rato **Jefferson DeKloe**, della Thomas Jefferson University di Philadelphia, in Pennsylvania, in conferenza stampa.

## Tumori HPV-correlati

L'HPV è noto per causare tumori dell'orofaringe, del collo dell'utero e delle regioni anali e genitali. I vaccini contro l'HPV hanno dimostrato la capacità di prevenire l'infezione e sono raccomandati per i maschi e le femmine tra i 9 e i 26 anni di età negli Stati Uniti, mentre in Italia è la vaccinazione contro l'HIV è raccomandata e gratuita per ragazze e ragazzi a partire dagli 11 anni di età.

Inoltre, possono ricevere questo vaccino anche le persone fino a 45 anni. Tuttavia, i tassi di vaccinazione contro l'HPV negli Stati Uniti sono inferiori rispetto a quelli di altre malattie trasmissibili, ha detto DeKloe.

## Analisi retrospettiva

Per studiare ulteriormente i tassi di insorgenza dei tumori correlati all'HPV nei soggetti vaccinati e non vaccinati, gli autori hanno condotto un'analisi retrospettiva utilizzando i dati del TriNetX Database's US Collaborative Network, includendo informazioni provenienti da cartelle cliniche elettroniche anonimizzate di 90 milioni di pazienti di 63 organizzazioni sanitarie statunitensi.

I partecipanti avevano un'età compresa tra 9 e 39 anni e sono stati suddivisi in due coorti. La prima comprendeva i pazienti che avevano ricevuto un vaccino contro l'HPV tra

il 2010 e il 2023, mentre la seconda consisteva in pazienti a cui nello stesso periodo era stato somministrato un vaccino diverso dall'anti-HPV. In ciascuna coorte sono stati poi identificati i pazienti con diagnosi di tumore della testa e del collo, tumore del collo dell'utero, tumore anale, tumore del pene e tumore vulvare/vaginale.

L'intera coorte di pazienti vaccinati con l'anti-HPV comprendeva 760.540 maschi e 945.999 femmine, mentre la coorte dei non vaccinati per l'HPV comprendeva 760.539 maschi e 945.943 femmine. I pazienti delle due coorti sono stati abbinati per età, razza/etnia e indice di massa corporea (BMI) e gli autori hanno esaminato gli esiti del tumore fino ad almeno 5 anni dopo la vaccinazione.

## Analizzato il legame fra storia di vaccinazione e displasia cervicale

DeKloe e i colleghi hanno analizzato anche la correlazione fra storia di vaccinazione e displasia cervicale. A tale scopo, hanno identificato pazienti di età compresa tra i 21 e i 39 anni che si erano sottoposte al pap-test, escludendo quelle con una precedente storia di risultati anomali. Alla fine, entrambe le coorti, quella vaccinata e quella non vaccinata contro l'HPV, erano composte da 41.676 donne ciascuna. Dopo aver effettuato il matching per età, razza/etnia e BMI, gli autori hanno esaminato i tassi di displasia, carcinoma in situ, procedura di escissione elettrochirurgica ad anello (LEEP) e conizzazione.

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra le pazienti vaccinate e quelle non vaccinate contro l'HPV per quanto riguarda la presenza di cellule squamose atipiche di significato indeterminato (OR 0,90; IC al 95% 0,77-1,04) e di lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (OR 0,87; IC al 95% 0,75-1,01) al pap-test.

Al contrario, sono state osservate differenze statisticamente significative per i tassi delle lesioni squamose intraepiteliali di alto grado (OR 0,44; 95% IC 0,30-0,65;  $P < 0,0001$ ), di carcinoma in situ (OR 0,42; 95% IC 0,25-0,72;  $P < 0,0001$ ), di risultati anomali del pap-test (OR 0,87; IC al 95% 0,79-0,95;  $P < 0,01$ ) e di conizzazione/LEEP (OR 0,45; IC al 95% 0,28-0,71;  $P < 0,0001$ ) per le pazienti vaccinate contro l'HPV rispetto a quelle non vaccinate.

**Silvana Giaretto**

### Bibliografia

J. DeKloe, et al. Effects of HPV vaccination on the development of HPV-related cancers: a retrospective analysis of a United States-based cohort. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl 16)10507; doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.10507. [Leggi](#)





# VARIE



**Pillola**

Prof. Paolo Marchetti



POLMONE

TUMORI GASTRO-  
INTESTINALI

MAMMELLA

TUMORI  
GENITOURINARI

TUMORI  
EMATOLOGICI

MELANOMA

TUMORI  
GINECOLOGICI

VARIE



Prof. Paolo Marchetti

Studio ROME: discussione dei casi in un Molecular Tumor Board  
aumenta le possibilità di cura



**GUARDA IL VIDEO**



# Sei interessato all'oncologia?

Consulta gli speciali ASCO di PharmaStar già pubblicati



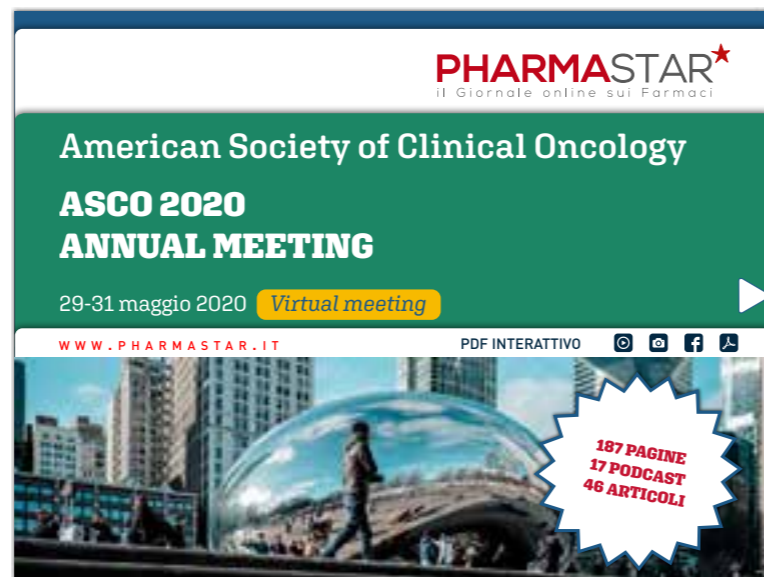
ASCO 2023



ASCO 2022



ASCO 2021



ASCO 2020



ASCO 2018

# Sei interessato all'oncologia?

Consulta gli speciali ESMO di PharmaStar già pubblicati



ESMO 2023



ESMO 2022



ESMO 2021



ESMO 2020



ESMO 2019



ESMO 2018



ESMO 2017



ESMO 2016



# Sei interessato all'oncologia ginecologica?

## Consulta i Quaderni MITO di PharmaStar già pubblicati



MITO 2023



MITO 2022



MITO 2021/2



MITO 2021/1



MITO 2020/2



MITO 2020/1



MITO 2019



MITO 2018



POLMONE

TUMORI GASTRO-  
INTESTINALI

MAMMELLA

TUMORI  
GENITOURINARI

TUMORI  
EMATOLOGICI

MELANOMA

TUMORI  
GINECOLOGICI

VARIE



# Empowered to make an impact

At Astellas, our success comes down to the passion of our people who are pursuing ideas in new scientific spaces – including innovative medicines in highly specialised immuno-oncology, genetic regulation, blindness and regeneration, mitochondria and targeted protein degradation – that transform healthcare and improve patients’ lives.

We are a global pharmaceutical company, working at the forefront of healthcare change to turn innovative science into value for patients.

**Discover more at [astellas.com](https://www.astellas.com)**



POLMONE

TUMORI GASTRO-  
INTESTINALI

MAMMELLA

TUMORI  
GENITOURINARI

TUMORI  
EMATOLOGICI

MELANOMA

TUMORI  
GINECOLOGICI

VARIE



# Dove la scienza può arrivare.



[www.astrazeneca.com](http://www.astrazeneca.com)



POLMONE

TUMORI GASTRO-  
INTESTINALI

MAMMELLA

TUMORI  
GENITOURINARI

TUMORI  
EMATOLOGICI

MELANOMA

TUMORI  
GINECOLOGICI

VARIE

## PHARMASTAR

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 – www.medicalstar.it



## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

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 REALIZZATO LO SPECIALE



Alessandra Terzaghi

*Testi, videointerviste ed editing*



Silvana Giaretto

*Testi*



Arturo Zenorini

*Testi*

Si ringrazia per la collaborazione





SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

**PHARMASTAR**<sup>★</sup>  
il Giornale online sui Farmaci

