

ONCOLOGIA MEDICA
**EUROPEAN SOCIETY
FOR MEDICAL ONCOLOGY**

Barcelona, 13-17 settembre 2024

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**124 PAGINE
29 VIDEO
28 ARTICOLI**

Introduzione

124 pagine, 28 articoli, 29 video a Key Opinion Leader, oltre sette aree dell'oncologia coperte. Sono i numeri del nuovo Quaderno speciale di PharmaStar dedicato al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), che si è tenuto quest'anno a Barcellona dal 13 al 17 settembre.

In questa edizione, sono da segnalare, in particolare, due studi, entrambi presentati in un Simposio presidenziale e pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*, che sanciscono il ruolo dell'immunoterapia perioperatoria come nuovo *standard of care* in due tipi di tumori.

Il primo è lo studio **NIAGARA**, su pazienti con carcinoma della vescica muscolo-invasivo. In questo trial, il trattamento con l'anti-PD-L1 durvalumab, somministrato prima della chirurgia in associazione con la chemioterapia neoadiuvante e successivamente in monoterapia, dopo l'intervento, ha dimostrato di migliorare in modo significativo sia la sopravvivenza libera da eventi sia la sopravvivenza globale rispetto alla sola chemio neoadiuvante, riducendo del 32% il rischio di recidiva o morte.

Il secondo studio che vede protagonista l'immunoterapia perioperatoria, in questo caso con pembrolizumab, è il **KEYNOTE-522**, condotto su pazienti con carcinoma mammario triplo negativo in stadio iniziale, ad alto rischio di recidiva. Nel trial, il trattamento con pembrolizumab combinato con la chemioterapia neoadiuvante, seguito dalla chirurgia e poi dal solo pembrolizumab ha dimostrato di migliorare in modo significativo la sopravvivenza globale rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante, riducendo del 34% il rischio di morte.

Altri due studi sull'immunoterapia, con risultati *practice-changing*, presentati entrambi in un Simposio presidenziale, sono il

KEYNOTE-A18, sul tumore della cervice uterina di nuova diagnosi localmente avanzato e ad alto rischio, e il **POD1UM-303/InterAACT 2**, sul carcinoma del canale anale avanzato, inoperabile, due setting di malattia per i quali da molto tempo non si avevano novità terapeutiche significative.

Nel KEYNOTE-A18, pubblicato in contemporanea su *The Lancet*, pembrolizumab aggiunto alla chemioradioterapia (CRT) concomitante e poi proseguito in monoterapia ha prodotto un miglioramento significativo della sopravvivenza globale rispetto alla sola CRT, riducendo del 33% il rischio di morte.

Nel POD1UM-303/InterAACT 2, invece, l'aggiunta dell'immunoterapia con l'anti-PD-1 retifanlimab alla chemioterapia standard a base di platino ha dimostrato di migliorare in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola chemioterapia, riducendo del 37% il rischio di progressione o morte.

Al meeting sono stati presentati molti studi anche sugli anticorpi farmaco-coniugati (ADC), una forma di immunoterapia innovativa. Fra questi, spicca senz'altro lo studio **DESTINY-Breast12**, pubblicato in contemporanea su *Nature Medicine*, che ha valutato l'ADC trastuzumab deruxtecan nel tumore della mammella HER2-positivo metastatico, con una buona rappresentanza anche di pazienti con metastasi cerebrali. Lo studio è importante perché sancisce l'efficacia di questo ADC e il suo ruolo come terapia di scelta di seconda linea in questo setting, anche nelle pazienti con metastasi cerebrali, sia stabili sia attive.

Di queste novità, e di molto altro, vi diamo conto nel nostro Quaderno speciale dedicato al congresso ESMO 2024.

Buona lettura e buona visione.

Alessandra Terzaghi



LE SEZIONI

TUMORI GASTRO- INTESTINALI

5 articoli

MAMMELLA

4 articoli

TUMORI GENITOURINARI

2 articoli

TUMORI GINECOLOGICI

2 articoli

MELANOMA

5 articoli

POLMONE

2 articoli

VARIE

8 articoli





34,000
Participants

598
Speakers



149
Countries

2,186 Abstracts presented

83 Including
Late-breaking abstracts

151 Proffered Papers | **12** Abstracts selected for
Presidential Symposia

207 Mini Orals

1,828 Posters

208 Sessions

TUMORI GASTROINTESTINALI

Carcinoma anale a cellule squamose, con retifanimab aggiunto alla chemio rischio di progressione e morte ridotto del 37%

Carcinoma epatocellulare, con lenvatinib/pembrolizumab migliora la PFS nei pazienti sottoposti a chemioembolizzazione

Tumore gastrico HER2+, pembrolizumab aggiunto allo standard di prima linea allunga la vita

Carcinoma epatocellulare non resecabile, con durvalumab più tremelimumab un paziente su cinque è vivo a 5 anni

Tumori stromali gastrointestinali, dati preliminari interessanti con nuovi TKI, ma il futuro è incerto

 **Interviste** Prof.ssa Erika Martinelli, Prof. Nicola Silvestris

Carcinoma anale a cellule squamose, con retifanlimab aggiunto alla chemio rischio di progressione e morte ridotto del 37%

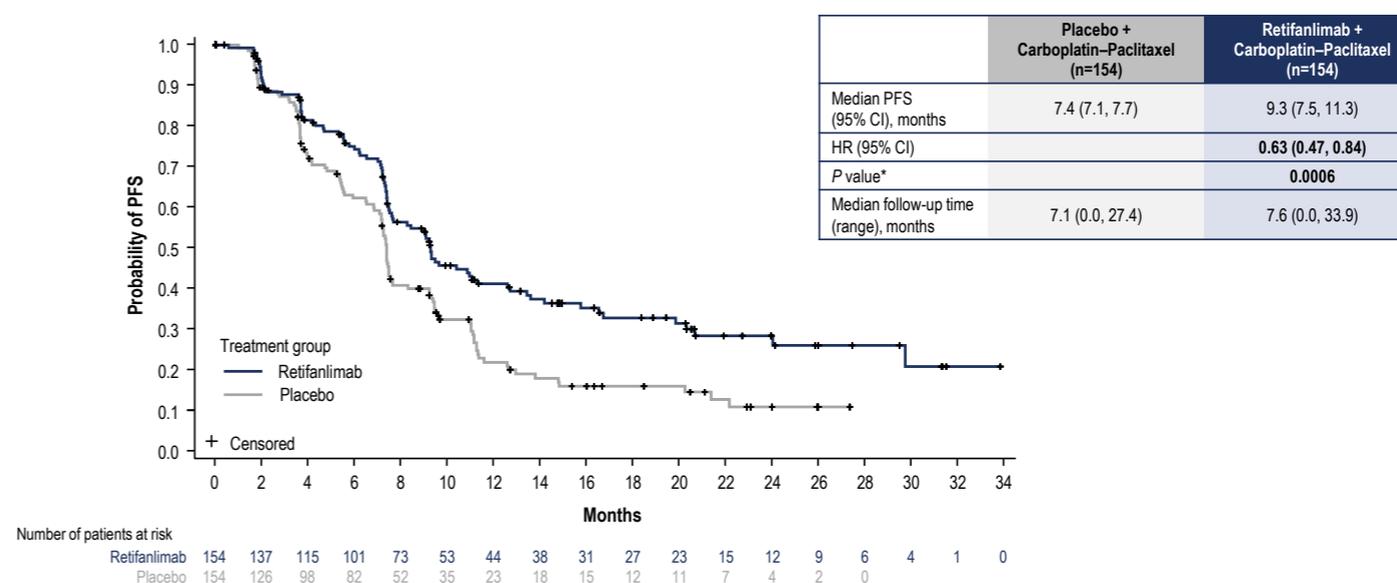
L'aggiunta dell'immunoterapia con l'anti-PD-1 retifanlimab alla chemioterapia standard con carboplatino e paclitaxel migliora in modo statisticamente e clinicamente significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla sola chemioterapia con carboplatino e paclitaxel più un placebo nei pazienti con carcinoma squamocellulare del canale anale (SCAC) localmente ricorrente o metastatico inoperabile, non trattati in precedenza con una terapia sistemica. Lo dimostrano i risultati dello studio di fase 3 **POD1UM-303/InterAACT 2**, presentati a Barcellona in occasione del congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO). Lo studio ha quindi centrato il suo endpoint primario.

In particolare, i 154 pazienti trattati con retifanlimab in aggiunta alla chemioterapia hanno mostrato una mediana di PFS, valutata mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR), pari a 9,3 mesi (IC al 95% 7,5-11,3), contro 7,4 mesi (IC al 95% 7,1-7,7) per i 154 pazienti trattati con la sola chemioterapia più il placebo, differenza che corrisponde a una riduzione significativa, del 37%, del rischio di progressione o morte (HR 0,63; IC al 95% 0,47-0,84;

$P = 0,0006$) per il braccio trattato con la combinazione di immunoterapia e chemioterapia.

«Retifanlimab in aggiunta a carboplatino e paclitaxel rappresenta un potenziale nuovo trattamento di riferimento e standard di cura per i pazienti con SCAC avanzato», ha affermato **Sheela Rao**, oncologa consulente presso la Gastrointestinal Unit del Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust di Londra, durante la presentazione dei risultati.

PFS by BICR (Primary Endpoint)



*Stratified log-rank test with a 1-sided significance level of 2.5%. Stratification factors: region of the world, extent of disease and PD-L1 expression status. BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival.

«POD1UM-303/InterAACT 2 è uno studio molto importante, perché è stato condotto su una popolazione di pazienti molto numerosa, per la quale da anni non si assisteva a un cambiamento della strategia di cura e l'unica opzione terapeutica era rappresentata dalla chemioterapia. Si tratta di una popolazione particolarmente delicata, perché spesso questi pazienti presentano una concomitanza di infezioni HPV-correlate o HIV-correlate. Il trial ha dimostrato un vantaggio molto consistente per il braccio di sperimentale ed è, quindi, uno studio che va a cambiare la pratica clinica per una patologia nella quale non vedevamo cambiamenti sostanziali da anni», ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar **Filippo De Braud**, Direttore del Dipartimento di Oncologia ed Ematologia della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori (IST) di Milano e Professore Ordinario di Oncologia Medica dell'Università degli Studi di Milano. L'IST di Milano è uno dei centri italiani che ha partecipato allo studio ed è anche quello che ha arruolato il maggior numero di pazienti nel nostro Paese.



Prof. Filippo De Braud

Carcinoma anale avanzato, con retifanlimab aggiunto alla chemio si ritarda la progressione

 **GUARDA IL VIDEO**

Malattia orfana trascurata

Il carcinoma anale squamocellulare è una malattia orfana trascurata, ha spiegato durante la sua comunicazione la Rao, la cui incidenza aumenta di circa il 3% all'anno, principalmente a causa della diffusione dell'infezione da papillomavirus (HPV), l'agente causale della maggior parte dei tumori anogenitali. Il virus HIV è un importante amplificatore del carcinoma anale squamocellulare; le persone con HIV, infatti, hanno una probabilità da 25 a 35 volte maggiore di sviluppare questo tumore.

Dopo la terapia di prima linea, le ricadute sono comuni e il trattamento standard non è cambiato dall'inizio degli anni '80, ha osservato l'autrice. Inoltre, i pazienti con malattia metastatica, non resecabile, hanno una sopravvivenza a 5 anni molto bassa e attualmente non esistono trattamenti approvati per la malattia avanzata.

Retifanlimab è un anticorpo monoclonale anti-PD-1 umanizzato che ha mostrato di esercitare un'attività antitumorale incoraggiante nel carcinoma anale come terapia di seconda linea in pazienti con malattia refrattaria al platino, nello studio di fase 2 POD1UM-202. Sulla base di questi risultati preliminari incoraggianti, la Rao e i colleghi hanno disegnato lo studio POD1UM-303/InterAACT 2, allo scopo di valutare l'aggiunta di retifanlimab alla chemioterapia standard in pazienti con carcinoma anale squamocellulare localmente avanzato, inoperabile o metastatico.

Lo studio POD1UM-303/InterAACT 2

Lo studio POD1UM-303/InterAACT2 (NCT04472429) è uno studio multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui si sono valutati retifanlimab o un placebo, entrambi in combinazione con la chemioterapia a base di platino (carboplatino e paclitaxel), in pazienti adulti con carcinoma anale squamocellulare localmente

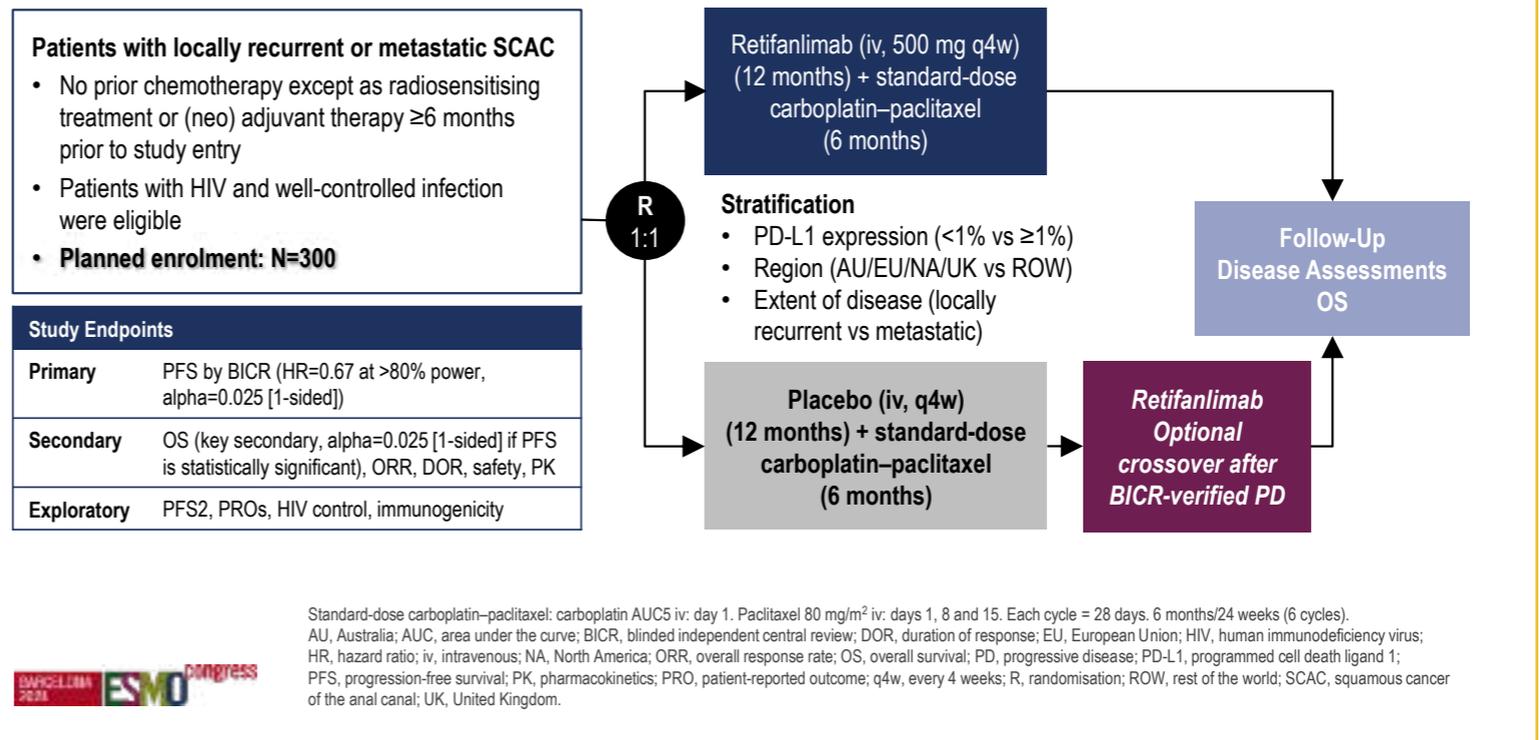
ricorrente o metastatico inoperabile, non trattati in precedenza con una chemioterapia sistemica (a meno che non si trattasse di un trattamento radiosensibilizzante o di una terapia neoadiuvante per almeno 6 mesi prima dell'arruolamento). Inoltre, i pazienti idonei dovevano avere almeno 18 anni di età e un performance status ECOG non superiore a 1. I soggetti con infezioni e HIV ben controllati potevano essere arruolati nello studio.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale secondo un rapporto 1:1 al trattamento con retifanlimab 500 mg per via endovenosa ogni 4 settimane per 12 mesi o un placebo, entrambi in combinazione con i dosaggi standard di carboplatino e paclitaxel per 6 mesi.

Ai pazienti assegnati inizialmente al braccio placebo era consentito passare al braccio retifanlimab in caso di progressione della malattia, verificata mediante BICR.

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1, mentre la sopravvivenza globale (OS) era l'endpoint secondario chiave dello studio. Altri endpoint secondari includevano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta (DOR), il tasso di controllo della malattia (DCR), la sicurezza e la farmacocinetica. Gli autori hanno anche valutato la sopravvivenza libera da una seconda progressione (PFS2), gli outcome riferiti dai pazienti (PRO), il controllo dell'HIV e l'immunogenicità come endpoint esplorativi.

POD1UM-303/InterAACT 2 Study Design



Caratteristiche basali dei pazienti ben bilanciate nei due bracci

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti al basale erano ben bilanciate nei due bracci.

L'età mediana era di 62 anni nel braccio retifanlimab e 61 anni nel braccio di controllo. La maggior parte dei pazienti in entrambi i bracci era di sesso femminile (68% e 77%), di razza bianca (86% e 89%), aveva effettuato in precedenza una radioterapia (68% e 73%), aveva un performance status ECOG pari a 0 (53% e 56%) e aveva un'espressione di PD-L1 di almeno l'1% (90% e 91%).

Inoltre, rispettivamente l'82% e l'83% dei pazienti avevano una malattia metastatica, e il 36% dei pazienti in ciascun braccio presentava metastasi epatiche.

Anche il rischio di decesso ridotto del 37% con retifanlimab

L'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia di prima linea ha prodotto un miglioramento anche dei principali endpoint secondari, tra cui l'OS e l'ORR.

Infatti, in un'analisi *ad interim* dell'OS, i pazienti trattati con retifanlimab in combinazione con la chemioterapia hanno ottenuto un miglioramento di circa 6 mesi della mediana di OS rispetto ai controlli, con una forte tendenza verso la significatività statistica della differenza: 29,2 mesi contro 23 mesi (HR 0,70; IC al 95% 0,49-1,01; P=0,0273).

Tuttavia, aggiustando i dati in modo da tenere conto del crossover dal braccio placebo al braccio sperimentale il beneficio di OS conferito dall'aggiunta di retifanlimab alla chemioterapia è risultato maggiore: 29,2 mesi contro 19,1 mesi, rispettivamente, con una riduzione del rischio di morte del 37% a favore

del trattamento con la combinazione di immunoterapia e chemioterapia (HR 0,63; IC al 95% 0,44-0,90; P = 0,0055).

Vantaggio di sopravvivenza nonostante il crossover al braccio sperimentale

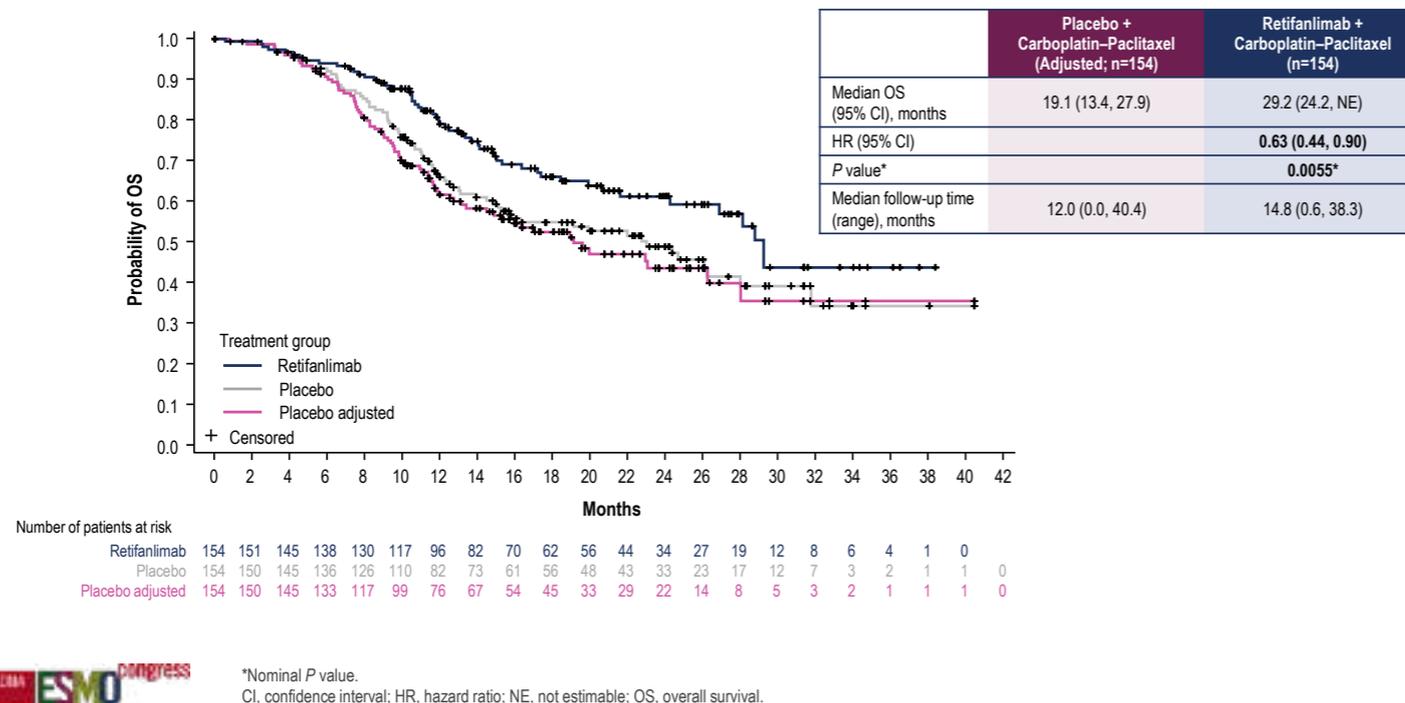
«Anche il dato di sopravvivenza globale è molto importante», ha osservato De Braud. «Va sottolineato che nel braccio di controllo si è osservato un risultato migliore rispetto al dato storico. Nonostante questo, e nonostante il crossover dal braccio di controllo a quello sperimentale, lo studio ha dato un risultato positivo e ha mostrato un aumento della sopravvivenza di circa il 30% nel braccio in cui è stato aggiunto l'immunoterapico alla chemioterapia, con una sopravvivenza ben oltre i 2 anni. È un dato molto significativo».

In più, ha rimarcato il Professore, «si può estrapolare che una quota consistente di pazienti, tra il 30 e il 40% circa, sia viva e non in progressione di malattia oltre i 2 anni e questo gruppo

potrebbe contenere alcuni pazienti che potrebbero addirittura essere guariti», ma naturalmente servirà un follow-up più lungo per confermarlo.

Inoltre, retifanlimab combinato con la chemioterapia standard ha migliorato sia i tassi di risposta sia la DOR rispetto alla sola chemioterapia. Infatti, l'ORR è risultato del 56% nel braccio retifanlimab contro 44% nel braccio di controllo, con un tasso di risposta completa rispettivamente del 22% contro 14% (P = 0,0129), mentre la DOR mediana è risultata praticamente raddoppiata nel braccio sperimentale, e pari rispettivamente a 14 mesi contro 7,2 mesi.

OS Adjusted for Crossover



Retifanilmab compressivamente ben tollerato

Il trattamento è risultato generalmente ben tollerato e il profilo di sicurezza e tollerabilità è risultato corrente con quello già osservato per altre combinazioni di inibitori dei checkpoint immunitari con la chemioterapia. Inoltre, ha sottolineato la Rao, l'immunoterapia non ha compromesso la possibilità di somministrare la chemioterapia.

Effetti avversi emergenti dal trattamento di qualsiasi grado si sono manifestati in tutti i pazienti in entrambi i bracci, mentre gli effetti avversi emergenti dal trattamento di grado 3 o superiore hanno avuto un'incidenza rispettivamente dell'83,1% contro 75% e gli effetti avversi emergenti dal trattamento di grado 5 un'incidenza rispettivamente del 2,6% contro 0,7%.

Gli eventi avversi gravi hanno avuto un'incidenza rispettivamente del 47,4% contro 38,8%, gli eventi avversi gravi correlati al trattamento un'incidenza rispettivamente del 16,2% contro 6,6%, gli effetti avversi correlati al sistema immunitario un'incidenza rispettivamente del 46,1% contro 23,7% e gli eventi avversi che hanno richiesto l'interruzione del trattamento un'incidenza rispettivamente dell'11% contro 2,6%. Al momento del cut-off dei dati, il 58,4% dei pazienti del braccio retifanilmab era ancora nello studio.

Gli effetti avversi emergenti dal trattamento di grado 3 o superiore più comuni in entrambi i bracci sono stati neutropenia (35,1% contro 29,6%), anemia (19,5% contro 20,4%) e riduzione della conta dei neutrofili (16,9% contro 8,6%), mentre gli effetti avversi emergenti dal trattamento immuno-correlati di qualsiasi grado più comuni sono risultati neuropatia sensoriale periferica (11,0% contro 9,9%), ipotiroidismo (14,3% contro 3,3%) e ipertiroidismo (8,4% contro 0,7%).



«Questo è il primo e più grande studio di fase 3 noto su un inibitore dei checkpoint immunitari per il carcinoma anale squamocellulare, una malattia con un'elevata necessità medica insoddisfatta», ha affermato la Rao in conclusione. «Abbiamo dimostrato che si ottiene un beneficio aggiungendo retifanlimab alla chemioterapia standard e lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario. Pertanto il trattamento con retifanlimab più carboplatino e paclitaxel rappresenta un nuovo standard per i pazienti con carcinoma anale squamocellulare avanzato».

Prospettive future: il programma POD1UM

Per il futuro, ha commentato come portavoce dell'ESMO **Dominik Modest**, della Charité-Universitätsmedizin di Berlino, «sarà interessante vedere dati più dettagliati sulla tossicità e anche sull'aderenza, ma ora come ora sembra che non ci siano svantaggi evidenti in questa combinazione».

Inoltre, ha aggiunto l'esperto, «sono necessari ulteriori studi controllati e randomizzati per valutare se retifanlimab possa avere un ruolo anche nelle fasi iniziali dello SCAC. Altri obiettivi di ricerca futuri potrebbero essere valutare l'intensificazione dell'immunoterapia nel carcinoma anale, in quanto l'inibizione dei checkpoint immunitari sembra essere sorprendentemente attiva in questo contesto». Infine, «Potrebbe

essere preso in considerazione anche un *backbone* chemioterapico alternativo, che includa tre agenti, come partner per la combinazione con retifanlimab».

In ogni caso, lo sviluppo di retifanlimab non si limita allo studio POD1UM-303. Il farmaco, infatti, è al centro di un ampio programma di sperimentazione clinica, chiamato POD1UM (PD1 Clinical Program in Multiple Malignancies), che, oltre al POD1UM-303, include diversi altri studi di fase 1, 2 e 3 condotti su pazienti con vari tumori solidi, compresi studi registrativi in cui si valutano retifanlimab in monoterapia, per pazienti con carcinoma dell'endometrio con alta instabilità dei microsatelliti, e in combinazione con la chemioterapia a base di platino, per pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S. Rao, et al. POD1UM-303/InterAACT 2: phase 3 study of retifanlimab with carboplatin-paclitaxel [c-p] in patients [Pts] with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC) not previously treated with systemic chemotherapy [Chemo]. ESMO 2024; abstract LBA2. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623.

[Leggi](#)



Carcinoma epatocellulare, con lenvatinib/pembrolizumab migliora la PFS nei pazienti sottoposti a chemioembolizzazione

Nei pazienti con carcinoma epatocellulare in stadio intermedio sottoposti a chemioembolizzazione transarteriosa (TACE), l'aggiunta del trattamento con l'anti-PD-1 pembrolizumab più l'inibitore tirosin chinasi lenvatinib migliora in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla sola TACE, riducendo il rischio di progressione o morte del 34%, con un profilo di sicurezza gestibile. A dimostrarlo sono i risultati dello studio di fase 3 **LEAP-012** (NCT04246177) presentati in un Simposio presidenziale al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), svoltosi a Barcellona.

Al cut-off dei dati del 30 gennaio 2024, la PFS mediana, valutata da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri RECIST v1.1, è risultata di 14,6 mesi (IC al 95% 12,6-16,7) nel braccio trattato con pembrolizumab e lenvatinib in aggiunta alla TACE e 10 mesi (IC al 95% 8,1-12,2) nel braccio di controllo, trattato con la TACE più un doppio placebo. Nei due bracci, si sono verificati eventi (progressione o decesso) rispettivamente in 132 (56%) e 154 (63%) pazienti. Inoltre, la PFS a 12 mesi è risultata del 62% nel braccio pembrolizumab/lenvatinib contro 43% nel braccio di controllo, mentre la PFS a 18 mesi è risultata rispettivamente del 39% contro 28% (HR 0,66; IC al 95%, 0,51-0,84; P = 0,0002).

«Nel complesso, il trattamento con lenvatinib, pembrolizumab e la TACE può rappresentare una nuova opzione per i pazienti

con carcinoma epatocellulare in stadio intermedio», ha dichiarato **Josep M. Llovet**, della Icahn School of Medicine del Mount Sinai di New York, durante la presentazione dei risultati.

I dati sulla sopravvivenza globale (OS) erano immaturi al momento dell'analisi e la soglia di significatività (P = 0,025) non è stata raggiunta. «Poiché i tempi di sopravvivenza tendono a essere relativamente lunghi in questo stadio della malattia, è accettabile avere un'analisi *ad interim* della PFS, in quanto ci dà un'idea dei risultati, senza aspettare i dati di sopravvivenza», ha commentato **Lorenza Rimassa**, dell'Humanitas University e IRCCS Humanitas Research Hospital, di Milano. «Poiché i pazienti nel braccio di controllo riceveranno terapie sistemiche al momento della progressione, i dati sulla OS potrebbero non essere positivi anche con un follow-up più lungo, ma lo studio ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della PFS e una tendenza iniziale al miglioramento della OS nel braccio della combinazione», ha sottolineato l'esperta.

Lo studio LEAP-012

Lo studio LEAP-012 (NCT04246177) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, controllato e in doppio cieco, che ha incluso 480 pazienti con epatocarcinoma in stadio intermedio assegnati in modo casuale al trattamento con pembrolizumab/lenvatinib più la TACE (237 pazienti) o la TACE più un doppio placebo (243 pazienti).

I pazienti nel braccio pembrolizumab/lenvatinib sono stati trattati con 12 mg (con un peso corporeo \geq 60 kg) o 8 mg (con un peso corporeo $<$ 60 kg) di lenvatinib per via orale una volta al giorno più 400 mg di pembrolizumab per via endovenosa con uno schema di dosaggio ogni 6 settimane per un massimo di 2 anni. I pazienti nel braccio di controllo sono stati trattati con un placebo per via endovenosa (schema di dosaggio ogni 6 settimane per un massimo di 2 anni) e un splacebo per via orale una volta al giorno. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TACE da 2 a 4 settimane dopo l'inizio della terapia sistemica con un massimo di due trattamenti per tumore e non più di un trattamento al mese.

Per poter partecipare allo studio, i pazienti dovevano avere un carcinoma epatocellulare confermato e non idoneo per un trattamento curativo, almeno una lesione tumorale misurabile secondo i criteri RECIST v1.1 e tutte le lesioni dovevano essere trattabili con la TACE in una o due sessioni. Inoltre, non dovevano presentare trombosi della vena porta o malattia extraepatica e dovevano avere un punteggio Child-Pugh A e un performance status ECOG pari a 0 o 1.

Gli endpoint primari erano la PFS e l'OS, mentre gli endpoint secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta (DOR), il tasso di controllo della malattia (DCR), il tempo alla progressione (TTP), la PFS secondo i criteri RECIST modificati e la sicurezza.



Tassi di sopravvivenza e di risposta superiori con lenvatinib/pembrolizumab

Al cut-off dei dati, l'OS a 12 mesi è risultata dell'89% nel braccio pembrolizumab/lenvatinib contro 83% nel braccio placebo, mentre l'OS a 24 mesi è risultata rispettivamente del 75% e 69% e il tasso di eventi è risultato rispettivamente del 29% e 34% (HR 0,80; IC al 95% 0,57-1,11; P = 0,0867).

L'ORR secondo i criteri RECIST v1.1 è risultata del 47% (IC al 95% 40,3%-53,4%) nel braccio sperimentale e 33% (IC al 95% 27,4%-39,6%) nel braccio placebo (differenza = 14,6%; IC al 95% 5,9%-23,1%; P nominale = 0,0005).

Nel braccio della combinazione, i tassi di risposta completa, risposta parziale, stabilizzazione della malattia e progressione della malattia sono risultati rispettivamente del 3,4%, 43,5%, 42,6% e 6,8%, mentre nel braccio del placebo i tassi corrispondenti sono risultati rispettivamente del 4,1%, 29,2%, 48,1% e 14,8%.

Inoltre, la mediana della DOR è risultata rispettivamente di 13 mesi (range: da 1,3+ a 39,1+ mesi) e 11 mesi (range: da 2,0+ a 39,5+ mesi), mentre il DCR è risultato rispettivamente del 90% (IC al 95% 84,8%-93,1%) contro 82% (IC al 95% 76,0%-86,2%).

Profilo di sicurezza gestibile

Eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati nel 98,7% dei pazienti del braccio pembrolizumab/lenvatinib e nell'84,6% dei controlli. Nel 71,3% e nel 31,1% dei pazienti, rispettivamente, si sono verificati eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o 4, mentre hanno manifestato eventi seri rispettivamente il 33% e il 12% dei pazienti e nell'8,4% e 1,2% dei casi, rispettivamente, questi hanno richiesto l'interruzione del trattamento. Eventi avversi di grado 5 sono stati registrati nell'1,7% e nello 0,4% dei pazienti.

Gli eventi avversi correlati al trattamento più comuni sono stati ipertensione, proteinuria, aumento delle ALT, aumento delle AST, diminuzione della conta piastrinica, ipotiroidismo, aumento della bilirubinemia, riduzione dell'appetito, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, diarrea, calo ponderale, affaticamento, disfonia e sindrome post-embolizzazione.

«Il profilo di sicurezza di lenvatinib più pembrolizumab è risultato gestibile e coerente con i profili di sicurezza noti di lenvatinib, pembrolizumab e la TACE. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza», ha concluso Llovet.

Silvana Giaretto

Bibliografia

J. Llovet et al. LEAP-012: A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab Plus Transarterial Chemoembolization for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. ESMO 2024; abstract LBA3. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)



Tumore gastrico HER2+, pembrolizumab aggiunto allo standard di prima linea allunga la vita

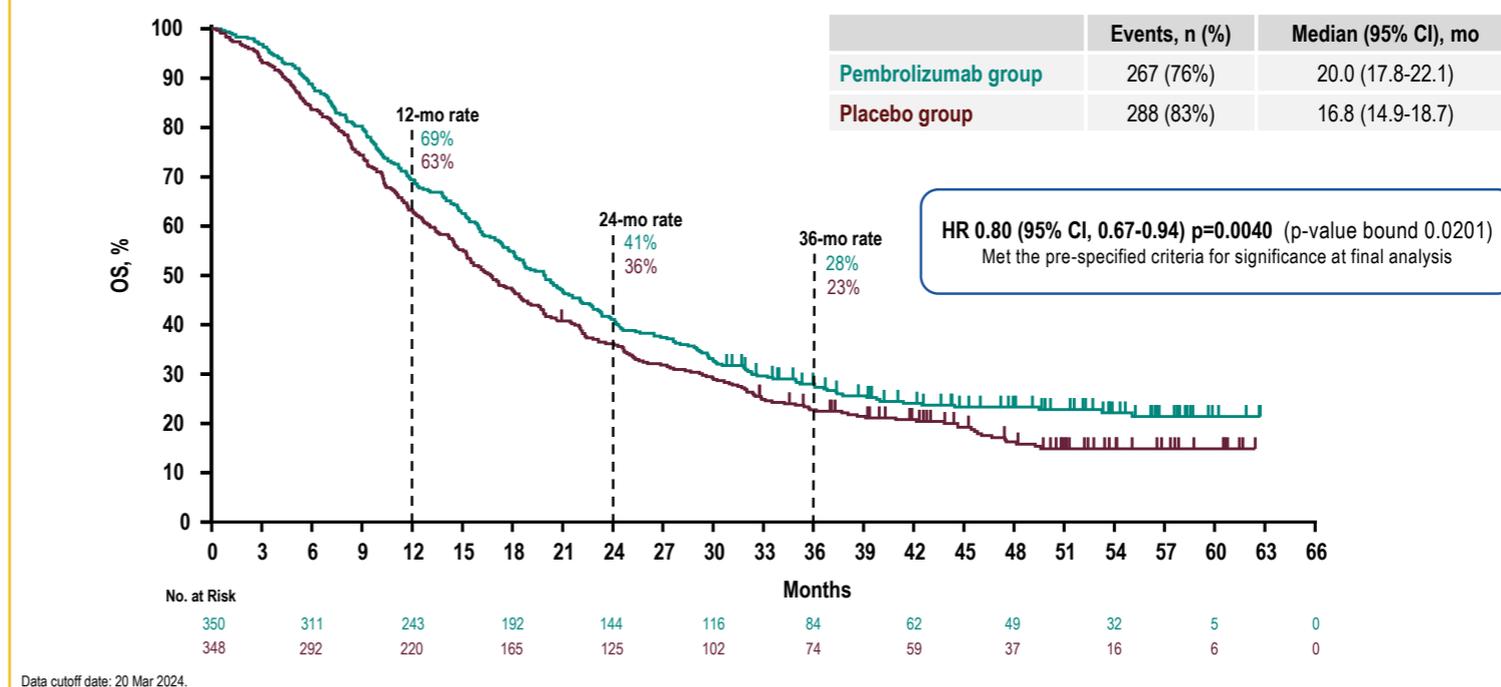
L'aggiunta dell'immunoterapia con l'anti-PD-1 pembrolizumab a trastuzumab più la chemioterapia a base di platino migliora in modo significativo la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con adenocarcinoma gastrico/della giunzione gastroesofagea metastatico, HER2-positivo (HER2+), naïve al trattamento. Lo dimostrano i risultati dell'analisi finale di OS dello studio di fase 3 **KEYNOTE-811**, presentati di recente in una sessione orale al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona.

«Il guadagno in sopravvivenza che è stato confermato a conclusione dello studio rende la combinazione di pembrolizumab, trastuzumab e la doppietta di chemioterapia a base di platino il nuovo standard di cura di prima linea per il tumore gastrico/della giunzione gastroesofagea metastatico, con sovraespressione di HER2», ha dichiarato l'autrice che ha presentato i dati al meeting, **Sara Lonardi**, Direttore FF UOC Oncologia 3 dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) di Padova.

Riduzione del 20% del rischio di morte aggiungendo pembrolizumab allo standard

Con un follow-up mediano per l'analisi finale di 50,2 mesi, l'OS mediana è risultata di 20 mesi (IC al 95% 17,8-22,1) nel braccio sperimentale, trattato con pembrolizumab, contro 16,8 mesi (IC al 95% 14,9-18,7) nel braccio di confronto, con una riduzione del 20% del rischio di morte per i pazienti assegnati al trattamento con l'immunoterapico in aggiunta allo *standard of care* di prima linea (HR 0,80; IC al 95% 0,67-0,94; P = 0,004). Inoltre, il tasso di OS a 36 mesi è risultato del 28% nel braccio di pembrolizumab contro 23% nel braccio di controllo.

Overall Survival at Final Analysis (ITT)





Prof.ssa Sara Lonardi

Tumore gastrico HER2+, aggiunta di pembrolizumab a terapia standard in prima linea allunga la vita

GUARDA IL VIDEO

«Le curve si sono separate presto, dopodiché sono rimaste parallele per tutto il tempo di osservazione, con un guadagno assoluto (nei tassi di sopravvivenza) del 6% a 12 mesi e del 5% a 24 e a 36 mesi» a favore del regime con pembrolizumab, ha detto Lonardi nella sua presentazione.

Lo studio KEYNOTE-811

Lo studio KEYNOTE-811 (NCT03615326) è un trial multicentrico internazionale randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, nel quale 698 pazienti con adenocarcinoma gastrico/della giunzione gastroesofagea HER2+ in stadio avanzato, non resecabile, naïve al trattamento, sono stati assegnati secondo un

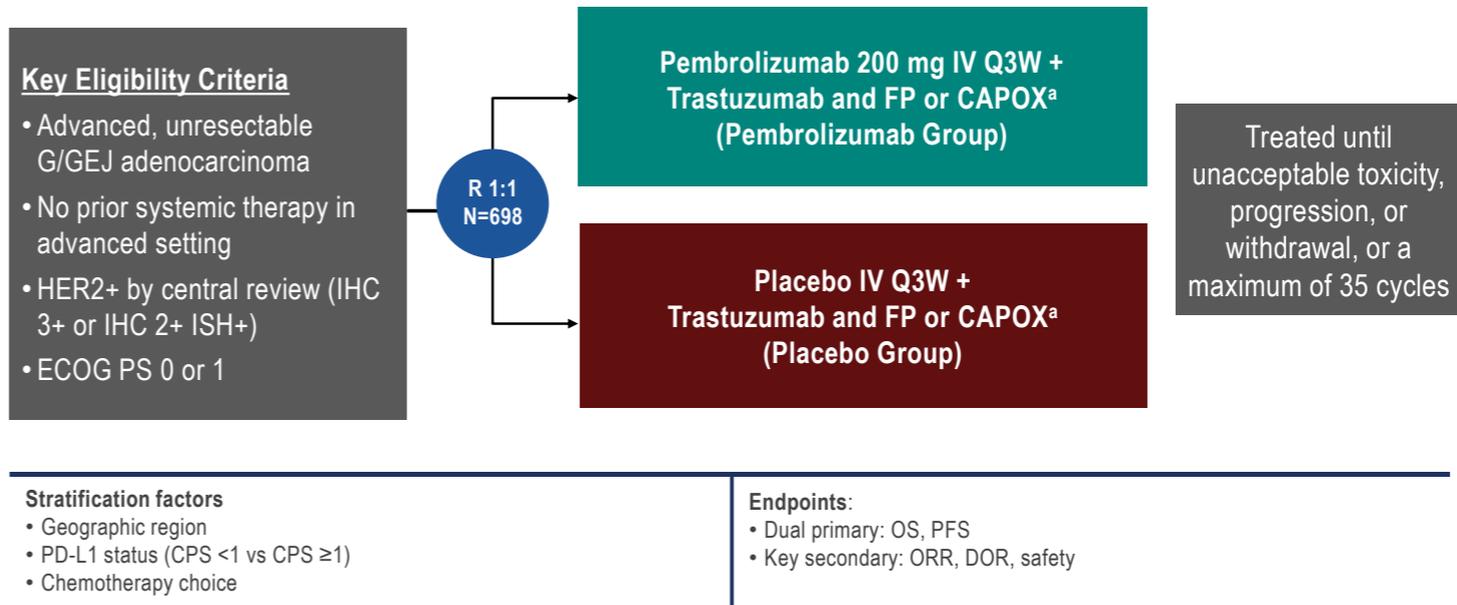
rapporto di randomizzazione 1:1 al trattamento con pembrolizumab 200 mg ev ogni 3 settimane o un placebo corrispondente. Entrambi i bracci sono stati trattati anche con trastuzumab più una doppietta standard di chemioterapia a base di platino (5-fluorouracile più cisplatino o capecitabina e oxaliplatino, il regime CAPOX).

L'OS era uno dei due endpoint primari dello studio, insieme con la sopravvivenza libera da progressione (PFS), mentre erano endpoint secondari il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta (DOR) e la sicurezza.

Al momento dell'analisi finale, la maggior parte dei pazienti aveva interrotto il trattamento a causa della progressione della malattia e i pazienti ancora in trattamento erano 11 nel braccio sperimentale contro quattro nel braccio di controllo.

KEYNOTE-811 Study Design

Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Study of First-Line Pembrolizumab Plus Chemotherapy and Trastuzumab Versus Placebo in HER2+ G/GEJ Cancer (NCT03615326)



^aTrastuzumab: 6 mg/kg IV Q3W following an 8 mg/kg loading dose. FP: 5-fluorouracil 800 mg/m² IV on D1-5 Q3W + cisplatin 80 mg/m² IV Q3W. CAPOX: capecitabine 1000 mg/m² BID on D1-14 Q3W + oxaliplatin 130 mg/m² IV Q3W. PFS, ORR, DOR per RECIST by BICR.

Confermato il beneficio di PFS e di ORR con l'aggiunta di pembrolizumab

Il risultato di PFS dell'analisi finale ha replicato ciò che si era visto nelle analisi *ad interim*, ha detto Lonardi. Infatti, la mediana di PFS ha continuato a essere più lunga nel braccio assegnato alla combinazione con pembrolizumab rispetto braccio di controllo: 10 mesi contro 8,1 mesi (HR 0,73; IC al 95% 0,61-0,87). Inoltre i tassi di PFS a 36 mesi sono risultati rispettivamente del 18% contro 11%.

Con l'aggiunta di pembrolizumab al trattamento standard di prima linea si è osservato anche un guadagno del 12,6% dei tassi di risposta, ha osservato Lonardi. Infatti l'ORR è risultato del 72,6% nel braccio sperimentale contro 60,1% nel braccio placebo. La mediana della DOR è risultata rispettivamente di 11,3 mesi contro 9,5 mesi e a 36 mesi stavano ancora rispondendo al trattamento rispettivamente il 24% dei pazienti contro 15%.

Le analisi sui sottogruppi

Nelle analisi sui sottogruppi chiave non si sono viste popolazioni specifiche con differenze significative, anche se si sono osservate alcune differenze, ha detto Lonardi. In particolare, nei pazienti di razza asiatica, il 34% del totale, si è osservato un beneficio minore dell'aggiunta di pembrolizumab al trattamento standard, con un HR pari a 1,05 (IC al 95% 0,77-1,43), rispetto alla popolazione non asiatica.

Per quanto riguarda l'espressione di PD-L1, nei pazienti con un CPS (*Combined Positive Score*) ≥ 1 , che erano l'85% in entrambi i bracci, l'OS mediana è risultata di 20,1 mesi nel braccio di pembrolizumab rispetto a 15,7 mesi nel braccio di controllo, con una riduzione del 21% del rischio di morte a favore della combinazione dell'immunoterapia con il trattamento standard (HR 0,79; IC al 95% 0,66-0,95). Al contrario, i pazienti con un CPS < 1 sembrano non aver tratto beneficio dall'aggiunta dell'anti-PD-1 (HR 1,10; IC al 95% 0,72-1,68).

Inoltre, nei pazienti con un CPS ≥ 1 la PFS mediana è risultata di 10,9 mesi nel braccio pembrolizumab contro 7,3 mesi nel braccio placebo (HR 0,72; IC al 95% 0,60-0,87), mentre l'ORR è risultato rispettivamente del 73,2% contro 58,4%.

Profilo di sicurezza invariato

il profilo degli eventi avversi nell'analisi finale è rimasto invariato, ha affermato Lonardi.

La maggior parte dei pazienti ha manifestato eventi avversi, e in entrambi i bracci sono stati osservati eventi avversi correlati al trattamento nel 97% dei pazienti. Gli eventi avversi gravi hanno avuto un'incidenza del 26% nel braccio pembrolizumab e 23% nel braccio placebo, mentre gli eventi avversi di grado 3/4 un'incidenza rispettivamente del 58% e 50%. Inoltre, un evento avverso ha richiesto l'interruzione di un qualsiasi farmaco nel 37% dei pazienti nel braccio sperimentale e nel 34% nel braccio di controllo.

Gli eventi avversi correlati al trattamento più comuni sono stati diarrea, nausea e anemia. «Questi sono principalmente dovuti alla componente chemioterapica del regime, ovviamente, ma non c'è nulla di nuovo rispetto alla precedente analisi *ad interim* o nella descrizione degli eventi avversi immuno-mediati», ha affermato Lonardi.

Il commento dell'esperto

I dati di efficacia comunicati a Barcellona sono stati anticipati dai risultati positivi delle analisi *ad interim* dello studio KEYNOTE-811 presentate al precedente congresso dell'ESMO, nel 2023, e pubblicate successivamente (*Lancet*. 2023;402:2197-208). «Tuttavia, questa è la prima volta che sono stati eseguiti test formali sul secondo endpoint primario, la sopravvivenza globale, e il fatto che i pazienti abbiano guadagnato circa 3 mesi è clinicamente significativo», ha commentato **Filippo**

Pietrantonio, della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, invitato come *discussant* dello studio. «Il beneficio di sopravvivenza globale (4,4 mesi guadagnati) è stato ancora maggiore nel sottogruppo, ampio, con un CPS di PD-L1 ≥ 1 , e questo è in linea con le attuali indicazioni approvate».

Nei tumori del tratto gastrointestinale superiore, il panorama dei trattamenti per i pazienti HER2-positivi si sta evolvendo rapidamente e vi sono attualmente diverse combinazioni in fase di studio. «Da ora in poi, quando una qualsiasi di queste nuove combinazioni sarà pronta per passare agli studi di fase 3 sulla terapia di prima linea, la combinazione di pembrolizumab, trastuzumab e chemioterapia dovrà essere lo standard di cura utilizzato nel braccio di confronto», ha concluso Pietrantonio. «Come passo successivo, sarà importante testare

la combinazione valutata nello studio KEYNOTE-811 anche nell'adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea in fase iniziale, per andare oltre la chemioterapia come attuale standard di cura».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

Y.Y. Janjigian, et al. Final Overall Survival for the Phase III, KEYNOTE-811 Study of Pembrolizumab plus Trastuzumab and Chemotherapy for HER2+ Advanced, Unresectable or Metastatic G/GEJ Adenocarcinoma. ESMO 2024; abstract 14000. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S878-S912. 10.1016/annonc/annonc1603. [Leggi](#)



Carcinoma epatocellulare non resecabile, con durvalumab più tremelimumab un paziente su cinque è vivo a 5 anni

In pazienti con carcinoma epatocellulare non resecabile, il trattamento con la combinazione di una singola dose *priming* di tremelimumab più l'immunoterapia con durvalumab, il cosiddetto regime STRIDE, continua a dimostrare anche a lungo termine un miglioramento della sopravvivenza globale (OS) rispetto alla monoterapia con sorafenib, mostrando una riduzione del rischio di morte a 5 anni del 24%. Lo evidenziano i risultati aggiornati dello studio di fase 3 **HIMALAYA**, presentati al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), conclusosi di recente a Barcellona.

Presentando i dati al convegno, **Lorenza Rimassa**, dell'Humanitas University e dell'IRCCS Humanitas Research Hospital di Rozzano (Milano), ha detto che circa un paziente su cinque nel braccio sperimentale (trattato con tremelimumab più durvalumab) era vivo a 5 anni e questi risultati sanciscono il ruolo della combinazione come nuovo standard nel trattamento dell'epatocarcinoma avanzato non resecabile.

«Questa analisi aggiornata a 5 anni dello studio HIMALAYA rappresenta il più lungo follow-up finora disponibile per gli studi di fase 3 sul carcinoma epatocellulare non resecabile. Il regime STRIDE ha mantenuto il suo beneficio di OS rispetto a sorafenib e ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza a lungo termine a 5 anni senza precedenti, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 19,6% per STRIDE contro il 9,4% per sorafenib», ha detto Rimassa durante la sua presentazione.

Lo studio HIMALAYA

Lo studio HIMALAYA (NCT03298451) è un trial multicentrico globale, randomizzato, in aperto, a tre bracci, che ha arruolato pazienti con epatocarcinoma avanzato confermato istologicamente, non resecabile. Complessivamente, 1171 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a tre bracci: nel braccio del regime STRIDE 393 pazienti sono stati trattati con una dose da 300 mg di tremelimumab più durvalumab 1500 mg ogni 4 settimane, nel secondo braccio 389 pazienti sono stati trattati con solo durvalumab 1500 mg ogni 4 settimane e nel terzo braccio 389 pazienti hanno ricevuto sorafenib 400 mg, che rappresentava lo standard di cura in questo setting.

I partecipanti dovevano avere un punteggio Child-Pugh A e uno stadio B o C secondo Barcelona Clinic Liver Cancer. Inoltre, non dovevano essere stati trattati con precedenti terapie sistemiche per il carcinoma epatocellulare, non dovevano avere una trombosi delle vena porta e dovevano presentare un performance status ECOG pari a 0 o 1.

L'endpoint primario dello studio era la superiorità di OS del regime STRIDE rispetto a sorafenib, mentre fra gli endpoint secondari figuravano la non inferiorità di OS di durvalumab rispetto a sorafenib, il tasso di OS a 36 mesi, la sicurezza e la sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST v1.1, nonché il tasso di risposta obiettiva e il tasso di controllo della malattia.

Rischio di morte ridotto di un quarto

Nei pazienti trattati con il regime STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab) i benefici di OS rispetto a quelli trattati con sorafenib sono stati mantenuti nel tempo.

Infatti, con un follow-up mediano rispettivamente di 62,49 mesi contro 59,86 mesi, l'OS mediana è risultata di 16,43 mesi (range: 14-20) nel braccio STRIDE e di 13,77 mesi (range: 12-16) nel braccio sorafenib, con una riduzione del rischio di morte del 24% per il braccio trattato con il regime sperimentale (HR 0,76; IC al 95% 0,65-0,89; two-sided P = 0,0008).

I risultati a 4 anni dello studio HIMALAYA avevano mostrato tassi di OS del 25,2% nel braccio STRIDE contro 15,1% nel braccio sorafenib, con una riduzione del rischio di morte del 22% a favore del regime sperimentale (HR 0,78; IC al 95% 0,67-0,92).

Per i pazienti che hanno raggiunto un controllo della malattia secondo i criteri RECIST v1.1, il beneficio di OS è risultato maggiore, con tassi di OS a 5 anni del 28,7% nel braccio STRIDE contro 12,7% nel braccio sorafenib, ed è aumentato nel tempo. Una risposta completa è stata osservata in 12 pazienti (3,1%) nel braccio STRIDE, ma non è stata raggiunta da nessun paziente nel braccio sorafenib, mentre una risposta parziale è stata raggiunta da rispettivamente 67 pazienti (17%) e 20 pazienti (5,1%). Inoltre, 157 pazienti (40%) nel braccio STRIDE e 216 (56%) nel braccio sorafenib hanno mostrato una stabilizzazione della malattia, mentre sono andati incontro a progressione rispettivamente 141 pazienti (35%) contro 118 (30%).

Minore ricorso a una terapia successiva e risposte più profonde con STRIDE

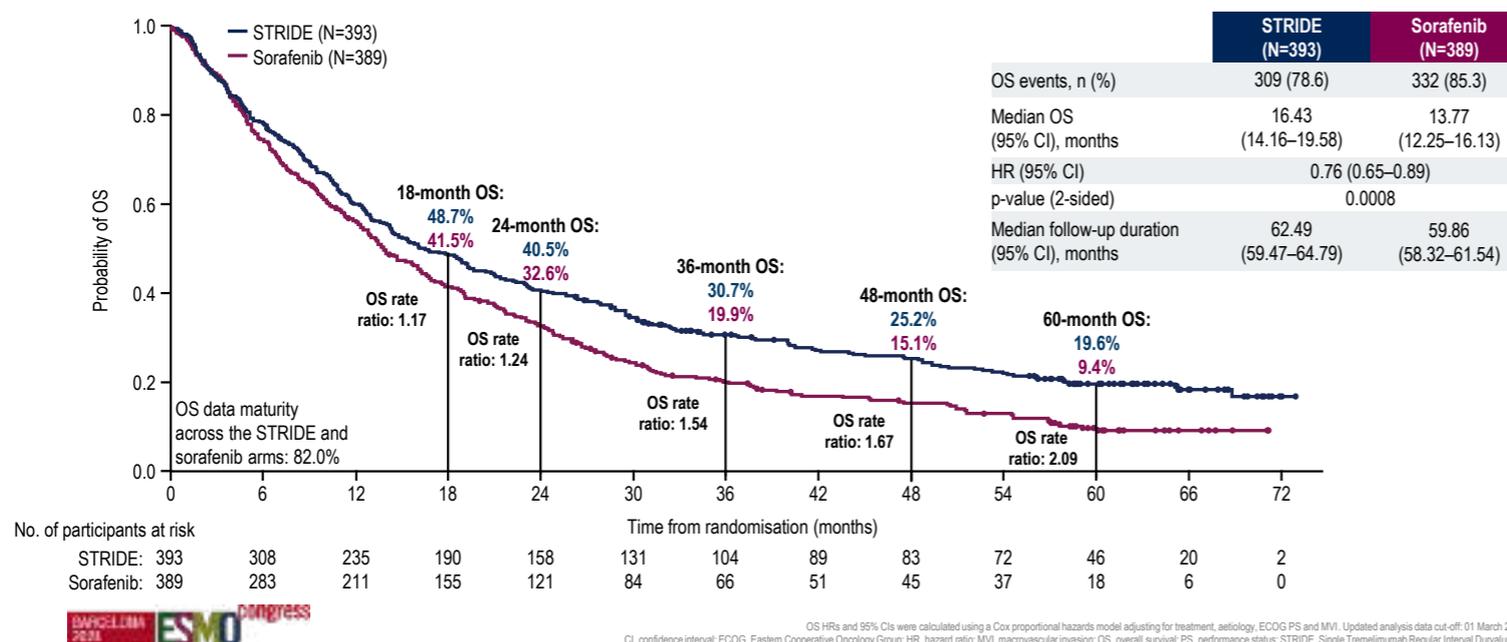
«Dopo 5 anni, un numero maggiore di pazienti trattati con STRIDE era ancora vivo e in trattamento mentre rispetto a quelli trat-

tati con sorafenib, e un numero minore ha dovuto iniziare una successiva terapia; inoltre, la terapia successiva è stata iniziata più tardi nei partecipanti trattati con il regime STRIDE rispetto a quelli trattati con sorafenib», ha sottolineato Rimassa.

I pazienti trattati con il regime STRIDE hanno avuto anche risposte tumorali più profonde; infatti, 34 pazienti trattati con la combinazione hanno raggiunto una riduzione del tumore superiore al 50%, che è risultata associata a un'OS più lunga, rispetto ai 12 pazienti trattati con sorafenib. In aggiunta, 80 pazienti nel braccio STRIDE contro 114 pazienti nel braccio sorafenib hanno avuto risposte minori, con una riduzione del tumore inferiore al 30%; tut-

Five-year updated OS for STRIDE versus sorafenib

STRIDE demonstrated a sustained OS benefit versus sorafenib, with OS rates of 19.6% versus 9.4% at 5 years and the OS rate ratios for STRIDE versus sorafenib increasing over time



tavia, anche queste risposte minori si sono associate a un vantaggio di sopravvivenza a lungo termine per i pazienti trattati con il regime STRIDE rispetto a quelli trattati con sorafenib.

Sicurezza del regime STRIDE confermata

L'autrice ha riferito che non sono stati osservati nuovi eventi avversi seri correlati al trattamento dopo l'analisi primaria (cut-off 27 agosto 2023). Infatti, a 5 anni (cut-off 1 marzo 2024), aveva manifestato eventi avversi seri correlati al trattamento il 17,5% dei pazienti nel braccio STRIDE, che è la stessa percentuale riportata nell'analisi primaria. Lo stesso vale per il braccio sorafenib, dove gli eventi avversi seri correlati al trattamento sono stati osservati nel 9,9% dei pazienti nell'analisi a 5 anni e nel 9,4% in quella primaria. Infine, per quanto riguarda gli eventi avversi seri non correlati al trattamento, nel braccio STRIDE sono stati osservati nel 24,8% dei pazienti nell'analisi a 5 anni e nel 23% nell'analisi primaria, mentre nel braccio sorafenib l'incidenza di tali eventi è rimasta invariata e pari al 20% in entrambe le analisi.

«Il beneficio di sopravvivenza globale con STRIDE è stato maggiore nei pazienti che hanno raggiunto il controllo della malattia. La riduzione del tumore di qualsiasi grado è risultata correlata alla sopravvivenza a lungo termine, e i pazienti che hanno ottenuto risposte profonde hanno mostrato i maggiori benefici. Questi risultati indicano che le misure di risposta convenzionali, come la risposta completa o parziale secondo i criteri RECIST v.1.1, potrebbero non cogliere appieno i benefici del regime STRIDE», ha concluso Rimassa.

Silvana Giaretto

Bibliografia

L. Rimassa et al. Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). ESMO 2024; abstract 947MO. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S656-S673. 10.1016/annonc/annonc1595. [Leggi](#)



Tumori stromali gastrointestinali, dati preliminari interessanti con nuovi TKI, ma il futuro è incerto

Nei tumori stromali gastrointestinali (GIST) avanzati, la terapia di combinazione con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) rappresenta uno standard di cura consolidato; tuttavia, può svilupparsi rapidamente una condizione di farmacoresistenza agli agenti approvati. All'ultimo congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), a Barcellona, tre studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di nuovi TKI e di combinazioni di trattamento per il GIST avanzato hanno prodotto alcuni dati promettenti ma, nel contempo, hanno sollevato alcune domande sul futuro della terapia di combinazione con TKI per questo tumore.

Lo studio LENVAGIST

Nello studio di fase 2 **LENVAGIST**, dopo 4 mesi di trattamento si è osservato un tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFS) del 39% (IC al 95% 23-54) in pazienti sottoposti a trattamento con il TKI lenvatinib, a fronte dell'11% (IC al 95% 3-23) in quelli trattati con un placebo (HR 0,44; IC al 95% 0,27-0,71; P = 0,0008) (abstract LBA79).

Lo studio ha arruolato pazienti con GIST progredito dopo il trattamento con imatinib e sunitinib, che sono stati assegnati al trattamento con lenvatinib (39 pazienti) o un placebo (38 pazienti).

Dopo un follow-up mediano di 22,1 mesi, la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata pari a 14,4 mesi (IC al 95% 7,1-18,9) per il gruppo trattato con lenvatinib rispetto a 8,7

mesi (IC al 95% 5,2-14,4) per il gruppo di controllo (HR 0,77; IC al 95% 0,46-1,28; P = 0,31).

Eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento sono stati riportati nel 56,4% dei pazienti trattati con il TKI e nel 18,4% dei controlli.

«In questo studio, i benefici di lenvatinib sembrano essere ampiamente in linea con quelli dimostrati in precedenza per regorafenib in terza linea nello studio GRID (*Lancet*. 2013;381:295-302). Sarà interessante saperne di più sugli effetti avversi di grado 1 e 2 in questo studio, poiché sono particolarmente importanti per i pazienti, e anche capire quanto questo trattamento sia attivo contro specifiche mutazioni secondarie», ha commentato **Sebastian Bauer**, dell'Ospedale Universitario di Essen, in Germania.

Lo studio AXAGIST

Nello studio di fase 2 **AXAGIST**, a braccio singolo, si è valutato l'inibitore del VEGF axitinib combinato con l'inibitore dei checkpoint immunitari avelumab, in pazienti con GIST avanzato. Più della metà dei partecipanti (il 53,4%) era già stata sottoposta a tre linee precedenti di terapia con TKI.

Lo studio ha dimostrato che, su 56 pazienti pesantemente pretrattati, cinque (8,9%) hanno avuto una risposta parziale, 34 (60,7%) una stabilizzazione di malattia e 17 (30,4%) sono andati incontro a progressione (abstract 1723MO).

Le mediane di PFS e di OS sono risultate rispettivamente di 4,6 mesi (IC al 95% 2,9-6,4) e 14,2 mesi (IC al 95% 9,2-26,3).

Per quanto riguarda la sicurezza, il 30,4% dei pazienti ha riportato effetti collaterali al trattamento di grado ≥ 3 , mentre il 3,6% di essi ha interrotto sia avelumab sia axitinib a causa di effetti avversi correlati al trattamento.

«La PFS mediana è risultata più breve di quella ottenuta nello studio INVICTUS, in cui si è valutato ripretinib in quarta linea (*Lancet Oncol.* 2020;21:923-34), a indicare che l'aggiunta di un inibitore dei checkpoint immunitari non sembra essere particolarmente vantaggiosa in questi pazienti», ha osservato Bauer.

«Ora dobbiamo scoprire meglio in che modo i risultati clinici si correlano con i dati dei biomarcatori di questi pazienti e se questa combinazione è più efficace per particolari sottogruppi di pazienti con GIST», ha aggiunto l'esperto.

Olverembatinib in pazienti con GIST con deficit di succinato deidrogenasi

Al congresso sono stati anche presentati i risultati di uno studio di fase 1 nel quale si è valutato il TKI olverembatinib in pazienti affetti da GIST con deficit di succinato deidrogenasi (SDH), una malattia rara con opzioni terapeutiche limitate. I partecipanti erano stati pesantemente pretrattati e la metà di essi era stata già trattata con almeno tre TKI.

In questo studio, il trattamento con olverembatinib è risultato generalmente ben tollerato e ha prodotto una risposta parziale in sei pazienti (il 23,1%) (1722MO). Inoltre, la PFS mediana è risultata di 22 mesi (IC al 95% 12,9-38,6) (abstract 1722MO).

Secondo Bauer, è stato un grande risultato completare uno studio in questo raro sottogruppo di pazienti e i dati ottenuti con olverembatinib sono apparsi più promettenti di quelli osservati in studi precedenti condotti su questi pazienti.

Futuro incerto

«Sebbene i risultati presentati siano interessanti, in particolare per i pazienti con GIST con deficit di SDH, è improbabile che i dati per lenvatinib e per la combinazione axitinib e avelumab siano sufficientemente convincenti per mettere a punto uno studio clinico registrativo. Prevedo che la prossima generazione di studi clinici per il GIST si concentrerà su inibitori di KIT più specifici e sull'impiego di combinazioni razionali di trattamenti», ha concluso l'esperto.

Nicola Casella

Bibliografia

A. Le Cesne, et al. LENVAGIST: A multicentre, comparative, placebo (P)-controlled, double-blinded, phase II study of the efficacy of lenvatinib (L) in patients with advanced GIST after failure of imatinib and sunitinib. ESMO 2024; abstract LBA79. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)

P. Rutkowski, et al. Axitinib plus avelumab in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of standard therapy: Single-arm phase II study (AXAGIST). ESMO 2024; abstract 1723MO. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S1031-S1061. 10.1016/annonc/annonc1610. [Leggi](#)

H. Qiu, et al. Updated efficacy results of olverembatinib (HQP1351) in patients with succinate dehydrogenase (SDH)-deficient gastrointestinal stromal tumors (GIST) and potential mechanisms of action (MOA). ESMO 2024; abstract 1722MO. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S1031-S1061. 10.1016/annonc/annonc1610. [Leggi](#)



Prof.ssa Erika Martinelli

Tumore del colon-retto, quali novità in terapia dal congresso ESMO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Nicola Silvestris

Tumori del tratto gastrointestinale superiore, quali novità dal congresso ESMO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**

MAMMELLA

Tumore al seno triplo negativo, con pembrolizumab pre- e post-chirurgia più la chemio neoadiuvante riduzione del 34% del rischio di morte

Tumore al seno HER2-positivo, con trastuzumab deruxtecan attività clinica consistente anche nelle pazienti con metastasi cerebrali

Tumore della mammella in stadio iniziale: ribociclib riduce di un terzo il rischio di recidive

Tumore al seno HR+/HER2- aggressivo, combinazione abemaciclib/terapia endocrina in prima linea migliora le risposte rispetto alla chemioterapia

 **Interviste** Dott.ssa Nicla La Verde, Prof.ssa Valentina Guarneri, Prof.ssa Carmen Criscitiello

Tumore al seno triplo negativo, con pembrolizumab pre- e post-chirurgia più la chemio neoadiuvante riduzione del 34% del rischio di morte

Il trattamento neoadiuvante con pembrolizumab più la chemioterapia, seguito dal solo pembrolizumab dopo la chirurgia (adiuvante), migliora in modo statisticamente significativo e clinicamente rilevante la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante, nei pazienti con carcinoma mammario triplo negativo in stadio iniziale, ad alto rischio di recidiva. Lo dimostrano i nuovi risultati dello studio di fase 3 **KEYNOTE-522**, presentati in un simposio presidenziale al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona, e pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*.

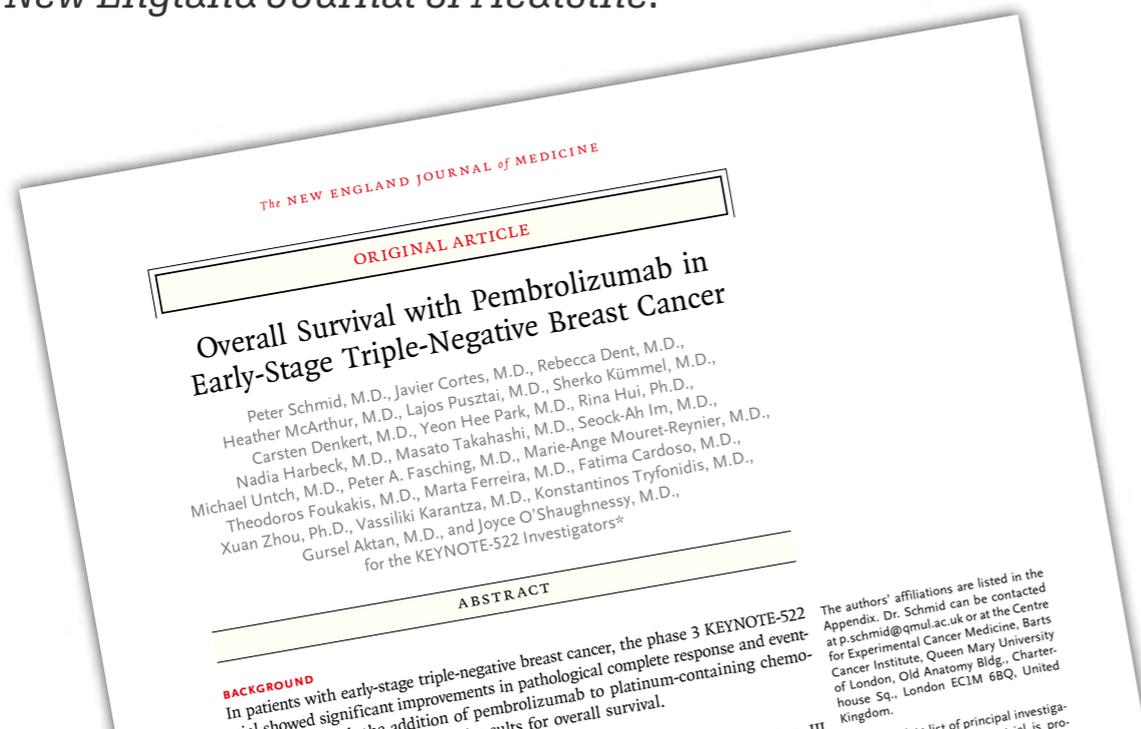
I risultati mostrano che il trattamento perioperatorio con pembrolizumab, in aggiunta alla chemioterapia neoadiuvante, ha ridotto il rischio di morte del 34% rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante più un placebo (HR 0,66; IC al 95% 0,50-0,87; P = 0,00150).

Con un follow-up mediano di 75,1 mesi, gli autori hanno calcolato un tasso di OS a 5 anni pari all'86,6% (IC al 95% 84,0%-88,8%) nel braccio pembrolizumab (784 pazienti) contro 81,7% (IC al 95% 77,5%-85,2%) nel braccio di confronto (390 pazienti), mentre la mediana dell'OS non è stata ancora raggiunta in nessuno dei due bracci.

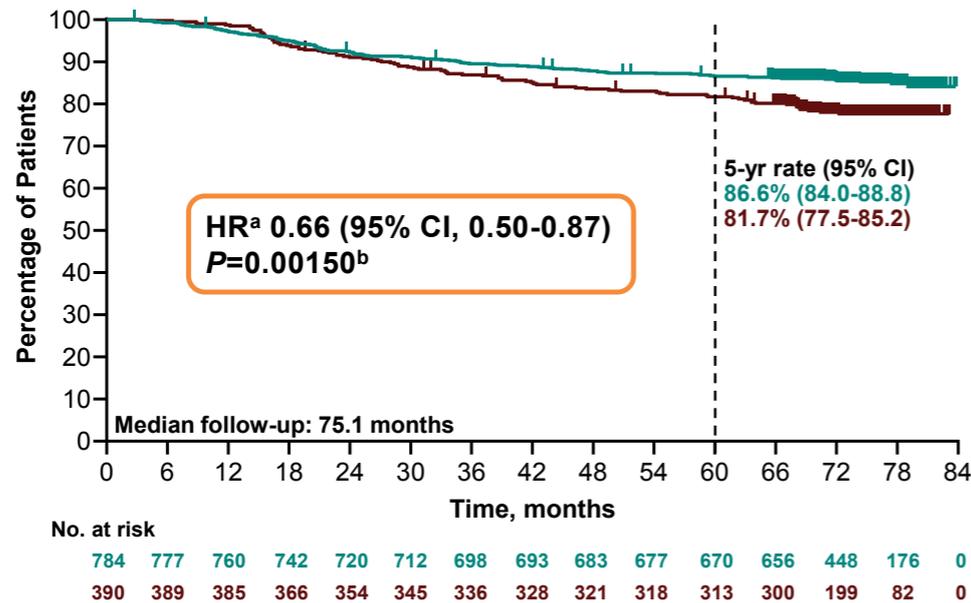
Pembrolizumab è il primo e unico regime immunoterapico ad aver mostrato un miglioramento significativo dell'OS come trattamento perioperatorio rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante in pazienti con tumore al seno triplo negativo ad alto rischio, in stadio iniziale.

Studio practice-changing

«KEYNOTE-522 è uno studio rivoluzionario che cambia la pratica clinica, in una patologia in cui vi è forte necessità di nuove opzioni di cura», ha dichiarato in conferenza stampa **Giuseppe Curigliano**, Professore Ordinario di Oncologia Medica



Key Secondary Endpoint: Overall Survival



	Pts w/ Event
Pembro + Chemo/Pembro	14.7%
Placebo + Chemo/Placebo	21.8%

^aThe unstratified piecewise HR was 0.87 (95% CI, 0.57-1.32) before the 2-year follow-up and 0.51 (95% CI, 0.35-0.75) afterwards. The weighted average HR with weights of number of events before and after 2-year follow-up was 0.66. With 200 events (67.3% information fraction), the observed *P*-value crossed the prespecified nominal boundary of 0.00503 (1-sided) at this interim analysis. Data cutoff date: March 22, 2024.



Peter Schmid

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

dell'Università degli Studi di Milano e Direttore della Divisione Sviluppo di Nuovi Farmaci per le Terapie Innovative dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano, nonché Presidente eletto dell'ESMO. «Questi importanti risultati di sopravvivenza globale si aggiungono ai dati di risposta completa e di sopravvivenza libera da eventi riportati precedentemente nello studio KEYNOTE-522. Pembrolizumab più la chemioterapia come trattamento neoadiuvante e, a seguire, come agente singolo dopo la chirurgia ha ridotto il rischio di morte del 34% rispetto alla chemioterapia neoadiuvante, rafforzando il ruolo fondamentale di questo regime immunoterapico nel trattamento del carcinoma mammario triplo negativo ad alto rischio in stadio iniziale. Finora non si erano mai visti risultati di questa portata in una patologia così aggressiva».

«Lo studio KEYNOTE-522 ha dimostrato non solo di aumentare la probabilità di risposta patologica completa, ma anche di au-

mentare la percentuale di donne guarite dal cancro», ha ribadito Curigliano ai microfoni di PharmaStar. «Pertanto, un messaggio forte dello studio è che di fronte a un paziente con una nuova diagnosi di tumore della mammella è mandatorio eseguire una biopsia per determinare lo stato recettoriale, e se il tumore è del tipo triplo negativo il paziente non deve andare subito alla chirurgia, ma deve assolutamente ricevere prima una terapia preoperatoria».

Forma più aggressiva

Il carcinoma mammario triplo negativo rappresenta circa il 15% delle diagnosi di tumore della mammella ed è caratterizzato dall'assenza dei recettori degli estrogeni, del progesterone e della proteina HER2, ha spiegato Curigliano in con-



Prof. Giuseppe Curigliano

Cancro al seno triplo negativo, con pembrolizumab perioperatorio rischio di morte ridotto del 34%

GUARDA IL VIDEO

ferenza stampa. Pertanto, non risponde alla terapia ormonale né ai farmaci che hanno come bersaglio HER2, ed è quindi la forma più difficile da trattare.

È un tumore aggressivo, in cui il rischio di ricaduta a distanza aumenta rapidamente a partire dalla diagnosi e raggiunge il picco nei primi 3 anni. In assenza di bersagli terapeutici, le opzioni di cura sono state storicamente limitate e costituite da chirurgia, radioterapia e chemioterapia. A queste si è ora aggiunta l'immunoterapia, ha detto il Professore.

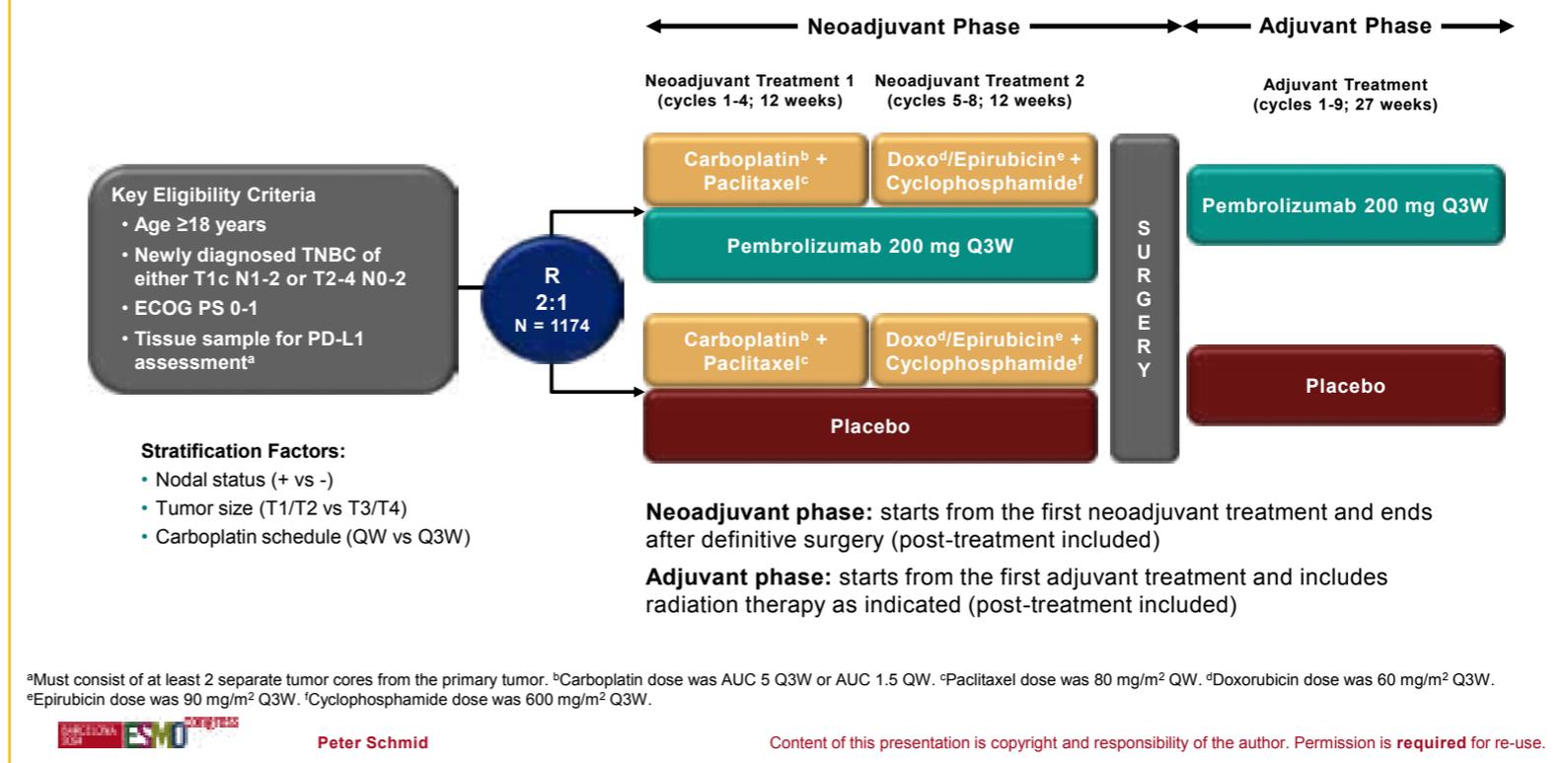
Lo studio KEYNOTE-522

KEYNOTE-522 (NCT03036488) è uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, nel quale sono stati arruolati 1174 pazienti di almeno 18 anni di età, con tumore della mammella triplo negativo in stadio iniziale (stadio T1c N1-2 o T2-4 N0-2 secondo la classificazione AJCC), ad alto rischio di recidiva.

I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto 2:1 al trattamento con pembrolizumab 200 mg o un placebo, entrambi aggiunti alla chemioterapia pre-operatoria con antracicline, paclitaxel e carboplatino per 5-6 mesi. Dopo l'intervento, ognuno dei due bracci veniva sottoposto a un trattamento adiuvante con il solo pembrolizumab o un placebo per 9 cicli. Nella fase adiuvante era permessa anche la radioterapia.

I due endpoint primari del trial erano la risposta patologica completa (pCR, definita come ypT0/Tis ypN0) e la sopravvivenza libera da eventi (EFS), valutati in modo sequenziale in gruppi pre-specificati. L'OS era un endpoint secondario chiave dello

KEYNOTE-522 Study Design (NCT03036488)

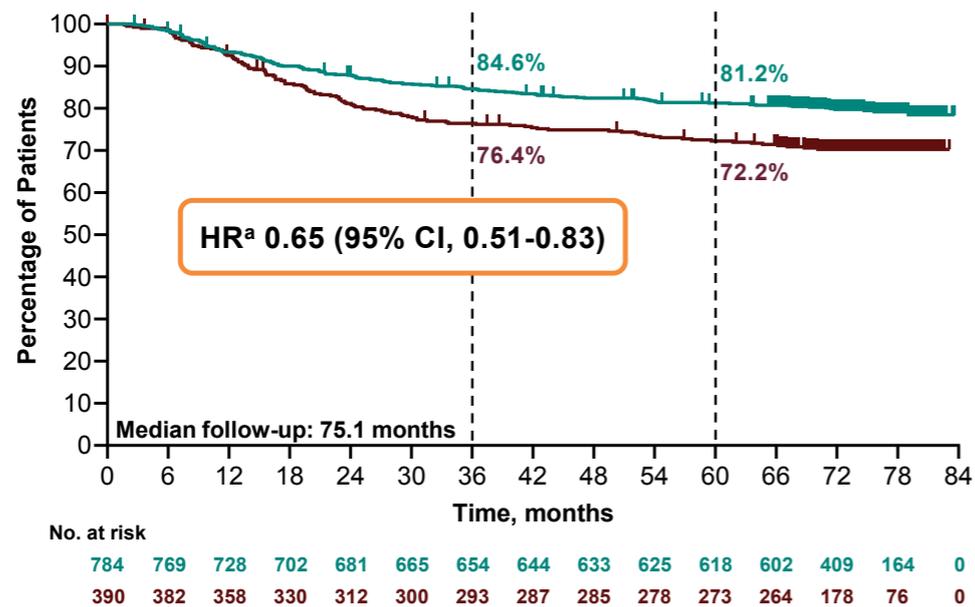


studio. Altri endpoint secondari comprendevano la pCR valutata utilizzando definizioni alternative (ypT0 ypN0, cioè nessun tumore residuo invasivo o non invasivo alla mammella e ai linfonodi, e ypT0/Tis, cioè nessun tumore residuo invasivo alla mammella al momento dell'asportazione chirurgica completa), l'efficacia (pCR, EFS e OS) nei pazienti PD-L1-positivi, cioè quelli con un *Combined Positive Score* (CPS) ≥ 1 , e la sicurezza.

Confermato il beneficio di EFS di pembrolizumab perioperatorio

Analisi precedenti dello studio KEYNOTE-522 avevano già dimostrato che il trial ha centrato entrambi gli endpoint primari. Infatti, la prima analisi *ad interim*, che aveva un follow-up mediano di 15,5 mesi, aveva mostrato un tasso di pCR significativamente superiore, di 13,6 punti percentuali, nel braccio trattato con pembrolizumab rispetto al braccio di confronto: 64,8% contro 51,2% (P < 0,001).

Updated Event-Free Survival



	Pts w/ Event
Pembro + Chemo/Pembro	20.3%
Placebo + Chemo/Placebo	29.2%

^aHazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors. Data cutoff date: March 22, 2024.



Peter Schmid

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Inoltre, la quarta analisi *ad interim* aveva mostrato un miglioramento significativo della EFS nel braccio pembrolizumab rispetto al braccio di confronto (HR 0,63; P < 0,001), con un tasso di EFS a 3 anni rispettivamente dell'84,5% contro 76,8%.

L'analisi di efficacia aggiornata presentata quest'anno a Barcellona ha mostrato che il trattamento perioperatorio con pembrolizumab in aggiunta alla chemio neoadiuvante ha mantenuto il suo beneficio significativo di EFS rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante (HR 0,65; IC al 95% 0,51-0,83), con una riduzione del rischio di eventi del 35% e un tasso di EFS a 5 anni rispettivamente dell'81,2% contro 72,2%.

Beneficio di sopravvivenza confermato in tutti i sottogruppi

In un'analisi esplorativa di sottogruppo prespecificata, il beneficio di OS mostrato da pembrolizumab perioperatorio in

aggiunta alla chemio neoadiuvante è risultato coerente nei vari sottogruppi analizzati, incluso quello dei pazienti PD-L1-negativi (con un CPS di PD-L1 < 1), e indipendente dal coinvolgimento o meno dei linfonodi.

I pazienti che nello studio hanno raggiunto una pCR con il regime neoadiuvante hanno anche ottenuto un beneficio di OS, indipendentemente dal braccio di trattamento, con un tasso di OS a 5 anni del 95,1% nel braccio pembrolizumab e del 94,4% nel braccio di confronto (HR 0,69; IC al 95% 0,38-1,26), mentre in coloro che non hanno raggiunto una pCR il tasso di OS a 5 anni è risultato superiore nel braccio pembrolizumab rispetto al braccio di confronto e pari rispettivamente al 71,8%

contro 65,7% (HR 0,76; IC al 95%, 0,56-1,05).

Profilo di sicurezza confermato

Proseguendo il follow-up, il profilo di sicurezza e tollerabilità del trattamento è rimasto in linea con quello delle analisi precedenti dello studio e con i profili già noti di pembrolizumab e della chemioterapia utilizzata, e non sono state identificate nuove problematiche riguardanti la sicurezza.

Eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado si sono manifestati nel 98,9% dei pazienti nel braccio pembrolizumab e nel 99,7% nel braccio di confronto, e tali eventi sono stati di grado 3/5 rispettivamente nel 71,7% e 73,3% dei pazienti.

Eventi avversi correlati al trattamento hanno richiesto l'interruzione di uno qualsiasi dei farmaci in studio rispettivamente

nel 27,6% e 14,1% dei pazienti e hanno causato il decesso rispettivamente nello 0,5% e 0,3% dei pazienti.

Eventi avversi immuno-mediati di qualsiasi grado si sono manifestati nel 35% dei pazienti del braccio pembrolizumab e nel 22,9% di quelli del braccio di confronto, e il più comune (osservato in $\geq 10\%$ dei pazienti) è stato l'ipotiroidismo (15,1% contro 5,7%). Gli eventi avversi immuno-mediati hanno richiesto l'interruzione di uno qualsiasi dei farmaci in studio rispettivamente nel 7,7% e 1% dei pazienti e hanno causato il decesso di due pazienti (0,3%), entrambi del braccio pembrolizumab.

Pembrolizumab perioperatorio già disponibile in Italia

«Questi risultati forniscono un ulteriore supporto al trattamento neoadiuvante con pembrolizumab più la chemioterapia con platino, seguito da pembrolizumab adiuvante dopo l'intervento chirurgico, come regime di trattamento standard per i pazienti con tumore della mammella triplo negativo ad alto rischio in fase iniziale», ha detto, concludendo la sua pre-

sentazione, il primo autore dello studio, **Peter Schmid**, del Barts Cancer Institute della Queen Mary University di Londra.

Il trattamento perioperatorio con pembrolizumab in aggiunta alla chemioterapia adiuvante è stato approvato dalle autorità regolatorie (prima dalla Food and drug administration e poi dalla European medicines agency) per i pazienti con tumore della mammella in stadio iniziale ad alto rischio proprio grazie ai benefici di pCR ed EFS dimostrati nello studio KEYNOTE-522, e dal luglio 2023 è disponibile anche in Italia rimborsato dal Servizio sanitario nazionale.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

P. Schmid, et al. Neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for high-risk early-stage TNBC: Overall survival results from the phase III KEYNOTE-522 study. ESMO 2024; abstract LBA4. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623.

[Leggi](#)

P. Schmid, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. New Engl J Med. 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2409932. [Leggi](#)



Tumore al seno HER2-positivo, con trastuzumab deruxtecan attività clinica consistente anche nelle pazienti con metastasi cerebrali

Il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) è in grado di esercitare un'attività clinica consistente, anche a livello intracranico, e durevole nelle pazienti con tumore della mammella metastatico HER2-positivo (HER2+) che presentano metastasi cerebrali, sia stabili sia attive. Lo dimostrano i risultati dello studio di fase 3b/4 **DESTINY-Breast12**, presentati in una sessione orale fra i *Late Breaking Abstracts* al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona, e pubblicati in contemporanea su *Nature Medicine*.

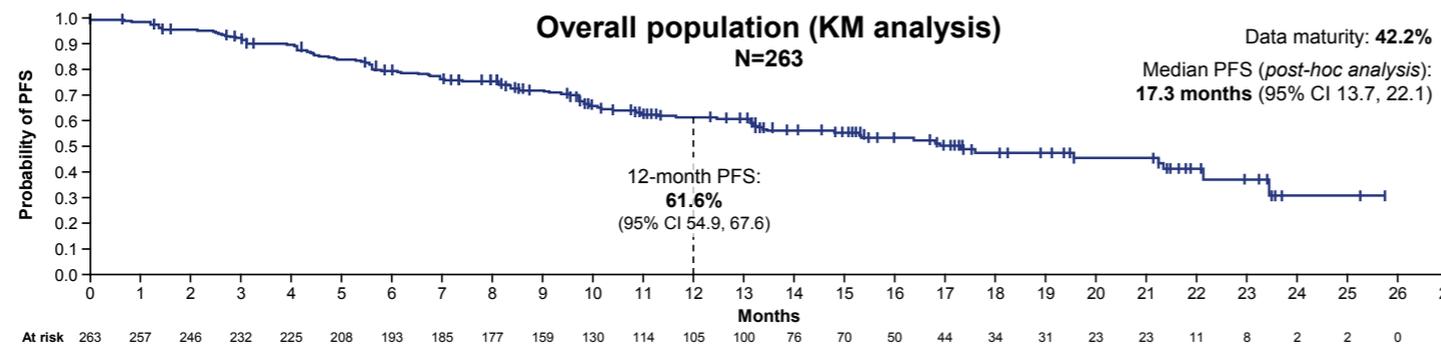
Nelle 263 pazienti che avevano metastasi cerebrali al basale, il tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFS, l'endpoint primario in questa coorte) a 12 mesi è risultato del 61,6% (IC al 95% 54,9%-67,6%) e la mediana di PFS è risultata di 17,3 mesi (IC al 95% 13,7-22,1). In queste pazienti, inoltre, la PFS a livello del sistema nervoso centrale (PFS intracranica, o PFS CNS) è risultata del 58,9% (IC al 95% 51,9%-65,3%).

I risultati sono apparsi coerenti nelle pazienti con metastasi cerebrali stabili e in quelle con metastasi cerebrali attive, con un tasso di PFS a 12 mesi rispettivamente del 62,9% (IC al 95% 54,0%-70,5%) e 59,6% (IC al 95% 54,0%-70,5%), e un tasso di PFS intracranica a 12 mesi rispettivamente del 57,8% (IC al 95% 48,2%-66,1%) e 60,1% (IC al 95% 49,2%-69,4%).

Nelle 241 pazienti senza metastasi cerebrali al basale, il tasso di risposta obiettiva (ORR, l'endpoint primario in questa coorte) è risultato del 62,7% (IC al 95% 56,5%-68,8%) con 23 risposte complete (9,5%) e 128 risposte parziali (53,1%). Questi valori di ORR sono risultati in linea con quelli osservati in altri trial in cui si è valutato trastuzumab deruxtecan nello stesso setting.



Baseline BMs: PFS (primary endpoint)



	Overall population (N=263)	Stable BMs (n=157)	Active BMs (n=106)	Active BM subgroups	
				Untreated (n=39) Post-hoc analysis	Previously treated / progressing (n=67) Post-hoc analysis
Overall no. events	111	64	47	20	27
12-month PFS, % (95% CI)	61.6 (54.9, 67.6)	62.9 (54.0, 70.5)	59.6 (49.0, 68.7)	47.0 (29.6, 62.7)	66.7 (53.4, 76.9)

T-DXd showed consistent 12-month PFS in patients with stable and active BMs

PFS assessed by ICR per RECIST 1.1
BM, brain metastasis; CI, confidence interval; ICR, independent central review; KM, Kaplan-Meier; no., number of; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1;
T-DXd, trastuzumab deruxtecan



Nancy U Lin, MD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

[con un ORR a livello del sistema nervoso centrale del 71,7%), alcune con una scomparsa completa della malattia visibile. Inoltre, a 12 mesi dall'inizio del trattamento, il 61,6% delle pazienti ne stava ancora beneficiando», ha sottolineato in un comunicato un altro autore dello studio, **Giampaolo Bianchini**, Professore associato di Oncologia medica dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano e responsabile della Breast Unit dell'IRCSS Ospedale San Raffaele di Milano.

«Si tratta di uno studio chiaramente *practice changing*, che, a mio avviso, permette di consolidare in modo definitivo il posizionamento di trastuzumab deruxtecan come terapia di seconda linea, indipendentemente dal fatto che

Studio che cambia la pratica clinica

Sulla base di questi risultati si può dire che «oggi trastuzumab deruxtecan rappresenta il trattamento di scelta in seconda linea per le pazienti metastatiche HER2-positivo, indipendentemente dalla presenza o meno di metastasi cerebrali, e, per quanto riguarda le pazienti con metastasi cerebrali, questo farmaco può essere ritenuto un'opzione di cura anche per quelle con metastasi cerebrali attive asintomatiche», ha detto ai microfoni di *PharmaStar* una delle autrici dello studio, **Maria Vita Sanò**, dell'Humanitas Istituto Clinico Catanese di Catania.

«Il risultato più importante dello studio DESTINY-Breast12 è stato dimostrare che, in donne con metastasi encefaliche da neoplasia HER2-positiva già trattate con radioterapia o non trattabili con terapie locali (né radioterapia, né chirurgia), questo farmaco è in grado ridurre significativamente le dimensioni delle lesioni encefaliche in più di due pazienti su tre



Dott.ssa Maria Vita Sanò

Tumore al seno HER2+, trastuzumab deruxtecan molto efficace anche contro le metastasi cerebrali

GUARDA IL VIDEO

le metastasi cerebrali siano stabili o attive», ha dichiarato ai nostri microfoni **Roberta Caputo**, della SSD Ricerca clinica e traslazionale in senologia dell'Istituto Nazionale Tumori IRC-CS Fondazione 'G. Pascale' di Napoli. «Avendo partecipato alla sperimentazione, ho potuto testare clinicamente l'efficacia di questo farmaco anche in pazienti che presentavano metastasi cerebrali attive e posso confermare che è davvero in grado di esercitare un *debulking* estremamente rapido, preservando la qualità di vita. Pertanto, mi aspetto che diventi la nostra terapia di scelta per le pazienti con metastasi cerebrali attive e malattia sistemica non controllata, in progressione, così come rappresenta una validissima opzione terapeutica per le pazienti con metastasi cerebrali attive pretrattate con la radioterapia e non più suscettibili di trattamenti».

Necessità di nuove opzioni più efficaci per le pazienti con metastasi cerebrali

«Le terapie mirate hanno cambiato la storia del carcinoma della mammella metastatico HER2+ e oggi molte donne hanno una lunga aspettativa di vita. Resta, però, un forte bisogno clinico di strumenti ancora più efficaci per la malattia metastatica, già trattata con la terapia standard, in particolare in presenza di metastasi cerebrali», ha spiegato **Valentina Guarnieri**, Professore Ordinario di Oncologia Medica all'Università di Padova e Direttore dell'UOC Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) IRCCS di Padova.

«La presenza di metastasi encefaliche è sempre stata percepita sia dai medici sia dai pazienti come una situazione di grande gravità e con limitate opzioni terapeutiche, generalmente limitate alla radioterapia, perché molti farmaci utilizzati comunemente non riescono a raggiungere le metastasi encefaliche o hanno un'efficacia estremamente limitata su queste», ha aggiunto Bianchini.



Dott.ssa Roberta Caputo

Tumore al seno HER2+, trastuzumab deruxtecan molto efficace anche contro le metastasi cerebrali

 **GUARDA IL VIDEO**

Anche se l'inibitore tirosin-chinasico (TKI) tucatinib (associato a trastuzumab e capecitabina, disponibile in Italia dal novembre 2022) ha dimostrato di migliorare gli outcome dei pazienti con tumore della mammella metastatico HER2-positivo, nelle pazienti con metastasi cerebrali arruolate nello studio HER2CLIMB (lo studio registrativo di tucatinib) la mediana di PFS è risultata inferiore agli 8 mesi.

Pazienti con metastasi cerebrali adeguatamente rappresentate nello studio DESTINY-Breast12

Nel settembre 2023, l'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) ha approvato la rimborsabilità di trastuzumab deruxtecan per i pazienti con carcinoma mammario HER2+ non resecabile o metastatico, già trattati con uno o più regimi precedenti a base di agenti anti-HER2 (quindi dalla seconda linea di trattamento in avanti). L'approvazione si è basata sui risultati dello studio DESTINY-Breast03 (NCT03529110).

In questo studio registrativo, tuttavia, il sottogruppo di pazienti con metastasi cerebrali era di dimensioni limitate. A differenza di questo trial, e di altri piccoli studi che pure avevano fornito dati preliminari promettenti sull'attività intracranica di trastuzumab deruxtecan in queste pazienti, con tassi di risposta intracranica compresi fra il 44% e il 73%, nello studio DESTINY-Breast12 le pazienti con metastasi cerebrali erano adeguatamente rappresentate. «È un aspetto molto importante, perché spesso le pazienti con metastasi al cervello sono escluse dagli studi registrativi o sono arruolate in numeri molto bassi. Ma, nella malattia HER2 positiva, una percentuale significativa di pazienti, fino al 50%, può sviluppare metastasi cerebrali. Pertanto, è cruciale disporre di studi prospettici, disegnati per persone con queste caratteristiche, molto difficili da gestire».

Lo studio DESTINY-Breast12 risponde a questa necessità, in quanto è il più vasto studio prospettico condotto finora su trastuzumab deruxtecan in questa popolazione di pazienti.

Lo studio DESTINY-Breast12

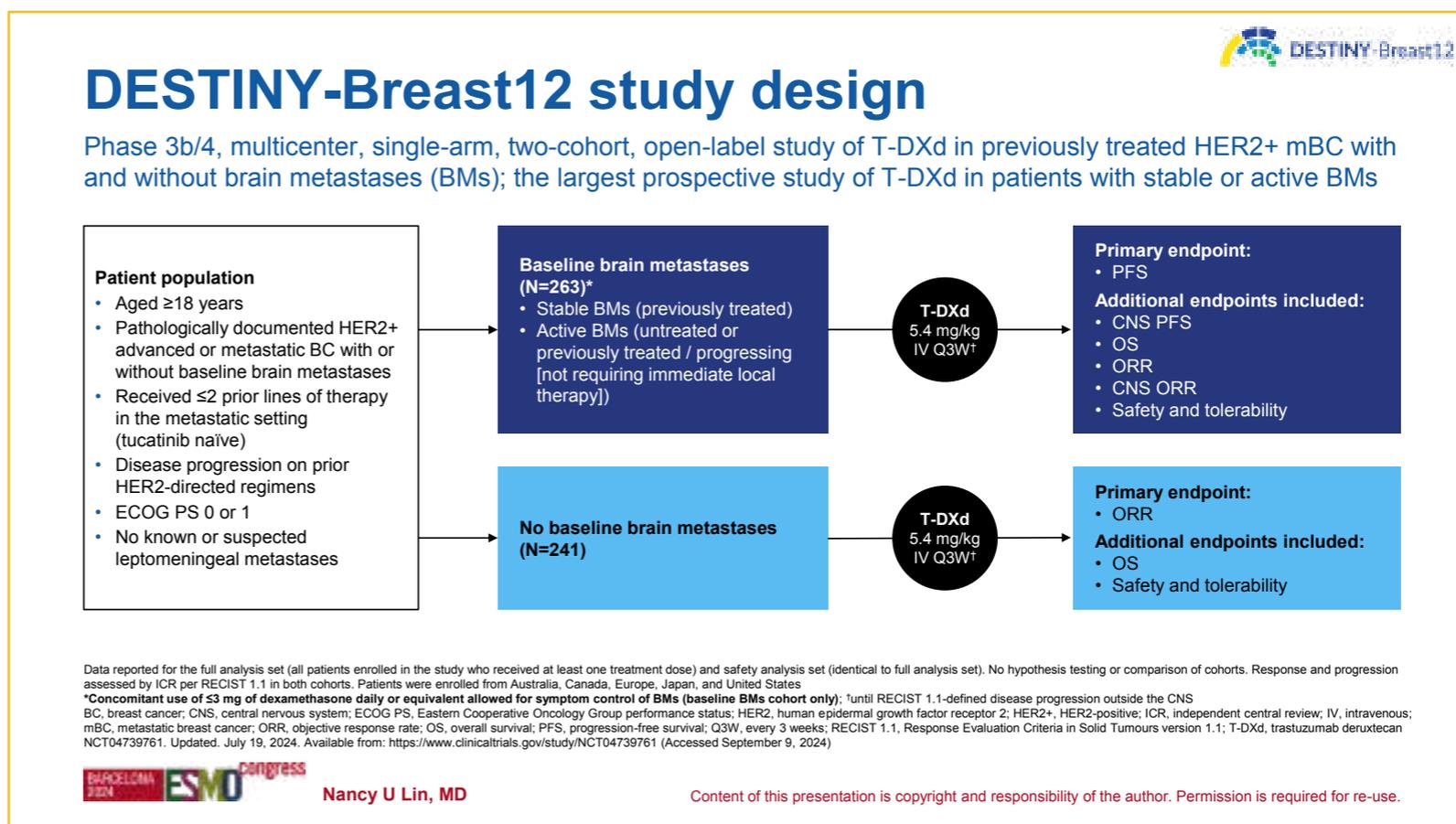
DESTINY-Breast12 (NCT04739761) è un trial multicentrico internazionale di fase 3b/4, in aperto, a due coorti, non comparativo, disegnato per valutare efficacia e sicurezza di trastuzumab deruxtecan in pazienti con tumore della mammella HER2+ in stadio avanzato/metastatico, già trattato in precedenza, con o senza metastasi cerebrali al basale. Le partecipanti, 504, arruolate in numerosi centri in Europa (di cui sette italiani), Asia, America del Nord e Oceania, avevano effettuato al massimo due linee di trattamento nel setting metastatico, non

comprendenti tucatinib, ed erano andate incontro a una progressione di malattia con precedenti regimi anti-HER2. Inoltre, per essere arruolate, dovevano avere almeno 18 anni, un performance status ECOG pari a 0 o 1 e non presentare metastasi leptomeningee note o sospette.

Le pazienti con metastasi cerebrali al basale sono state ulteriormente divise in due coorti: con metastasi cerebrali stabili, precedentemente trattate, e con metastasi cerebrali attive, non trattate oppure trattate in precedenza e in progressione, ma non richiedenti una terapia locale immediata.

In tutte le coorti, le partecipanti sono state trattate con trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane.

Nella coorte con metastasi cerebrali al basale, oltre alla PFS, che fungeva da endpoint primario, altri endpoint includevano la PFS



intracranica, la sopravvivenza globale (OS), l'ORR, l'ORR a livello dell'SNC, la sicurezza e la tollerabilità. Nella coorte senza metastasi cerebrali, invece, oltre all'ORR, che era l'endpoint primario, altri endpoint includevano l'OS, la sicurezza e la tollerabilità.

PFS a 12 mesi leggermente superiore nelle donne con metastasi cerebrali già trattate

Delle 263 pazienti con metastasi cerebrali al basale, 157 avevano metastasi stabili e 106 metastasi attive; di quelle con metastasi attive, 39 non erano state trattate in precedenza e 67 erano state precedentemente trattate ed erano in progressione. In questa coorte, si è osservato un tasso di PFS a 12 mesi leggermente inferiore nelle pazienti non trattate in precedenza rispetto a quelle con malattia trattata in precedenza: 47% (IC al 95% 29,6%-62,7%) contro 66,7% (IC al 95% 53,4%-76,9%).

Sempre nella coorte con metastasi cerebrali al basale, il 55,1% ha interrotto il trattamento con trastuzumab deruxtecan e il motivo più comune dell'interruzione è stato la progressione della malattia (30,8%). La durata mediana del follow-up è stata di 15,4 mesi (range: 0,1-30,0) e il 44,9% delle pazienti era ancora in trattamento al momento del cut-off dei dati.

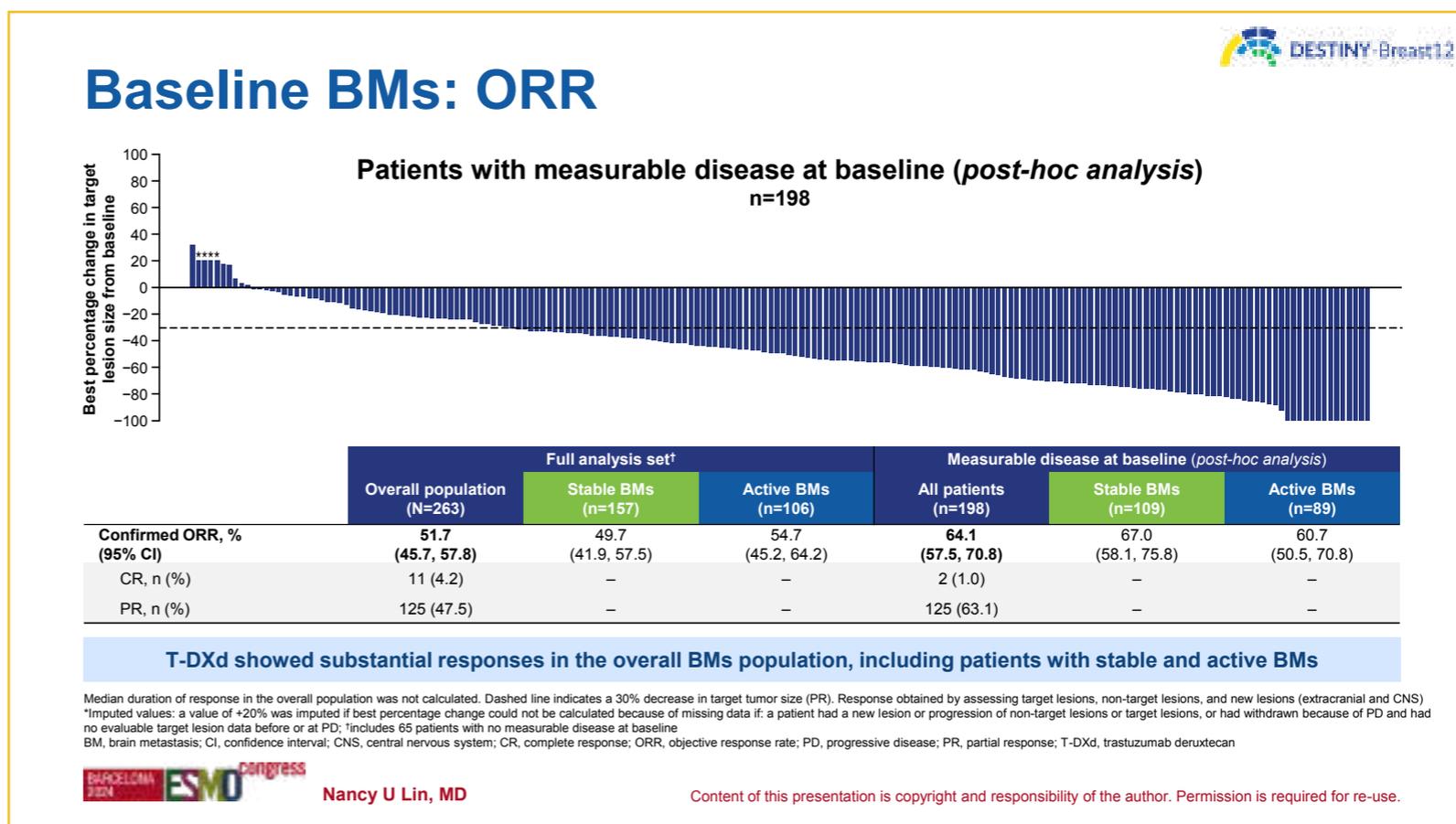
Delle 241 pazienti senza metastasi cerebrali al basale, il 60,6% ha interrotto il trattamento con l'ADC e il motivo più comune dell'interruzione è stato anche in questo caso la progressione della malattia (35,7%). La durata mediana del follow-up in questa coorte è stata di 16,1 mesi (range: 0,8-28,4) e il 39,4% delle pazienti era ancora in trattamento al momento del cut-off dei dati.

Risposte consistenti anche nelle pazienti con metastasi cerebrali

Trastuzumab deruxtecan ha dimostrato di produrre risposte sostanziali anche nelle pazienti che presentavano metastasi cerebrali al basale, sia in quelle con metastasi attive, sia in quelle con metastasi stabili.

Infatti, l'ORR confermato è risultato del 51,7% (IC al 95% 45,7%-57,8%) nell'intera popolazione di pazienti con metastasi cerebrali al basale, 49,7% (IC al 95% 41,9%-57,5%) in quelle con metastasi cerebrali stabili e 54,7% (IC al 95% 45,2%-64,2%) in quelle con metastasi cerebrali attive.

Quando l'analisi è stata limitata alle pazienti con malattia misurabile al basale, un'analisi *post-hoc*, l'ORR è risultato del 64,1% (IC al 95% 57,5%-70,8%) nell'intero gruppo con metastasi cerebrali al basale (198 pazienti), 67% (IC al 95% 58,1%-75,8%) nelle



pazienti con metastasi cerebrali stabili (109) e 60,7% (IC al 95% 50,5%-70,8%) in quelle con metastasi cerebrali attive (89).

Complessivamente, 138 pazienti avevano una malattia nel SNC misurabile al basale. In questo gruppo, l'ORR a livello intracranico confermato è risultato del 71,7% (IC al 95% 64,2%-79,3%). Nelle 77 pazienti con metastasi cerebrali stabili, l'ORR a livello intracranico confermato è risultato del 79,2% (IC al 95% 70,2%-88,3%) e nelle 61 con metastasi attive del 62,3% (IC al 95% 50,1%-74,5%). Inoltre, nel sottogruppo con metastasi cerebrali attive, l'ORR a livello intracranico confermato è risultato dell'82,6% (IC al 95% 67,1%-98,1%) nelle 23 pazienti con metastasi non trattate e del 50% (IC al 95% 34,1%-65,9%) nelle 38 pazienti con metastasi precedentemente trattate e in progressione.

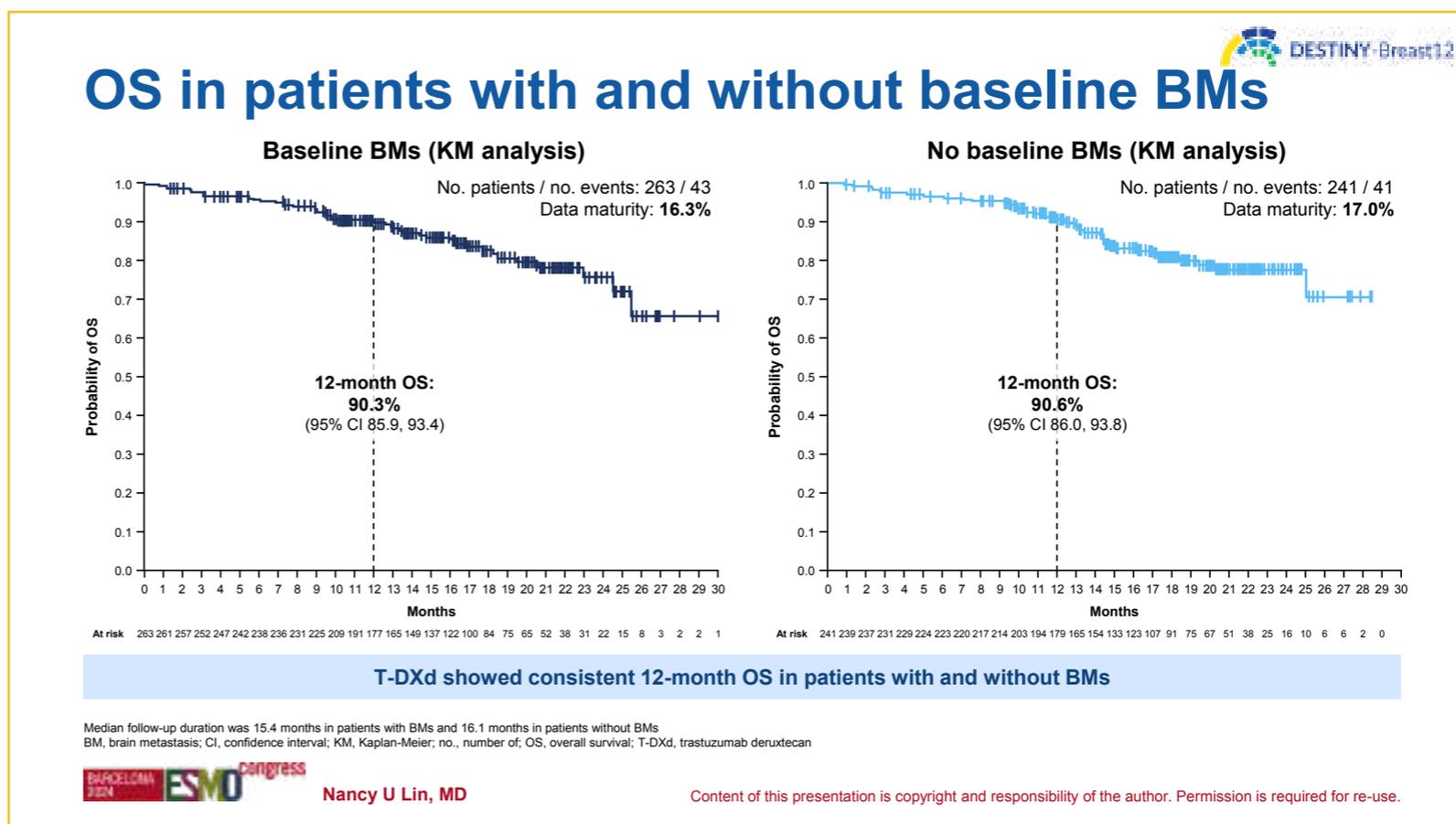
«Un elemento importantissimo dello studio DESTINY-Breast12 è stato proprio la conferma e la convalida del potere di *debulking* di trastuzumab deruxtecan a livello intracranico nelle pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale, con un ORR intracranico superiore al 70%, ma il dato più eclatante si è osservato nelle pazienti con metastasi cerebrali attive, non trattate, nelle quali l'ORR intracranico ha superato addirittura l'82%. Sono risultati assolutamente senza precedenti», ha commentato Caputo.

Sopravvivenza a 12 mesi superiore al 90%

L'OS mediana non è stata raggiunta in nessuna delle due coorti, perché i dati non sono ancora sufficientemente maturi. Tuttavia, nell'analisi di Kaplan Meier, i tassi di OS a 12 mesi sono risultati del

90,3% (IC al 95% 85,9%-93,4%) nelle pazienti con metastasi cerebrali al basale e del 90,6% (IC al 95% 86,0%-93,8%) in quelle senza metastasi cerebrali al basale, con una maturità dei dati rispettivamente del 16,3% e 17%.

«Nello studio DESTINY-Breast12, anche le pazienti con metastasi cerebrali, che storicamente presentano una prognosi sfavorevole, hanno raggiunto una sopravvivenza globale molto lunga. A 12 mesi quest'ultima è risultata superiore al 90% in entrambi i gruppi di pazienti, con e senza metastasi cerebrali. È un dato molto importante, se si considera che si tratta di donne che hanno già eseguito una o due linee di trattamento per la malattia metastatica. La terapia sistemica con trastuzumab deruxtecan è quindi molto efficace nel controllo delle metastasi cerebrali», ha commentato Guarneri.



Profilo di sicurezza confermato

«I dati di sicurezza sono in linea con quanto già noto dagli altri studi (su trastuzumab deruxtecan, ndr). Gli eventi avversi più comuni sono stati, infatti, la nausea, l'affaticamento, e la costipazione. Per quanto riguarda, invece, un evento avverso di speciale interesse, la polmonite interstiziale, la percentuale riportata è del 16%, un dato anche in questo caso in linea con quanto emerso nei trial precedenti», ha osservato Sanò. Inoltre, non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza e i profili di sicurezza sono risultati qualitativamente simili, indipendentemente dalla presenza o assenza di metastasi cerebrali.

Nella coorte con metastasi cerebrali al basale, il 98,5% delle pazienti ha manifestato effetti avversi di qualsiasi grado, il 51% effetti avversi di grado 3 o superiore e il 23,6% effetti avversi gravi. Effetti avversi ritenuti potenzialmente correlati all'ADC di qualsiasi grado, di grado 3 o superiore e gravi si sono manifestati rispettivamente nel 92%, 38% e 9,5% delle pazienti. Gli effetti avversi hanno richiesto riduzioni della dose o sospensione delle somministrazioni rispettivamente nel 22,8% e 55,5% delle pazienti e l'interruzione definitiva del trattamento nel 15,2% dei casi. Otto pazienti hanno sviluppato effetti avversi che hanno portato al decesso, sei dei quali ritenuti potenzialmente correlati al farmaco in studio.

Nella coorte senza metastasi cerebrali al basale, il 98,3% delle pazienti ha manifestato effetti avversi di qualsiasi grado, il 49% effetti avversi di grado 3 o superiore e il 19,1% effetti avversi gravi; questi effetti sono stati ritenuti probabilmente correlati all'ADC rispettivamente nel 95,4%, 40,7% e 10,4% dei casi. Gli effetti avversi hanno richiesto una riduzione del dosaggio o sospensioni della somministrazione rispettivamente nel 27% e 51,5% delle pazienti, e l'interruzione definitiva del trattamento nel 9,5% dei casi. Sei pazienti hanno sviluppato effetti avversi che si sono rivelati fatali, cinque dei quali probabilmente correlati all'ADC.

Opportuni profilassi e monitoraggio contro la polmonite interstiziale

Per quanto riguarda la polmonite/pneumopatia interstiziale (ILD), l'autrice che ha presentato i dati, **Nancy U. Lin**, del Dana-Farber Cancer Institute di Boston, ha detto che l'ILD resta un evento avverso importante a cui porre molta attenzione, specie per le pazienti con metastasi cerebrali che assumono corticosteroidi, e ha sottolineato come siano opportuni, in questi casi, una profilassi contro *Pneumocystis pneumonia* e un work-up diagnostico per le infezioni opportunistiche.

Nel gruppo che presentava metastasi cerebrali al basale, ILD o polmonite di qualsiasi grado state riportate nel 16% delle pazienti; questo effetto avverso è stato di grado 1 nel 9,9%, di grado 2 nel 3%, di grado 3 nello 0,4% e di grado 4 nello 0,4% dei casi. Nel gruppo senza metastasi cerebrali basali, il 12,9% delle pazienti ha sviluppato una ILD o polmonite di qualsiasi grado e questo effetto avverso è stato di grado 1 nel 9,1%, di grado 2 nel 2,5% e di grado 5 nell'1,2% dei casi.

Inoltre, si è riscontrata una diminuzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro nell'11,8% delle pazienti con metastasi cerebrali al basale (di grado 2 nell'11% dei casi e di grado 3 nell'0,8%) e nel 10,8% di quelle senza metastasi cerebrali basali (di grado 1 nell'1,7% dei casi e di grado 2 nel 9,1%).

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

N.U. Lin, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2+ advanced/metastatic breast cancer with or without brain metastases: DESTINY-Breast12 primary results. ESMO 2024; abstract LBA18. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): 1-72. [10.1016/annonc/annonc1623](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1623). [Leggi](#)

N. Harbeck, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. Nature Med. 2024 [Leggi](#)



Tumore della mammella in stadio iniziale: ribociclib riduce di un terzo il rischio di recidive

A un'analisi aggiornata dello studio registrativo di fase 3 **NA-TALEE**, la terapia mirata con ribociclib aggiunta alla terapia endocrina (ET) mostra un consistente beneficio dopo 3 anni di trattamento, riducendo il rischio di recidiva del 28,5% (HR 0,715; IC al 95% 0,609–0,840; $P < 0,0001$) rispetto alla sola ET, in pazienti con tumore della mammella in stadio iniziale (II e III), positivo per i recettori ormonali e negativo per il recettore 2 del fattore umano di crescita epidermica (HR+/HER2-).

Questo beneficio di sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS) è risultato coerente in tutti i sottogruppi di pazienti predefiniti, compresi quelli con linfonodi negativi. I dati *late-breaking* di questa analisi *post-hoc* a 4 anni sono stati presentati al Congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona.

I risultati sono stati coerenti anche per quanto riguarda gli endpoint secondari di efficacia, tra cui la sopravvivenza libera da malattia a distanza (HR 0,715; IC al 95% 0,604–0,847; $P < 0,0001$), con una tendenza al miglioramento della sopravvivenza globale (HR 0,827; IC al 95% 0,636–1,074; P value a una coda = 0,0766).

Fondamentale migliorare il controllo a lungo termine della malattia

«Nel 2023, in Italia, sono stati stimati 55.900 nuovi casi di carcinoma della mammella, il più frequente in tutta la popolazione», ha spiegato **Michelino De Laurentiis**, Direttore del Dipartimento di Oncologia Senologica e Toraco-Polmonare, dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione 'G. Pascale'

di Napoli. «I tumori mammari ormonosensibili, che costituiscono circa il 70% del totale, presentano di solito una buona prognosi nel breve periodo, ma possono recidivare a distanza di molti anni, anche dopo un trentennio. Ricordiamo infatti che la malattia si ripresenta in un terzo dei casi inizialmente in stadio II e nella metà di quelli esorditi in stadio III. È quindi fondamentale migliorare il controllo a lungo termine della patologia con nuove cure e una della più promettenti è proprio ribociclib aggiunto alla terapia ormonale standard».

«Al follow-up prolungato, il beneficio clinico rilevante dell'aggiunta di ribociclib alla terapia endocrina continua ad aumentare, anche dopo il termine del trattamento, sia nei pazienti



Prof. Michelino De Laurentiis

Cancro al seno HR+/HER2- iniziale, con ribociclib più terapia endocrina rischio di recidiva -28,5%

 **GUARDA IL VIDEO**

con linfonodi positivi sia in quelli con linfonodi negativi. Questo è un aspetto molto importante, perché NATALEE include una vasta popolazione di pazienti a rischio di recidiva, che comprende quelli con linfonodi negativi, che necessitano di nuove opzioni terapeutiche», ha aggiunto De Laurentiis.

La sicurezza è risultata in linea con i risultati riportati precedentemente e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Gli eventi avversi di particolare interesse (di grado ≥ 3) sono stati neutropenia (44,4%), eventi avversi epatici (per esempio, aumento delle transaminasi) (8,6%), e prolungamento dell'intervallo QT (1%).

Presentata la domanda di approvazione alle agenzie regolatorie Usa ed europea

«In attesa dell'approvazione regolatoria da parte delle autorità sanitarie, siamo molto incoraggiati da questi risultati a lungo termine dello studio NATALEE, che confermano il nostro continuo impegno nella ricerca scientifica in ambito oncologico», ha dichiarato **Paola Coco**, CSO & Medical Affairs Head di Novartis Italia. «Un gran numero di pazienti con diagnosi di tumore della mammella in stadio iniziale HR+/HER2- rimane a rischio di recidiva; con i risultati raggiunti e le crescenti evidenze, la ricerca e l'innovazione scientifica di Novartis contribuiscono alla riduzione di questo rischio in modo consistente in un'ampia popolazione, offrendo una nuova opzione terapeutica anche ai pazienti con linfonodi negativi».

Novartis ha presentato la domanda di approvazione basata sui dati dello studio NATALEE alla Food and drug administration (Fda) e alla European medicines agency (Ema) nel 2023, e la risposta dell'agenzia statunitense è prevista nel terzo trimestre.

Lo studio NATALEE

NATALEE è uno studio globale multicentrico di fase 3 randomizzato, in aperto, in cui si valutano efficacia e sicurezza di ribociclib in aggiunta alla terapia endocrina come trattamento adiuvante rispetto alla sola terapia endocrina in pazienti con tumore della mammella in fase iniziale HR+/HER2-, condotto in collaborazione con TRIO. Nello studio sono stati randomizzati 5101 pazienti adulti con tumore della mammella in fase iniziale HR+/HER2-, arruolati in 20 Paesi.

La terapia endocrina adiuvante in entrambi i bracci era costituita da un inibitore dell'aromatasi non steroideo (NSAI; anastrozolo o letrozolo) e goserelin, se clinicamente indicato.

L'endpoint primario era l'iDFS secondo la definizione dei criteri Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP).

Bibliografia

P.A. Fasching, et al. Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. ESMO 2024; abstract LBA13. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)



Tumore al seno HR+/HER2- aggressivo, combinazione abemaciclib/terapia endocrina in prima linea migliora le risposte rispetto alla chemioterapia

Una terapia di prima linea con l'inibitore di CDK4/6 abemaciclib in combinazione con la terapia endocrina produce un tasso di risposta obiettiva (ORR) superiore rispetto alla chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario avanzato positivo per i recettori ormonali (HR+) ed HER2-negativo (HER2-) con caratteristiche di malattia aggressiva. Lo evidenziano i risultati dello studio di fase 2 **ABIGAIL**, presentati al congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), tenutosi a Barcellona.

Lo studio ha centrato il suo endpoint primario, che era rappresentato dall'ORR a 12 settimane ed è risultato pari al 58,8% nel braccio assegnato ad abemaciclib più la terapia endocrina contro 40,2% nel braccio della chemioterapia (OR 2,12; IC al 95% 1,13-3,96; P =0,0193).

«Lo studio ABIGAIL ha dimostrato che abemaciclib, in combinazione con la terapia endocrina, ha mostrato un'efficacia superiore dopo 12 settimane rispetto alla chemioterapia standard come strategia di trattamento di prima linea per le pazienti con carcinoma mammario avanzato positivo ai recettori ormonali e HER2-negativo con caratteristiche di malattia aggressive», ha affermato **Juan De la Haba Rodriguez**, del Policlinico Universitario dell'Università di Córdoba, in Spagna, durante la presentazione dei dati al congresso.

Messa in discussione la chemioterapia di induzione

Per quanto la terapia di combinazione con un inibitore di CDK4/6 più la terapia endocrina rimanga un trattamento standard di prima linea per i pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-, nei casi a rischio di rapida progressione di malattia è spesso utilizzata la chemioterapia, somministrata come trattamento di induzione, seguita successivamente dalla combinazione inibitore di CDK4/6 più la terapia endocrina.

Nello studio ABIGAIL, gli autori hanno voluto verificare la validità di quest'ultimo approccio, cioè la somministrazione di una chemioterapia di induzione prima di iniziare un trattamento basato sulla terapia endocrina in questa popolazione di pazienti.

Lo studio ABIGAIL

Lo studio ABIGAIL (NCT04603183) è un trial multicentrico, in aperto, di non inferiorità, che ha coinvolto 162 pazienti adulte con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-, arruolate in 29 centri (per lo più spagnoli) tra giugno 2021 e gennaio 2024.

Per poter partecipare allo studio, le pazienti non dovevano essere state sottoposte a nessuna terapia sistemica precedente per il tumore al seno avanzato, e dovevano avere una malattia

misurabile, un performance status ECOG pari a 0 o 1 e uno o più criteri di malattia aggressiva.

Le partecipanti sono state assegnate secondo un rapporto 1:1 al braccio A (80 pazienti) o al braccio B (82 pazienti). Nel braccio A, le pazienti sono state trattate con abemaciclib 150 mg due volte al giorno in cicli di 28 giorni, più letrozolo 2,5 mg/die o fulvestrant 500 mg nei giorni 1, 15, 29 e successivamente una volta al mese, secondo i criteri dello sperimentatore. Nel braccio B, le pazienti hanno effettuato la chemioterapia di induzione con paclitaxel 90 mg/m² per via endovenosa nei giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni per 12 settimane, seguito da abemaciclib più la terapia endocrina.

L'endpoint primario era l'ORR a 12 settimane, valutato mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri RECIST 1.1, mentre tra gli endpoint secondari vi erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS), il tasso di beneficio clinico, il tempo di risposta, la durata della risposta e la sicurezza.

Caratteristiche ben bilanciate nei due bracci

Le caratteristiche delle pazienti erano ben bilanciate nei due bracci dello studio e l'età mediana della popolazione studiata era di 58 anni (range: 26-85).

Nel braccio A, il 65% delle pazienti aveva un performance status ECOG pari a 0 rispetto al 63,4% del braccio B. Inoltre, il 64% delle pazienti presentava malattia viscerale, il 36% aveva tre o più siti metastatici, mentre il 36,2% delle pazienti del braccio A e il 28,1% di quelle del braccio B presentavano un carcinoma mammario avanzato *de novo*.

Sicurezza in linea con le attese

Il profilo di sicurezza e tollerabilità, valutato a 12 settimane, è risultato in linea con quanto atteso con ciascuna delle due strategie di trattamento. La tollerabilità è risultata complessivamente migliore nel braccio trattato con la sola combinazione di abemaciclib e la terapia endocrina, tranne che per la diarrea di qualsiasi grado (68% nel braccio A contro 23% nel braccio B).

Gli eventi avversi emergenti dal trattamento di qualsiasi grado osservati nel 10% o più delle pazienti sono stati la neutropenia (27% contro 29%), l'anemia (16% contro 26%), la leucopenia (3% contro 11%), l'astenia (37% contro 48%), l'alopecia (5% contro 39%), la nausea (25% contro 18%), la neurotossicità (0% contro 28%), la stipsi (8% contro 14%), la diminuzione dell'appetito (13% contro 9%) e la neuropatia periferica (0% contro 11%). Gli eventi avversi emergenti dal trattamento di grado 3 o superiore osservati in entrambi i bracci erano rappresentati, invece, dalla neutropenia (9% contro 1%) e dalla diarrea (3% contro 1%).

Lo studio è tuttora in corso e gli sperimentatori continuano a valutare l'efficacia a lungo termine, nonché altri endpoint secondari come la PFS.

Nicola Casella

Bibliografia

J de la Haba-Rodriguez, et al. ABIGAIL: Randomized phase II study of abemaciclib plus endocrine therapy (ET) with or without a short course of induction paclitaxel in patients (pts) with previously untreated HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer (HR+/HER2- ABC) with aggressive disease criteria. ESMO 2024; abstract LBA23. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623.

[Leggi](#)



Dott.ssa Nicla La Verde

Tumore al seno triplo negativo, conferme per sacituzumab govitecan nella *real life* italiana

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof.ssa Valentina Guarneri

Cancro al seno, le novità più significative di ESMO 2024 per la malattia avanzata e quella iniziale

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof.ssa Carmen Criscitiello

Congresso ESMO 2024, quali sono le novità più rilevanti per i diversi tipi di tumore della mammella?

 **GUARDA IL VIDEO**

TUMORI GENITOURINARI

Tumore della vescica muscolo-invasivo, con durvalumab prima e dopo la chirurgia rischio di recidiva e di morte ridotto del 32%

Tumore della prostata metastatico: darolutamide più terapia di deprivazione androgenica dimezza il rischio di progressione radiologica o di morte

 **Intervista** Dott.ssa Claudia Caserta

 **Pillola** Prof. Sergio Bracarda

Tumore della vescica muscolo-invasivo, con durvalumab prima e dopo la chirurgia rischio di recidiva e di morte ridotto del 32%

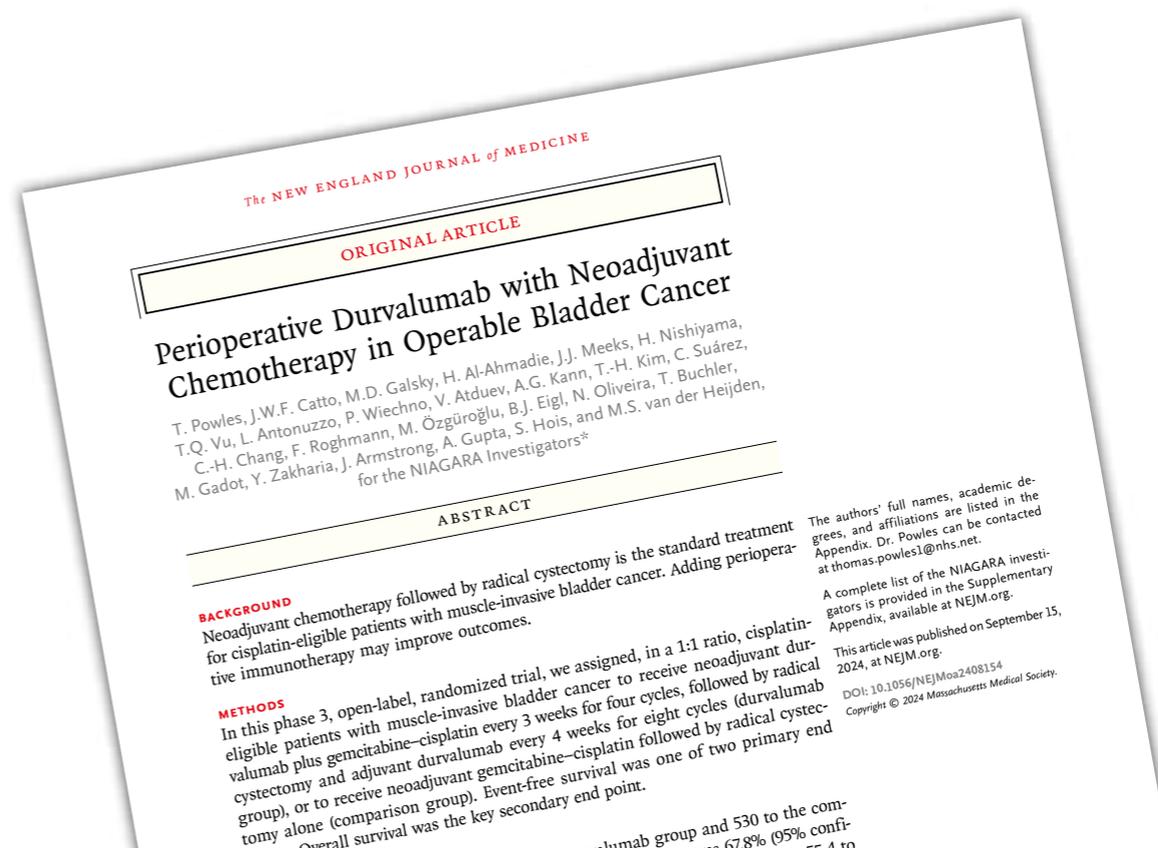
In pazienti con carcinoma della vescica muscolo-invasivo (MIBC), un trattamento neoadiuvante con l'anti-PD-L1 durvalumab più la chemioterapia a base di platino, seguito da durvalumab adiuvante dopo la cistectomia, migliora in modo statisticamente significativo e clinicamente rilevante la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante, senza compromettere la possibilità di eseguire la cistectomia radicale.

Lo dimostrano i risultati dello studio di fase 3 **NIAGARA** appena presentati a Barcellona, in un Simposio presidenziale, al congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO) e pubblicati in contemporanea anche sul *New England Journal of Medicine*.

In questo studio – il primo a valutare l'immunoterapia perioperatoria con un inibitore dei checkpoint immunitari in aggiunta alla chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con carcinoma della vescica muscolo-invasivo idonei al trattamento con cisplatino e il primo a dimostrare un miglioramento significativo della sopravvivenza in questo setting – il regime perioperatorio con durvalumab ha ridotto del 32% il rischio di recidiva o morte e del 25% il rischio di morte rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante.

Studio practice-changing

«Lo studio NIAGARA dimostra che l'aggiunta dell'immunoterapia con durvalumab, prima e dopo la chirurgia, può rappresentare una strategia innovativa, in grado di cambiare la pratica clinica per i pazienti con tumore uroteliale della vescica infiltrante operabile», ha dichiarato uno degli autori dello studio, **Lorenzo Antonuzzo**, Direttore della Struttura Complessa di Oncologia Clinica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica dell'Università di Firenze.



«Questo regime immunoterapico permette di migliorare in modo significativo i due endpoint principali dello studio, cioè la sopravvivenza libera da eventi e la sopravvivenza globale. Il dato sulla sopravvivenza globale è particolarmente rilevante in una popolazione di pazienti complessa da trattare, come quella colpita dal tumore uroteliale della vescica infiltrante. Pur trattandosi di una neoplasia localizzata a livello della vescica, è più aggressiva rispetto a quella non infiltrante e può estendersi localmente fino a invadere gli strati muscolari e l'intera parete vescicale», ha sottolineato lo specialista.

Stimolo a utilizzare la terapia neoadiuvante in tutti i pazienti

«Il trattamento standard, per circa 20 anni, è stato costituito dalla chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia, ma con questa strategia la metà dei pazienti va incontro a recidiva o progressione di malattia, per cui resta un bisogno clinico

ancora insoddisfatto», ha sottolineato **Massimo Di Maio**, Direttore dell'Oncologia Medica Universitaria dell'Ospedale Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e Presidente eletto dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). «Inoltre, in Italia, il trattamento delle forme infiltranti operabili è variegato, perché vi sono pazienti che vengono trattati direttamente con la chirurgia. Gli importanti risultati dello studio NIAGARA possono costituire uno stimolo all'utilizzo della terapia neoadiuvante in tutti i pazienti. Va anche sottolineato che il regime chemioimmunoterapico è risultato ben tollerato e sicuro».

Una preoccupazione dei clinici, infatti, era che la terapia neoadiuvante potesse compromettere per questi pazienti le possibilità di eseguire successivamente la cistectomia radicale. «Questa preoccupazione nasceva dal fatto che la chemioterapia ha una sua tossicità e per questo non era irragionevole pensare che potesse in qualche misura minare lo stato di salute del paziente, paziente che spesso è anziano e deve affrontare un intervento di chirurgia maggiore, quale la cistectomia, con un alto rischio di complicanze, fino al 70%», ha spiegato ai nostri microfoni **Paolo Gontero**, Professore Ordinario di Urologia dell'Università degli Studi di Torino e Direttore della Clinica Urologica dell'Ospedale Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. «In realtà questa preoccupazione è stata fugata. Non ci sono evidenze che la chemioterapia standard a base di cisplatino, l'unica che si può somministrare nel setting neoadiuvante, impatti negativamente su questo rischio per i pazienti candidati alla cistectomia. Un risultato molto interessante dello studio NIAGARA è che anche l'aggiunta di un farmaco con un meccanismo d'azione diverso rispetto a quello della chemioterapia standard attuale non ha determinato un aumento della tossicità», precludendo la possibilità di sottoporsi alla cistectomia.



Prof. Massimo Di Maio

Cancro della vescica, con durvalumab perioperatorio più chemio rischio di recidiva ridotto del 32%



GUARDA IL VIDEO



Prof. Paolo Gontero

Cancro della vescica, con durvalumab perioperatorio più chemio
82,2% dei pazienti vivo a 2 anni

 **GUARDA IL VIDEO**

Sia Gontero sia Di Maio hanno poi sottolineato l'importanza sostanziale, per la gestione dei pazienti con MIBC, della collaborazione fra urologo e oncologo e della presenza di un team multidisciplinare, che, oltre a queste due figure, deve comprendere anche il chirurgo, l'anatomo-patologo e il radiologo, al fine di garantire a questi pazienti il percorso terapeutico ottimale, che va impostato e deciso fin dal momento della diagnosi.

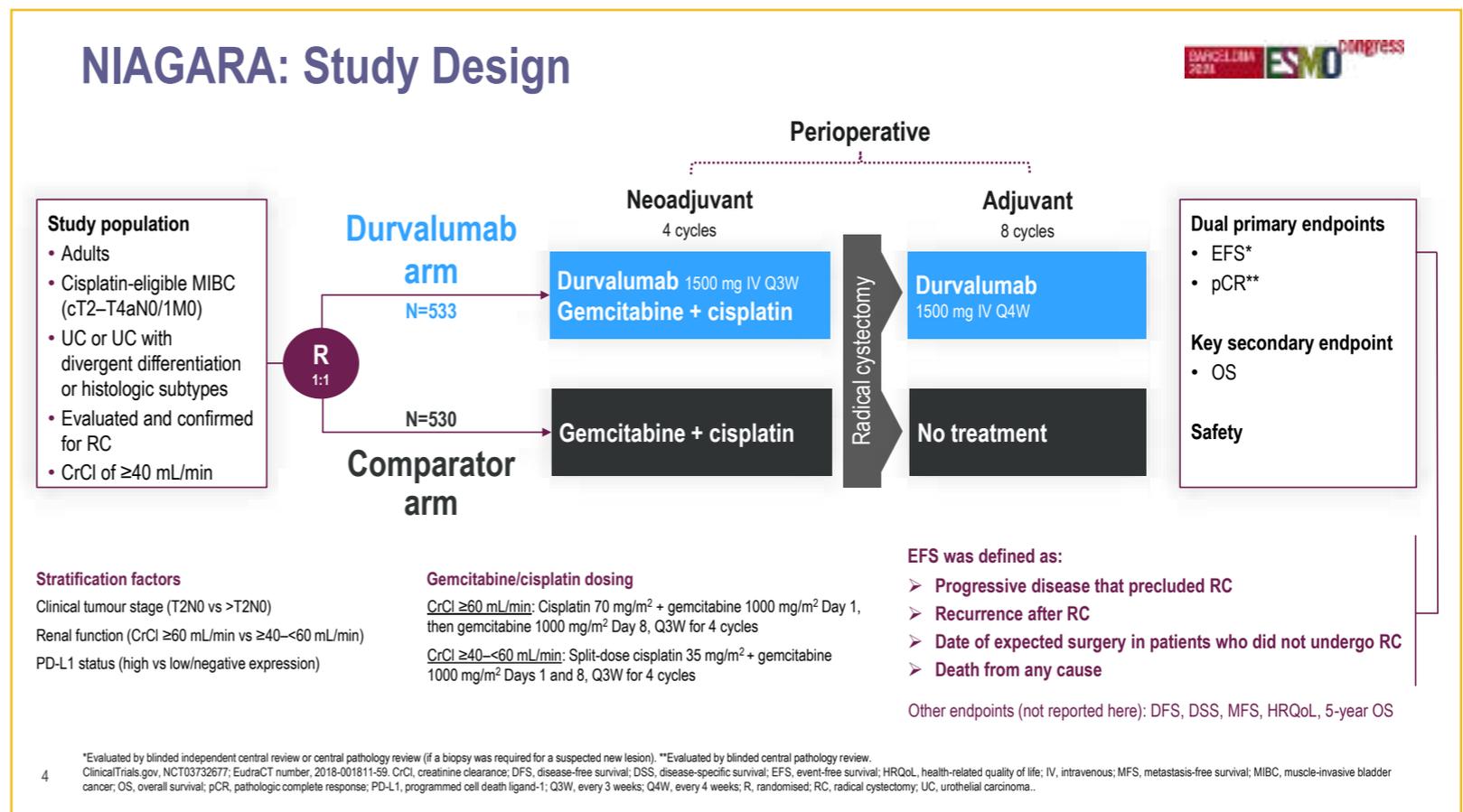
Lo studio NIAGARA

Lo studio NIAGARA (NCT03732677) è un trial multicentrico internazionale randomizzato, in aperto, condotto su pazienti adulti con MIBC eleggibili al cisplatino, con uno stadio clinico T2-T4aNO/1MO e idonei per la cistectomia radicale, arruolati in 192 centri di 22 Paesi, tra cui Stati

Uniti, Canada, Europa, Australia e Asia. I pazienti dovevano, inoltre, avere un performance status ECOG (PS) pari a 0 o 1 e una *clearance* della creatinina (CrCl) di almeno 40 ml/min.

Dei 1530 pazienti arruolati, 1063 sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con durvalumab 1500 mg per via endovenosa ogni 3 settimane più la chemioterapia con gemcitabina e cisplatino per 4 cicli, seguiti da durvalumab da solo ogni 4 settimane dopo la cistectomia radicale per 8 cicli oppure 4 cicli della sola chemioterapia con gemcitabina/cisplatino prima della cistectomia, senza ulteriori trattamenti dopo la chirurgia.

I due endpoint primari dello studio erano l'EFS, definita come il tempo intercorso dalla randomizzazione a un evento (ricidiva, progressione che ha precluso la cistectomia radicale, decesso per qualsiasi causa), e la risposta patologica completa (pCR), mentre l'OS era il principale endpoint secondario.



Caratteristiche basali dei pazienti ben bilanciate nei due bracci

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti al basale erano ben bilanciate nei due bracci dello studio. L'età mediana era di 65 anni (range: 34-84) nel braccio sperimentale e 66 anni (range: 32-83) nel braccio di confronto. La maggior parte dei pazienti in entrambi i bracci era di sesso maschile (82%), di razza bianca (66% e 68%), aveva un PS ECOG pari a 0 (78%), era fumatore o ex fumatore (71% e 75%), aveva una CrCl di almeno 60 ml/min (81%), era in uno stadio superiore a T2N0 (60%), aveva un'espressione elevata di PD-L1 (73%), aveva un'istologia di carcinoma uroteliale (86% e 83%) e non aveva metastasi nei linfonodi regionali (95% e 94%).

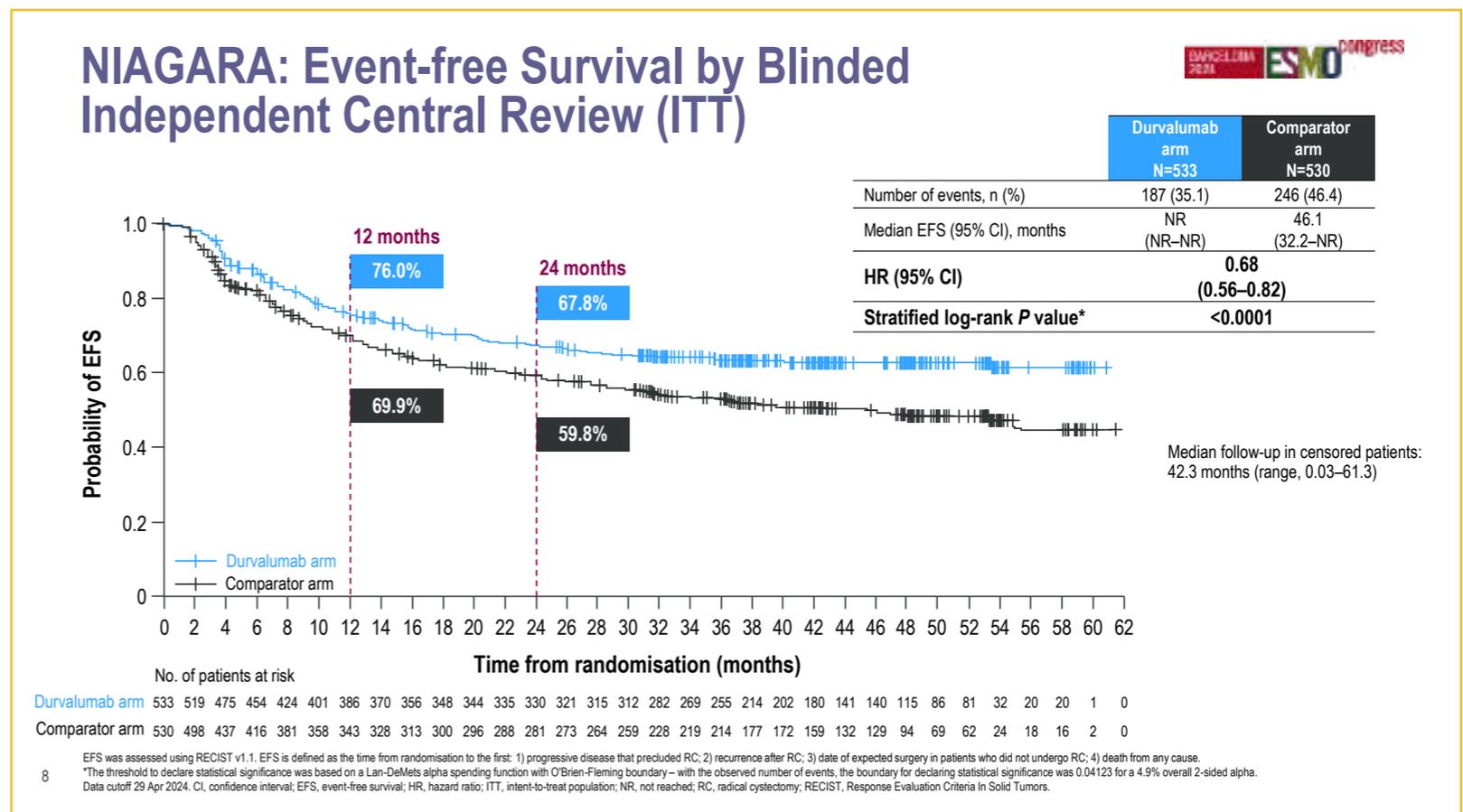
Complessivamente, hanno iniziato il trattamento adiuvante 530 pazienti assegnati al braccio trattato con durvalumab e 526 assegnati braccio di confronto; di questi, rispettivamente 417 e 389 hanno completato la terapia neoadiuvante e il tempo mediano dall'ultima dose di terapia neoadiuvante alla cistectomia è stato rispettivamente di 39 giorni (range: 8-118) e 38 giorni (range: 12-333). L'aggiunta di durvalumab alla chemio nella fase neoadiuvante, quindi, non ha ritardato la cistectomia e non ha impattato sulla possibilità dei pazienti di effettuare l'intervento, una volta concluso il trattamento neoadiuvante.

La cistectomia è stata eseguita rispettivamente in 470 e 446 pazienti. Tra i 383 pazienti che hanno iniziato il trattamento adiuvante con durvalumab, 288 lo hanno completato. Al momento del follow-up, 379 pazienti nel braccio durvalu-

mab e 333 pazienti nel braccio di confronto erano ancora nello studio e al momento del cut-off dei dati tutti avevano completato il trattamento loro assegnato.

Miglioramento significativo della EFS con durvalumab perioperatorio

Nello studio, l'immunoterapia perioperatoria con durvalumab, aggiunta alla chemioterapia neoadiuvante, ha migliorato in modo significativo l'EFS rispetto alla sola chemio neoadiuvante nella popolazione *Intention-To-Treat* (ITT). Infatti, nell'analisi *ad interim* predefinita, l'EFS mediana non è stata raggiunta (NR) (IC al 95% NR-NR) nel braccio durvalumab, mentre è risultata di 46,1 mesi (IC al 95% 32,2-NR) nel braccio di confronto (HR 0,68; IC al 95% 0,56-0,82; P < 0,0001), con una riduzione del 32% del rischio di progressione di malattia, di recidiva, di non completare la chirurgia prevista o di morte per i pazienti che hanno effettuato l'immunoterapia perioperatoria.



Inoltre, con un follow-up mediano di 42,3 mesi (range: 0,03-61,3), i tassi di EFS sono risultati del 76% nel braccio durvalumab contro 67,8% nel braccio di confronto a 12 mesi e rispettivamente del 69,9% e 59,8% a 24 mesi. In una successiva analisi di sensibilità dell'EFS, dalla quale sono stati esclusi i pazienti che non sono stati sottoposti alla cistectomia radicale, la mediana di EFS è risultata NR sia nel braccio durvalumab (IC al 95% NR-NR) sia in quello di confronto (IC al 95% 53,2-NR) (HR 0,69; IC al 95% 0,56-0,86), con tassi di EFS rispettivamente dell'82,3% contro 73,5% a 12 mesi e rispettivamente del 79,4% contro 67,9% a 24 mesi.

Miglioramento significativo dell'OS con durvalumab perioperatorio

Inoltre, il trattamento perioperatorio con durvalumab associato alla chemio neoadiuvante ha ridotto il rischio di morte del 25% rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante (HR 0,75; IC al 95% 0,59-0,93; P = 0,0106) e la mediana di OS è risultata NR in entrambi i bracci. Con un follow-up mediano di 46,3 mesi (range: 0,03-64,7), i tassi di OS sono risultati dell'89,5% nel braccio durvalumab contro 86,5% nel braccio di confronto a 12 mesi e rispettivamente dell'82,2% contro 75,2% a 24 mesi.

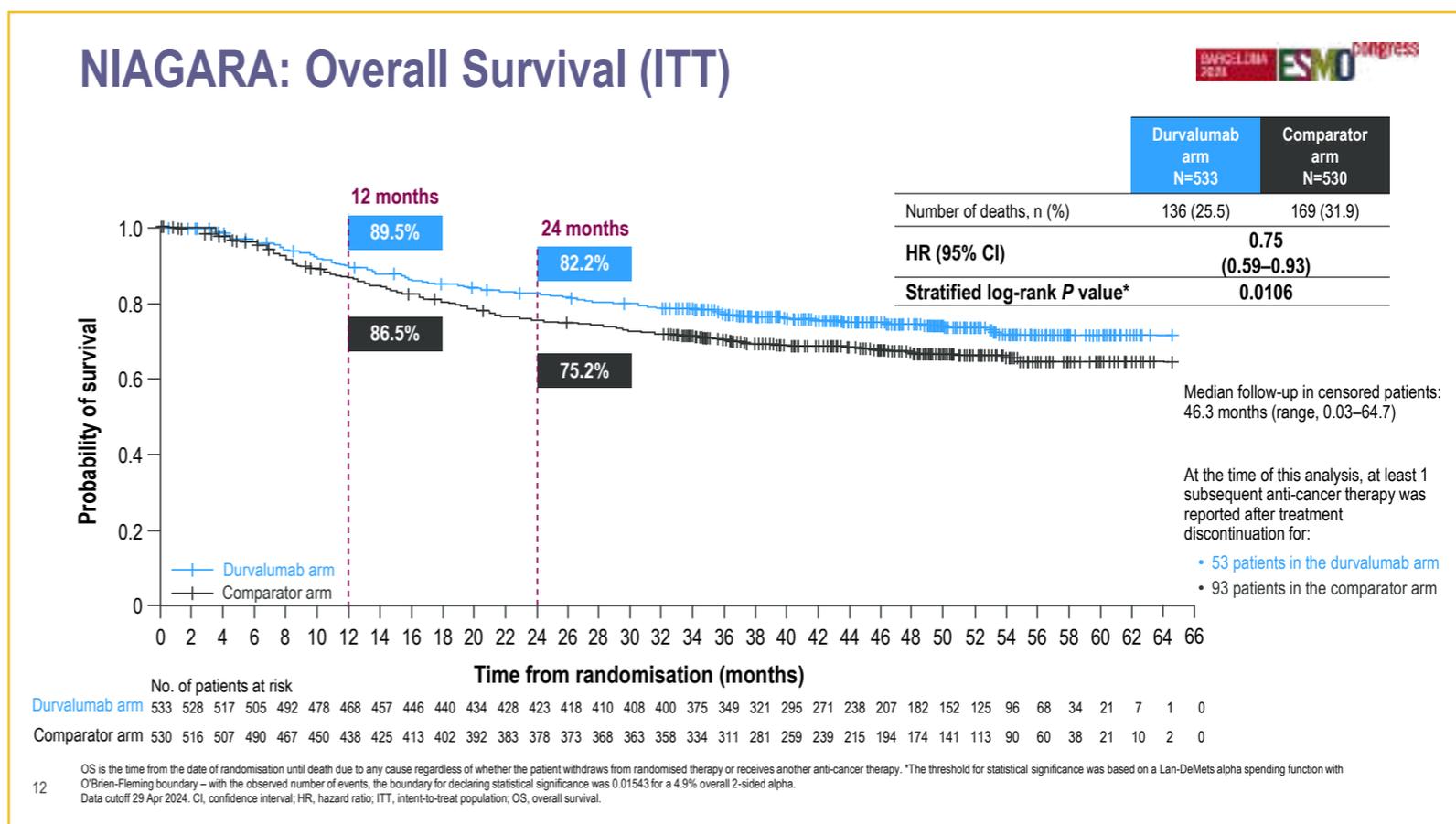
Al momento dell'analisi, 53 pazienti nel braccio durvalumab e 93 nel braccio di confronto avevano ricevuto almeno una successiva terapia antitumorale dopo l'interruzione del trattamento in studio.

Beneficio di sopravvivenza di durvalumab in tutti i sottogruppi

I benefici sia di EFS sia di OS associati al trattamento perioperatorio con durvalumab sono stati riscontrati in tutti i sottogruppi analizzati specificati dal protocollo.

Inoltre, alla chiusura dei dati, nell'aprile 2024, i tassi di pCR sono risultati significativamente a favore del trattamento con durvalumab prima e dopo la cistectomia rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante: 37,3% contro 27,5% (OR 1,60; IC al 95% 1,23-2,08; P nominale = 0,0005).

«I risultati relativi alla pCR e il significativo beneficio di OS osservato in questa analisi supportano l'approccio perioperatorio e il trattamento neoadiuvante con durvalumab non ha ritardato l'intervento chirurgico, né avuto un impatto sulla capacità dei pazienti di sottoporsi all'intervento chirurgico»,



ha sottolineato durante la presentazione dei dati l'autore principale dello studio, **Thomas Powles**, Professore di Oncologia genitourinaria, responsabile della ricerca sui tumori solidi e direttore del Barts Cancer Centre presso lo St. Bartholomew's Hospital di Londra.

Trattamento perioperatorio con durvalumab tollerabile e gestibile

L'aggiunta di durvalumab perioperatorio alla chemioterapia neoadiuvante è stata tollerabile e gestibile e non sono stati osservati nuovi segnali relativi alla sicurezza, ha riferito l'autore.

In entrambi i bracci quasi tutti i pazienti hanno manifestato effetti avversi di varia natura: il 99% nel braccio durvalumab e il 100% nel braccio di confronto; di questi, rispettivamente il 69% e il 68% erano di grado 3/4, mentre effetti avversi gravi sono stati segnalati rispettivamente nel 62% e 55% dei partecipanti.

I pazienti che a causa di effetti avversi hanno dovuto interrompere il trattamento in studio sono risultati rispettivamente il 21% contro 15%, quelli che hanno dovuto interrompere durvalumab neoadiuvante il 9%, quelli che hanno dovuto interrompere la chemioterapia neoadiuvante rispettivamente il 14% e 15%, quelli che non hanno potuto effettuare la cistectomia radicale l'1% in entrambi i bracci, quelli che hanno dovuto ritardare l'intervento il 2% contro 1% e quelli che hanno dovuto interrompere durvalumab adiuvante l'8%; inoltre, sono stati riportati effetti avversi fatali rispettivamente nel 5% e 6% dei pazienti.

Effetti avversi immuno-correlati circa nel 20% dei pazienti

Il 41% dei pazienti in entrambi i bracci ha manifestato effetti avversi potenzialmente correlati al trattamento, lo 0,6% dei quali ha causato il decesso in entrambi i bracci ed effetti av-

versi immuno-mediati di qualsiasi grado sono stati riportati rispettivamente nel 21% e nel 3% dei pazienti.

Durante la fase adiuvante sono stati osservati effetti avversi rispettivamente nell'86% e 71% dei pazienti, effetti avversi di grado 3/4 nel 31% e 24% dei pazienti, effetti avversi gravi nel 26% e 22% dei pazienti ed effetti avversi fatali nel 2% dei pazienti in entrambi i bracci. Effetti avversi potenzialmente correlati al trattamento sono stati osservati rispettivamente nel 41% e 6% dei pazienti, il 6% e l'1% di grado 3/4. In entrambi i bracci, nessun effetto avverso potenzialmente correlato al trattamento adiuvante ha causato il decesso.

Gli effetti avversi di qualsiasi grado più comuni sono stati nausea (54% e 49%), anemia (39% e 41%), stitichezza (39% in entrambi i bracci), affaticamento (36% e 32%), infezioni del tratto urinario (30% e 29%), diminuzione dell'appetito (27% e 25%), neutropenia (26% e 31%), piressia (21% e 17%), diarrea (21% e 14%), vomito (19% e 18%), aumento dei livelli ematici di creatinina (19% e 15%), astenia (18% in entrambi i bracci), diminuzione della conta dei neutrofili (15% e 14%) e prurito (15% e 7%).

«Nel complesso», ha concluso Powles, «i risultati dello studio NIAGARA supportano il trattamento perioperatorio con durvalumab associato alla chemioterapia neoadiuvante come potenziale nuovo standard per i pazienti con MIBC eleggibili al cisplatino».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

T.B. Powles, et al. A randomized phase III trial of neoadjuvant durvalumab plus chemotherapy followed by radical cystectomy and adjuvant durvalumab in muscle-invasive bladder cancer (NIAGARA). ESMO 2024; abstract LBA5. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)

T.B. Powles, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. New Engl J Med. 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2408154. [Leggi](#)



Tumore della prostata metastatico: darolutamide più terapia di deprivazione androgenica dimezza il rischio di progressione radiologica o di morte

I risultati dello studio di fase 3 **ARANOTE** mostrano che darolutamide più terapia di deprivazione androgenica (ADT) ha ridotto significativamente il rischio di progressione radiologica o di morte del 46% rispetto a un placebo più l'ADT (HR 0,54; IC al 95% 0,41-0,71; $P < 0,0001$), in pazienti con tumore della prostata metastatico ormonosensibile. Benefici consistenti in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) sono stati osservati anche nei sottogruppi predefiniti, che comprendono i pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormonosensibile ad alto o a basso volume. Gli eventi avversi derivanti dal trattamento sono risultati limitati e simili nei gruppi di trattamento. I risultati dello studio sono stati presentati al Congresso ESMO 2024, a Barcellona.

«Ogni caso di tumore della prostata ormonosensibile metastatico va considerato a sé, in quanto caratterizzato da fattori quali età, comorbidità varie e preferenze del paziente. Ogni singola persona colpita da questa neoplasia richiede pertanto un approccio terapeutico personalizzato, che tenga conto, in modo ponderato, di queste considerazioni», ha affermato **Sergio Bracarda**, Presidente della Società Italiana di Uro-Oncologia (SIU-rO) e Direttore della Struttura Complessa di Oncologia Medica e Traslazionale e del Dipartimento di Oncologia presso l'Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni. «I benefici di darolutamide,

in associazione a terapia ormonale e a chemioterapia, erano già stati evidenziati nei pazienti con tumore della prostata metastatico ormonosensibile nello studio di fase 3 ARASENS».

«I risultati positivi dello studio ARANOTE aggiungono un'altra opzione terapeutica (doppietta) al dato di ARASENS (tripletta) e mostrano l'efficacia di darolutamide associato alla sola terapia di deprivazione androgenica. Grazie ai risultati positivi di ARANOTE e ARASENS, darolutamide ha dimostrato una forte efficacia e sicurezza, con o senza chemioterapia, in questi pazienti. Ci auguriamo che l'approvazione regolatoria sia rapida, in questo modo i clinici avranno una maggiore flessibilità per adattare il trattamento alle esigenze e caratteristiche di ogni paziente», ha aggiunto Bracarda.

«In Italia, nel 2023, sono stati stimati 41.100 nuovi casi di tumore della prostata con un incremento di 5.100 diagnosi in tre anni», ha spiegato **Orazio Caffo**, Direttore dell'Oncologia all'Ospedale Santa Chiara di Trento. «Dall'altro lato, sono importanti i progressi nella ricerca e nella prevenzione. In 12 anni (2007-2019), nel nostro Paese, sono stati evitati 30.745 decessi. Si tratta di vite salvate, con pazienti guariti o che riescono a convivere a lungo, anche con la malattia metastatica. L'impatto del tumore della prostata metastatico sulla quotidianità dei

pazienti che sviluppano sintomi correlati alla malattia, però, può essere importante.

«Da qui il forte bisogno clinico di terapie innovative, come darolutamide, inibitore orale del recettore degli androgeni di nuova generazione. La riduzione del 46% del rischio di progressione radiologica o di morte è un dato molto importante, perché evidenzia l'efficace controllo della malattia metastatica. Darolutamide non solo è in grado di ritardare la progressione di malattia, ma ha anche un ottimo profilo di tollerabilità riducendo l'impatto del trattamento sulla vita dei pazienti colpiti dalla neoplasia in fase metastatica», ha aggiunto Caffo.

«Lo studio ARANOTE è stato progettato per valutare darolutamide con la sola ADT per offrire un'opzione aggiuntiva ai pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormonosensibile», ha dichiarato **Christian Rommel**, Head of Research and Development della Divisione Pharmaceuticals di Bayer. «Con il supporto del nostro solido programma di sviluppo clinico, darolutamide ha il potenziale di diventare una terapia fondamentale nel tumore della prostata. Il nostro obiettivo è fornire questa potenziale nuova opzione terapeutica ai pazienti e ai medici il più presto possibile».

L'azienda intende presentare i dati dello studio ARANOTE alle autorità sanitarie globali per l'utilizzo di darolutamide nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormonosensibile. Darolutamide è già approvato per il trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormonosensibile in combinazione con l'ADT e docetaxel in più di 80 Paesi, e per il trattamento dei pazienti con tumore della prostata resistente alla castrazione non metastatico, ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, in più di 85 Paesi in tutto il mondo. La molecola è sviluppata congiuntamente da Bayer e Orion Corporation, un'azienda farmaceutica finlandese che opera a livello mondiale.



Risultati dettagliati dello studio

Darolutamide più ADT ha ridotto significativamente il rischio di progressione radiologica o di morte del 46% (HR 0,54; IC al 95% 0,41–0,71; $P < 0,0001$), rispetto al placebo più l'ADT. Benefici consistenti di rPFS sono stati osservati nei sottogruppi di pazienti, compresi quelli con carcinoma della prostata metastatico ormonosensibile ad alto o basso volume, con una riduzione del rischio rispettivamente del 40% e 70% (HR 0,60; IC al 95% 0,44–0,80; HR 0,30; IC al 95% 0,15–0,60). Un'analisi dei dati immaturi di sopravvivenza globale (OS), definita come il tempo dal trattamento alla morte per ogni causa, suggeriscono un beneficio potenziale con darolutamide più l'ADT (HR 0,81, IC al 95% 0,59–1,12) rispetto al placebo più l'ADT. I dati di ARANOTE suggeriscono anche benefici clinici numerici in tutti gli altri endpoint secondari tra cui il ritardo del tempo al CRPC (HR 0,40; IC al 95% 0,32–0,51), il tempo alla progressione dell'antigene prostatico specifico (PSA) (HR 0,31; IC al 95% 0,23–0,41), il tempo alla progressione del dolore (HR 0,72; IC al 95% 0,54–0,96) e il tempo alla successiva terapia sistemica (HR 0,40; IC al 95% 0,29–0,56), rispetto al placebo più l'ADT.

L'incidenza degli eventi avversi derivanti dal trattamento (TEAE) è risultata bassa (la maggior parte di grado 1 o 2) e simile nei bracci di trattamento, e l'interruzione del trattamento a causa dei TEAE è stata inferiore nei pazienti trattati con darolutamide rispetto a quelli trattati con il placebo più l'ADT (6,1% contro 9%). Gli eventi avversi più frequenti (con un'incidenza ≥ 10 sono stati anemia (20,4% con darolutamide più l'ADT e 17,6%, con il placebo più l'ADT), artralgia (12,4% e 11,3%, rispettivamente), e infezione delle vie urinarie (11,7% e 7,7%, rispettivamente). L'incidenza dell'affaticamento è risultata inferiore con darolutamide più l'ADT rispetto al placebo più l'ADT (5,6% e 8,1%, rispettivamente). L'incidenza dei TEAE di particolare interesse è risultata minima nei bracci di trattamento, con

una differenza pari a $\leq 2\%$ nell'incidenza dei disturbi coronarici, delle aritmie cardiache e della vasodilatazione/vampate.

Lo studio ARANOTE

ARANOTE è uno studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, disegnato per stabilire l'efficacia e la sicurezza di darolutamide più l'ADT nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormonosensibile. Complessivamente, 669 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 600 mg di darolutamide due volte al giorno o un corrispondente placebo, in entrambi i casi in aggiunta all'ADT.

L'endpoint primario dello studio era la rPFS, misurata come tempo dalla randomizzazione alla data della prima progressione di malattia documentata radiologicamente o del decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verificava prima. Gli endpoint secondari comprendevano l'OS, il tempo al primo evento di resistenza alla castrazione, il tempo all'inizio di una successiva terapia anticancro, il tempo alla progressione del PSA, tassi non rilevabili di PSA, il tempo alla progressione del dolore e parametri di sicurezza.

Darolutamide

Darolutamide è un inibitore orale del recettore degli androgeni (ARI) con una struttura chimica peculiare che lega il recettore degli androgeni con un'elevata affinità e mostra una forte attività antagonista, inibendo quindi la funzione del recettore e la crescita delle cellule tumorali prostatiche. Il basso potenziale di penetrazione della barriera ematoencefalica di darolutamide è supportato dai modelli preclinici e dai dati di *neuroimaging* in adulti sani. È anche supportato dalla bassa incidenza globale di eventi avversi correlati al sistema nervoso centrale (CNS) rispetto al placebo, come osservato nello studio di fase 3 ARAMIS, e dal mantenimento dell'ap-

prendimento verbale e della memoria osservato nel braccio di darolutamide nello studio di fase 2 ODENZA.

ARANOTE fa parte di un vasto programma di sviluppo clinico che analizza darolutamide in vari stadi del carcinoma della prostata, che comprende lo studio di fase 3 ARASTEP per la valutazione di darolutamide più l'ADT rispetto alla sola ADT nella recidiva biochimica del carcinoma della prostata ormonosensibile ad alto rischio, senza evidenza di malattia metastatica secondo *imaging* convenzionale e PSMA PET/CT positivo al basale. Inoltre, darolutamide viene analizzato anche nello studio collaborativo di fase 3 DASL-HiCaP (ANZUP1801) condotto dall'Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP). Lo studio valuta darolutamide come trattamento adiuvante del carcinoma della prostata localizzato a rischio molto elevato di recidiva.

Il tumore della prostata ormonosensibile metastatico

Il tumore della prostata è il secondo tumore più comune negli uomini e la quinta causa più comune di morte per cancro negli uomini a livello globale. Si stima che, nel 2022, nel mondo, 1,5 milioni di uomini abbiano ricevuto una diagnosi di tumore della prostata e circa 397.000 siano deceduti a causa di questa patologia. Si prevede che le diagnosi di tumore della prostata aumenteranno da 1,4 milioni all'anno nel 2020 a 2,9 milioni nel 2040.

Al momento della diagnosi la maggior parte degli uomini presenta un tumore localizzato, il che significa che la neoplasia è limitata alla ghiandola prostatica e può essere trattata con la chirurgia curativa o la radioterapia. Il carcinoma della prostata metastatico ormonosensibile è lo stadio in cui la malattia si diffonde al di fuori della prostata ad altre parti del corpo. Circa il 10% degli uomini presenta carcinoma della prostata metastatico ormonosensibile già alla diagnosi. Per i pazienti con car-

cinoma della prostata metastatico ormonosensibile l'ADT rappresenta il trattamento fondamentale, spesso in combinazione con la chemioterapia con docetaxel e/o un ARI. Nonostante il trattamento, la maggior parte degli uomini con tumore della prostata ormonosensibile metastatico progredisce sviluppando un tumore metastatico resistente alla castrazione, una condizione caratterizzata da una sopravvivenza limitata.

Bibliografia

F. Saad, et al. Efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy (ADT) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) from the phase III ARANOTE trial. ESMO 2024; abstract LBA68. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)





Dott.ssa Claudia Caserta

Tumori genitourinari, quali sono le principali novità del congresso ESMO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Sergio Bracarda

Tumore della prostata, quali sono le novità più rilevanti presentate al congresso ESMO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**

TUMORI GINECOLOGICI

Tumore della cervice uterina ad alto rischio, con l'immunoterapia più chemioradioterapia l'82,6% delle pazienti è vivo a 3 anni

Tumori ginecologici: immunoterapia in combinazione, selezione delle pazienti e nuovi ADC per ottimizzare i risultati

 **Intervista** Prof.ssa Domenica Lorusso

Tumore della cervice uterina ad alto rischio, con l'immunoterapia più chemioradioterapia l'82,6% delle pazienti è vivo a 3 anni

L'immunoterapia con l'anti-PD1 pembrolizumab, combinata con la chemioradioterapia (CRT) concomitante e poi continuata in monoterapia, produce un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza globale (OS) rispetto alla sola CRT in pazienti con carcinoma della cervice uterina di nuova diagnosi localmente avanzato e ad alto rischio. Lo dimostrano i dati aggiornati dello studio di fase 3 **KEYNOTE-A18** (noto anche come ENGOT-cx11/GOG-304), presentati in un Simposio presidenziale e in conferenza stampa al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona, e pubblicati in contemporanea su *The Lancet*.

Riduzione del 33% del rischio di morte aggiungendo pembrolizumab alla CRT

A un follow-up mediano di 29,9 mesi (range: 12,8-43), la mediana dell'OS non era stata raggiunta (NR) in nessuno dei due bracci, ma il trattamento con pembrolizumab più la CRT concomitante ha mostrato di ridurre il rischio di morte del 33% (HR 0,67; IC al 95% 0,50-0,90; P = 0,0040) rispetto alla sola CRT concomitante.

Inoltre, il tasso di OS a 36 mesi è risultato dell'82,6% (IC al 95% 78,4%-86,1%) nel braccio trattato con pembrolizumab più la CRT contro 74,8% (IC al 95% 70,1%-78,8%) nel braccio di controllo, trattato con la sola CRT più un placebo.

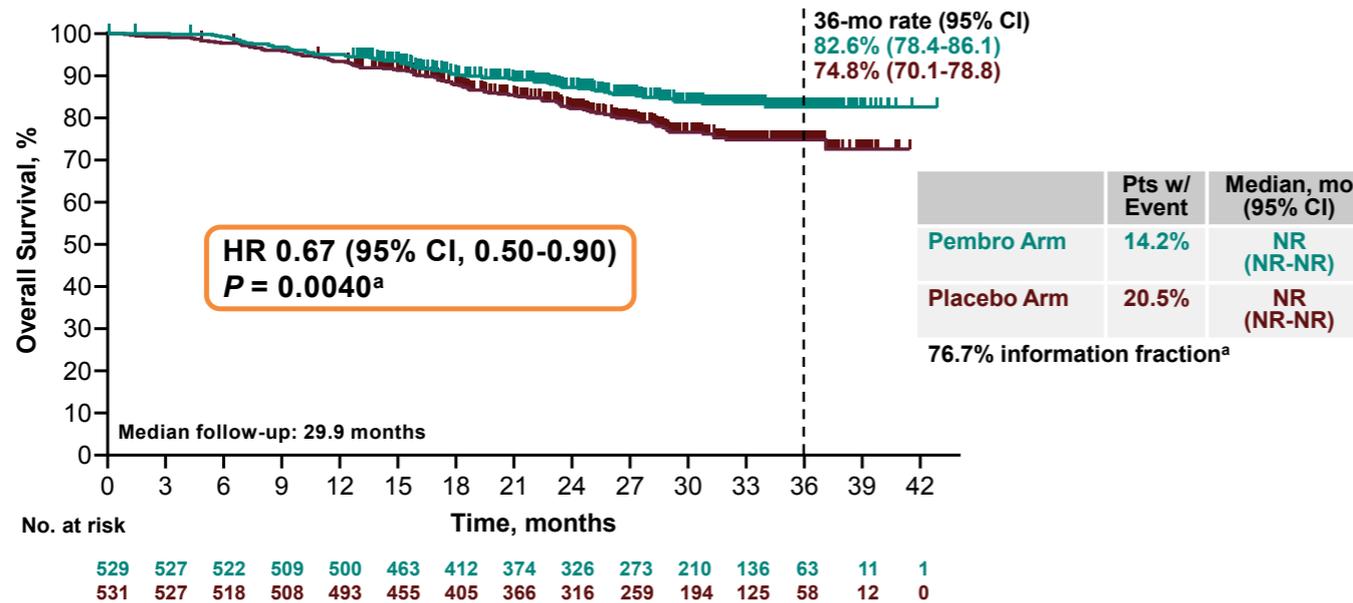
Il beneficio di OS fornito dall'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia si è riscontrato in tutti i sottogruppi specificati dal protocollo, con Hazard Ratio (HR) inferiori a 1, tranne nel sottogruppo di pazienti di età pari o superiore a 65 anni (HR 1,35).

Dopo oltre 20 anni cambia lo standard di cura

«Per la prima volta in oltre 20 anni in cui non vi erano stati reali progressi terapeutici, questa combinazione cambia lo standard di cura», ha detto in conferenza stampa l'autrice principale dello studio, **Domenica Lorusso**, Professore Ordinario di Ostetricia e Ginecologia dell'Humanitas University di Rozzano (Mi) e Direttore del Programma di Ginecologia Oncologica dell'Humanitas San Pio X di Milano. «Siamo molto orgogliosi



Primary Endpoint: Overall Survival at IA2



^aWith 184 of the 240 deaths expected at the final analysis (76.7% information fraction), the observed $P = 0.0040$ (1-sided) crossed the prespecified nominal boundary of 0.01026 (1-sided) at this planned second interim analysis. At this time, 66 patients had received immunotherapy as post-progression treatment, including 15/138 patients (10.9%) in the pembro arm and 51/193 patients (26.4%) in the placebo arm; of those, 10 (7.2%) and 41 (21.2%), respectively, had received pembro. Data cutoff date: January 8, 2024.



Domenica Lorusso

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Lo studio KEYNOTE-A18

Lo studio KEYNOTE-A18 (NCT04221945) è un trial multicentrico internazionale di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui si è valutato pembrolizumab in combinazione con la radioterapia a fasci esterni (EBRT) più la chemioterapia concomitante (cisplatino), seguita dalla brachiterapia rispetto a alla chemioradioterapia concomitante più un placebo in pazienti di età pari o superiore a 18 anni affette da tumore della cervice uterina (carcinoma squamocellulare, adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso) localmente avanzato di nuova diagnosi, a rischio elevato (definito come uno stadio FIGO 2014 IB2-IIB con linfonodi positivi o stadio II-IVA, con o senza linfonodi positivi).

del risultato ottenuto, presentato nel *Presidential Symposium*. Al congresso ESMO 2023 erano stati illustrati i risultati di sopravvivenza libera da progressione. I dati aggiornati, che includono anche la sopravvivenza globale, consolidano il valore della nuova combinazione. L'aggiunta dell'immunoterapia con pembrolizumab alla chemioradioterapia consentirà di portare a una potenziale guarigione un maggior numero di pazienti. Ricordiamo, infatti, che si tratta di uno stadio di malattia potenzialmente curativo».

«Era importante fare uno studio come il nostro, perché il tumore della cervice uterina è il peggiore e il più sintomatico tra le neoplasie ginecologiche, colpisce donne giovani, spesso con bambini piccoli, provoca molti sintomi, fra cui un dolore spesso incontrollabile, perdite maleodoranti che impediscono una qualsiasi vita di relazione, personale e sociale, ed è per me il tumore più difficile da gestire», ha sottolineato Lorusso ai microfoni di PharmaStar.



Prof.ssa Domenica Lorusso

Tumore della cervice uterina, con pembrolizumab più chemioradio oltre 8 donne su 10 vive a 3 anni

GUARDA IL VIDEO

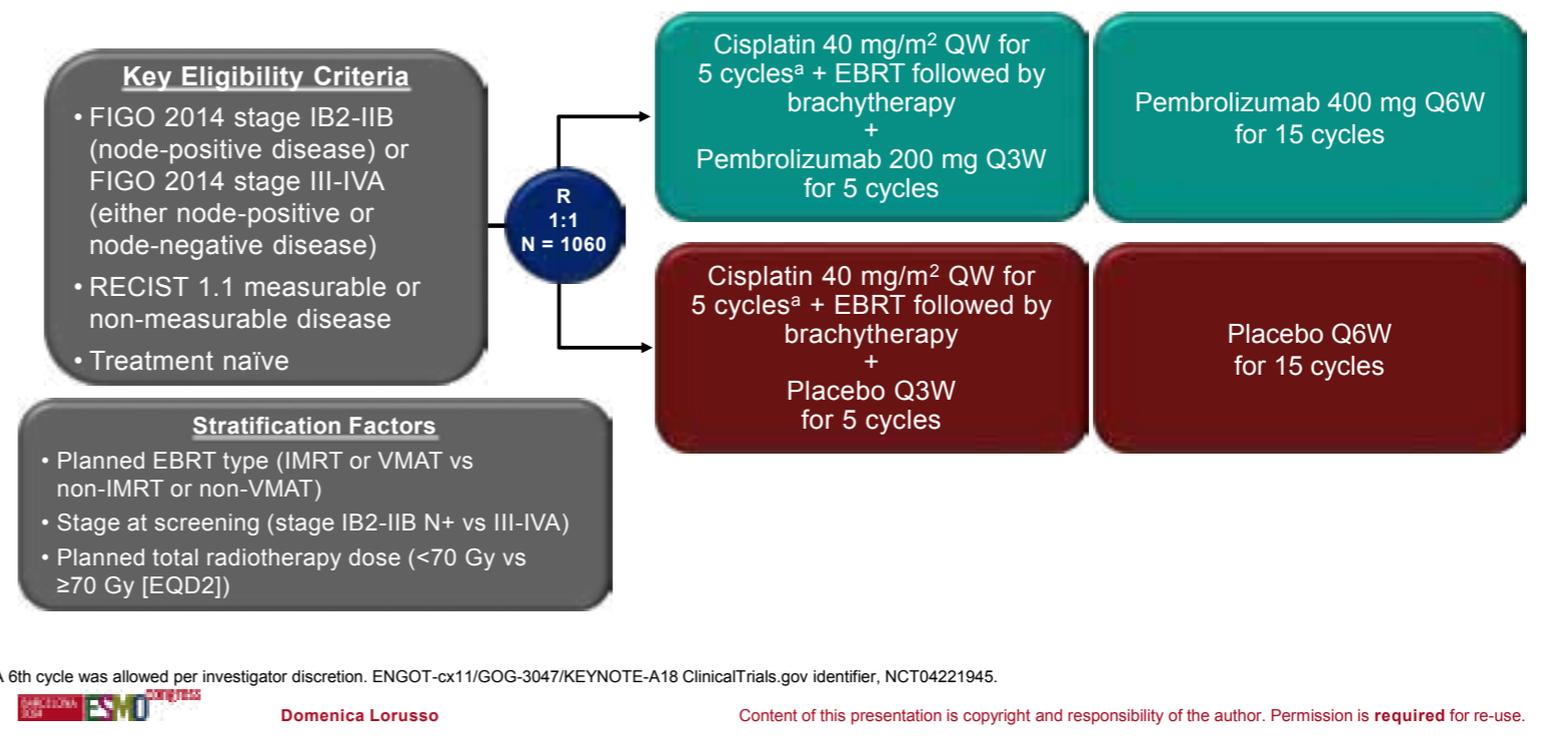
Le partecipanti dovevano avere un performance status ECOG pari a 0 o 1, una malattia valutabile secondo i criteri RECIST 1.1, una funzione d'organo accettabile e una quantità sufficiente di tessuto disponibile per la biopsia. Al contrario, non potevano avere altri sottotipi istologici di tumore della cervice, una malattia in stadio FIGO 2014 IVB, essere state sottoposte in precedenza all'isterectomia o aver effettuato in precedenza un trattamento sistemico, l'immunoterapia, un intervento chirurgico definitivo o la radioterapia.

Complessivamente, sono state arruolate 1060 pazienti in 176 centri di 30 Paesi. «Lo studio nasce da un'idea di ricerca italiana e l'Italia stessa ha dato un grossissimo contributo, arruolando circa il 10% del campione, ma è stato veramente uno sforzo globale», ha sottolineato Lorusso.

Le partecipanti sono state assegnate in modo casuale, secondo un rapporto 1:1, al trattamento con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane il primo giorno di ogni ciclo più la chemioradioterapia, costituita da 5 cicli di cisplatino 40 mg/m² una volta alla settimana abbinati alla ERBT seguita dalla brachiterapia, seguiti da pembrolizumab 400 mg ogni 6 settimane per 15 cicli (braccio sperimentale) oppure la sola chemioradioterapia più 5 cicli di un placebo ogni 3 settimane, seguiti da 15 cicli di placebo ogni 6 settimane (braccio di controllo).

Gli endpoint primari erano la PFS, valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1 o mediante conferma istopatologica e l'OS. I due endpoint primari sono stati analizzati in

ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study



modo gerarchico, ha spiegato Lorusso: prima la PFS e poi, solo se questa era positiva, l'OS. Gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 24 mesi, l'OS a 36 mesi, il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta, gli outcome riferiti dalle pazienti e la sicurezza.

Particolare attenzione a una radioterapia di buona qualità

Nel trial si è posta grande attenzione a somministrare alle pazienti una radioterapia di buona qualità. «Quando abbiamo progettato lo studio, abbiamo concordato fin dall'inizio sulla necessità di avere una radioterapia di buona qualità. Altrimenti, qualunque fossero i risultati dello studio, sarebbe stato difficile interpretarli in assenza di un braccio di controllo appropriato. Pertanto, un Quality Assurance Review Center ha fornito una rigorosa convalida del sito prima dell'arruolamento nello studio

e ha esaminato e approvato ogni singolo piano di trattamento prima dell'inizio del trattamento stesso. Inoltre, nel protocollo dello studio erano specificate linee guida dettagliate per la radioterapia», ha spiegato Lorusso durante la sua presentazione.

«La dose cumulativa minima accettabile era di 80 Gy EQD per il volume tumorale ad alto rischio. L'intercalazione di brachiterapia ed EBRT non era consentita e il tempo di trattamento complessivo non doveva superare i 50 giorni, con un'estensione a 56 giorni per ritardi imprevisti».

Tutte le razze ben rappresentate

Al momento del cut-off dei dati, nel braccio sperimentale (529 pazienti) il 16,3% delle pazienti era ancora in trattamento, il 41,5% lo aveva completato e il 42,2% lo aveva interrotto; il motivo principale dell'interruzione in questo gruppo è stata la progressione radiografica (108 pazienti); nel braccio di controllo (531 pazienti), al momento del cut-off il 16% delle pazienti era ancora in trattamento, il 39,4% lo aveva completato e il 44,5% lo aveva interrotto; anche in questo gruppo la ragione più comune di interruzione è stata la progressione radiografica (158 pazienti).

Il 50% delle donne era di razza bianca, il 30% asiatica. «Ma, fondamentalmente, tutte le razze viventi nel mondo erano rappresentate nello studio», ha sottolineato Lorusso. Oltre il 95% delle pazienti aveva tumori PD-L1-positivi, cioè con un *Combined Positive Score* (CPS) ≥ 1 , il 56% era in stadio III e IVA, l'85% aveva linfonodi positivi e, in particolare, il 62% nella pelvi e circa il 20% nell'area pelvica e para-aortica. Per quanto riguarda il tipo di EBRT, poco meno del 90% delle pazienti ha ricevuto l'IMRT o la VMAT e la stragrande maggioranza ha ricevuto la dose di radioterapia pianificata di 70 Gy o superiore (91,1% nel braccio pembrolizumab e 91,3% nel braccio placebo).

Per quanto riguarda l'esposizione al trattamento, il numero mediano di cicli di pembrolizumab o di placebo nei rispettivi bracci è risultato pari rispettivamente a 17 (range: 1-20) e 16 (range: 1-20) e il numero mediano di cicli di cisplatino pari a 5 (range: 1-7), in entrambi i bracci. Il tempo complessivo di effettuazione della radioterapia è stato di 52 giorni. Nel braccio pembrolizumab, la radioterapia è stata completata entro 50 giorni dal 35,5% delle pazienti ed entro 56 giorni dal 74,2%, mentre nel braccio di controllo le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 36,8% e 74,7%. La durata mediana dell'EBRT e della brachiterapia è stata rispettivamente di 37 giorni e 12 giorni in entrambi i bracci.

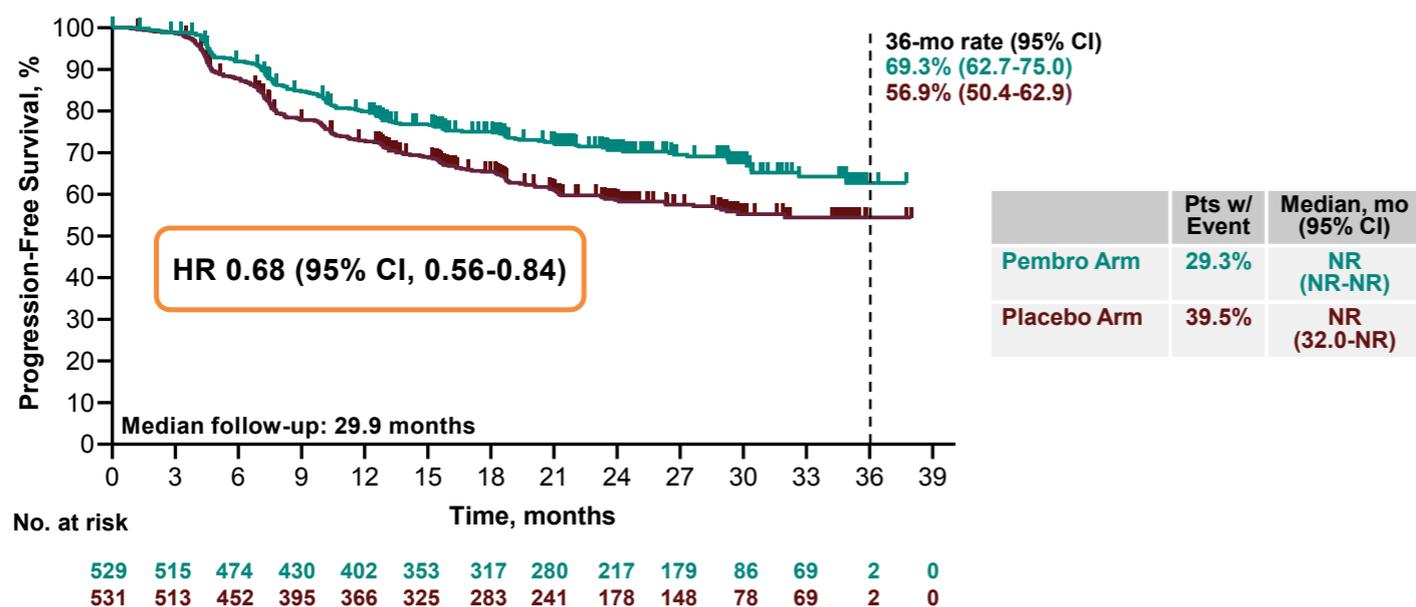
Confermato anche il beneficio di PFS

A Barcellona Lorusso ha presentato anche i dati aggiornati sulla PFS, che hanno non solo confermato quanto evidenziato nella prima analisi *ad interim*, riportata al congresso ESMO dello scorso anno, ma sono risultati addirittura leggermente migliori.

La prima analisi, con un follow-up mediano di 17,9 mesi, aveva mostrato, infatti, un tasso di PFS a 24 mesi del 67,8% (IC al 95% 61,8%-73%) con pembrolizumab più la CRT contro 57,3% (IC al 95% 51,2%-62,9%) con la sola CRT, con una PFS mediana NR in entrambi i bracci e una riduzione del 30% del rischio di progressione della malattia o decesso, statisticamente significativa, nel braccio sperimentale rispetto a quello di controllo (HR 0,70; IC al 95%, 0,55-0,89; P = 0,0020).

Nella seconda analisi *ad interim*, quella presentata quest'anno a Barcellona, con un follow-up mediano di 29,9 mesi, il tasso di PFS a 36 mesi è risultato del 69,3% (IC al 95% 62,7%-75%) nel braccio pembrolizumab contro 56,9% (IC al 95% 50,4%-62,9%) nel braccio placebo, con una PFS mediana ancora NR in entrambi i bracci e una riduzione del 32% del rischio di progres-

Updated Progression-Free Survival at IA2



Response assessed per RECIST v1.1 by investigator review or histopathologic confirmation. Since the success criterion of the PFS hypothesis was met at IA1, no formal testing of PFS was performed at IA2. Data cutoff date: January 8, 2024.



Domenica Lorusso

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

sione della malattia o decesso nel braccio sperimentale rispetto a quello di controllo (HR 0,68; IC al 95% 0,56-0,84).

«L'analisi dei sottogruppi ha evidenziato un beneficio costante di pembrolizumab praticamente in tutti i sottogruppi pre-specificati. Tale beneficio, riscontrato già nella prima analisi *ad interim*, ed è stato confermato anche nella seconda analisi *ad interim*», ha riferito Lorusso.

Profilo di sicurezza gestibile e confermato

Il profilo di sicurezza di pembrolizumab più la CRT concomitante è risultato gestibile e non sono state identificate nuove problematiche legate alla sicurezza prolungando il follow-up.

Il 78,2% delle pazienti del braccio pembrolizumab e il 70% di quelle del braccio placebo hanno manifestato effetti avversi di grado 3 o superiore, mentre eventi avversi ritenuti correla-

ti al trattamento di grado 3 o superiore si sono verificati rispettivamente nel 69,1% e 61,3% delle pazienti, eventi avversi gravi sono stati riportati rispettivamente nel 32,6% e 28,5% delle pazienti ed eventi avversi gravi correlati al trattamento rispettivamente nel 19,3% e 13,4% delle pazienti. Le donne che hanno dovuto effettuare una qualsiasi interruzione del trattamento a causa di eventi avversi sono state rispettivamente il 20,6% e 14,9%. «Da notare che solo una paziente nel braccio pembrolizumab ha interrotto tutto il trattamento per un evento avverso non correlato a pembrolizumab», ha sottolineato Lorusso.

Gli effetti avversi più comuni, riscontrati nel 20% o più delle pazienti nei bracci pembrolizumab e placebo, rispettivamente, sono stati anemia (60% contro 55,8%), nausea (57,6% contro 59,8%), diarrea (50,8% contro 51,1%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (32,8% contro 34,5%), diminuzione della conta dei neutrofili (29,5% contro 27,9%), vomito (25,6% contro 28,3%), leucopenia (23,7% contro 17,4%), diminuzione della conta piastrinica (22,0% contro 20,6%), neutropenia (21,6% contro 17,7%) e ipotiroidismo (21,2% contro 5,7%).

Gli eventi avversi immuno-mediati più comuni, riscontrati da tre o più pazienti nei due bracci sono stati ipotiroidismo (22,5% contro 6,8%), ipertiroidismo (12,1% contro 2,8%), gastrite (4,2% contro 3,8%), colite (3% contro 2,1%), tiroidite (2,3% contro 0,4%), polmonite (1,9% contro 0,9%), gravi reazioni cutanee (1,3% contro 0,9%), insufficienza surrenalica (0,8% contro 0%), nefrite (0,6% contro 0,2%) e pancreatite (0,6% contro 0,2%).

Risultato importante, l'aggiunta di pembrolizumab alla CRT non ha avuto nessun impatto negativo sulla qualità della vita (QOL), misurata con il questionario EORTC QOL Core 30 (QLQ-C30), somministrato a ogni ciclo di trattamento. Infatti, non sono state segnalate differenze clinicamente significative tra i due bracci nelle variazioni dal basale alla settimana 36 dei punteggi del QLQ-C30, sia per quanto riguarda lo stato di salute globale/QOL sia per quanto riguarda il funzionamento fisico.

I prossimi passi

«Questi dati supportano pembrolizumab più la CRT concomitante come nuovo *standard of care* per le pazienti con carcinoma della cervice uterina di nuova diagnosi localmente avanzato e ad alto rischio», ha detto Lorusso, concludendo la sua presentazione.

Inoltre, ha spiegato la Professoressa ai nostri microfoni, «fra un mese, a Dublino, ci sarà la *consensus* mondiale sul trattamento del tumore della cervice uterina, questo nuovo schema (pembrolizumab più la CRT concomitante) è stato individuato come il trattamento standard da utilizzare nel braccio di controllo per i futuri studi clinici e dovrà essere inserito nelle linee guida».

I dati dello studio, ha aggiunto Lorusso, saranno presentati a breve all'EMA per l'approvazione regolatoria di pembrolizumab per questa indicazione, e successivamente anche all'AIFA, in modo da renderlo disponibile il prima possibile, auspicabilmente, anche alle pazienti italiane.

Un tumore che si può e si dovrebbe prevenire

In un futuro non troppo lontano, tuttavia, non si dovrebbe più arrivare a dover trattare un tumore della cervice uterina, perché questa è una neoplasia che si può e si deve prevenire, ha sottolineato la Professoressa.

«Questo tumore è legato in più del 90% dei casi a un'infezione da papillomavirus, l'HPV, ed esistono due forme di prevenzione: una prevenzione primaria, rappresentata dal vaccino contro l'HPV, che è efficace e sicuro, e in Italia è gratuito per maschi e femmine fino a una certa fascia d'età, e una prevenzione secondaria, con lo screening attraverso il Pap-test o il test HPV. Abbiamo gli strumenti per prevenire la malattia, ma purtroppo non sempre li utilizziamo al meglio delle loro possibilità», ha concluso Lorusso.

«L'eradicazione della malattia, che è quasi sempre causata dal papillomavirus umano, la più frequente infezione sessualmente trasmessa, è possibile solo investendo in programmi di prevenzione», ha ribadito in conferenza stampa **Francesco Perrone**, Presidente dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), ricordando che le *'Call to action'* promosse dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, dalla European Cancer Organisation e dallo *'Europe's Beating Cancer Plan'* della Commissione europea mirano a eliminare il tumore della cervice uterina e tutti gli altri tumori HPV-correlati entro il 2030.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

D. Lorusso, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: Overall survival results from the randomized, double-blind, phase III ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. ESMO 2024; abstract 7090. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S544-S595. 10.1016/annonc/annonc1592.

[Leggi](#)

D. Lorusso, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2024; Online first September 14.

[Leggi](#)



Tumori ginecologici: immunoterapia in combinazione, selezione delle pazienti e nuovi ADC per ottimizzare i risultati

Alcuni studi presentati all'ultimo congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona, hanno identificato nuovi gruppi di donne affette da tumori dell'endometrio in stadio iniziale e tumore della cervice uterina che ottengono benefici significativi dall'aggiunta dell'immunoterapia agli attuali trattamenti standard. Inoltre, uno studio *first-in-human* ha evidenziato un'attività antitumorale definita 'promettente' di un nuovo coniugato anticorpo-farmaco (ADC), avente come bersaglio la proteina claudina 6, in pazienti con tumori dell'ovaio e dell'endometrio pesantemente pretrattate.

I tumori ginecologici, inclusi quelli dell'endometrio e del collo dell'utero, sono una delle principali cause di morte per cancro e rappresentano una sfida importante per i clinici e per le donne colpite da queste neoplasie.

L'immunoterapia, sebbene abbia migliorato notevolmente la sopravvivenza dei pazienti con diversi tipi di tumore, primi fra tutti il melanoma e il tumore del polmone, finora ha prodotto risultati variabili nelle pazienti con tumori ginecologici. Da qui il grande interesse in questo ambito da parte dei ricercatori, che puntano a capire come sfruttare al meglio i benefici dell'immunoterapia per le donne affette da queste neoplasie.

Cervice uterina, lo studio KEYNOTE-A18

Il primo studio di grande interesse su immunoterapia e tumori ginecologici presentato al congresso, durante un simposio presidenziale, è il KEYNOTE-A18 (NCT04221945), uno studio multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato e in doppio cieco, condotto in una popolazione di pazienti con carcinoma della cervice uterina di nuova diagnosi localmente avanzato, ad alto rischio. I risultati del trial, pubblicati contemporaneamente su *The Lancet*, hanno mostrato che pembrolizumab aggiunto alla chemioradioterapia (CRT) concomitante, il trattamento standard da oltre 20 anni, produce un miglioramento significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza globale (OS). Il tasso di OS a 3 anni è risultato dell'83% nel braccio trattato con pembrolizumab più la CRT contro 75% nel braccio di controllo, sottoposto alla sola CRT (1,2).

«Il beneficio in termini di miglioramento della sopravvivenza globale (osservato nello studio KEYNOTE-A18, ndr) dovrebbe far cambiare al più presto la nostra pratica», ha dichiarato un'esperta non coinvolta nello studio **Isabelle Ray-Coquard**, presidente del Group d'Investigateurs National Evaluation des Cancers de l'Ovaire (GINECO), Centre Leon Bérard, Université Claude Bernard, di Lione, in Francia.



Nuovo standard di cura

«L'immunoterapia più la chemioradioterapia rappresenta un nuovo standard di cura per le pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato ad alto rischio», ha affermato la Professoressa. «Nella fase iniziale, gli attuali trattamenti come la chemioradioterapia sono in grado di curare questa malattia, ma con notevoli effetti collaterali per le pazienti. Dobbiamo aumentare le possibilità di guarigione con nuove opzioni terapeutiche più tollerate». Per il futuro, ha aggiunto Ray-Coquard, «Ricerche ulteriori dovrebbero individuare i sottogruppi di pazienti con malattia localizzata che traggono maggiore beneficio dall'immunoterapia, nonché determinare i migliori trattamenti da combinare con l'immunoterapia per ottimizzare i risultati».

Endometrio, lo studio KEYNOTE-B21

A questo riguardo, i risultati di un altro studio di fase randomizzato 3, lo studio **KEYNOTE-B21** (NCT04634877), condotto su una popolazione di donne con tumore dell'endometrio di nuova diagnosi, ad alto rischio, ha mostrato che, nel complesso, l'aggiunta dell'immunoterapia con pembrolizumab alla chemioterapia dopo la chirurgia non ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia (DFS). Tuttavia, l'analisi dei sottogruppi ha evidenziato che le pazienti portatrici di un deficit della riparazione del *mismatch* del DNA (dMMR) hanno ottenuto miglioramenti clinicamente significativi della DFS con l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia adiuvante.



«Anche se questo studio non è positivo nella popolazione complessiva, ci fornisce informazioni importanti, indicando che le pazienti con tumori endometriali con dMMR sono più sensibili e reattive all'immunoterapia», ha dichiarato **Elene Mariamidze**, della Todua Clinic di Tbilisi, in Georgia, nonché presidente della Georgian School of Oncology, non coinvolta nello studio KEYNOTE-A18. L'esperta ha suggerito che i risultati di questo trial guideranno le future ricerche sull'immunoterapia nel cancro endometriale in fase iniziale.

Focus sui sottogruppi

Pur riconoscendo l'importanza dell'immunoterapia in alcuni tumori ginecologici, la Ray-Coquard ha convenuto sul fatto che non è adatta a tutte le pazienti. «Dobbiamo concentrarci su quali sottogruppi di pazienti con particolari tumori ginecologici possono trarre beneficio dall'immunoterapia. I risultati relativi al sottogruppo di donne con tumori dell'endometrio con dMMR di nuova diagnosi offrono un esempio straordinario di come l'identificazione di un buon biomarcatore ci permetta di cambiare definitivamente la storia di una paziente», ha aggiunto la Professoressa.

«Per le donne affette da tumori ginecologici, le nuove opzioni terapeutiche sono fondamentali per migliorare gli outcome», ha sottolineato Mariamidze. «Per i tumori ginecologici sono disponibili meno opzioni terapeutiche rispetto ad altri tipi di cancro, come quello al seno. Molti tumori ginecologici presentano alti tassi di recidiva anche dopo un iniziale successo del trattamento, da cui si evince la necessità di sviluppare nuove terapie che abbiano sia una maggiore efficacia sia una minore tossicità».

Un nuovo ADC anti-claudina 6

Infine, in uno studio *first-in-human* di fase I (NCT05103683), un gruppo di pazienti con tumori ovarici ed endometriali pesantemente pretrattate è stato trattato con TORL-1-23, un ADC

avente come bersaglio la proteina claudina 6. Il trattamento ha mostrato una buona tollerabilità e una buona attività antitumorale nelle donne con tumori che esprimono questa proteina (4).

La claudina-6 è iperespressa in molti tumori, compresi quelli ovarici ed endometriali, e lo studio, che ha incluso anche pazienti con tumori ai testicoli e del polmone non a piccole cellule, ha mostrato una «promettente attività antitumorale preliminare», secondo gli sperimentatori.

Risultati interessanti da confermare

«Anche se di fase iniziale, questo studio è molto interessante per diversi motivi», ha affermato Ray-Coquard. «In primo luogo, apre la strada a un nuovo bersaglio per gli ADC nei tumori ginecologici, per i quali al momento esistono pochissimi farmaci convalidati. In secondo luogo, i risultati suggeriscono una potenziale efficacia nel carcinoma ovarico, una malattia per la quale attualmente abbiamo pochissime opzioni terapeutiche».

Secondo l'esperta, la claudina 6 è un bersaglio particolarmente interessante da un punto di vista terapeutico, perché la sua espressione è molto bassa nelle cellule sane. Perciò, colpendo la claudina 6, il rischio di danneggiare le cellule sane è ridotto e si limita, così, la tossicità del trattamento.

Il prossimo passo, ha detto la Professoressa, sarà quello di confermare la risposta a TORL-1-23 e la sua durata, valutare l'effetto sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS) in un gruppo più ampio di pazienti con carcinoma ovarico e testare la sicurezza e l'efficacia in uno studio randomizzato di fase 3.

Il futuro è nelle combinazioni

«Penso che le terapie combinate saranno il futuro dei tumori ginecologici, che potranno includere combinazioni di immunoterapia con chemioterapia o radioterapia e agenti mirati.

Esiste, inoltre, un notevole spazio di crescita per lo sviluppo di farmaci personalizzati, come i vaccini neoantigenici e l'immunoterapia personalizzata basata sul tipo e sulle caratteristiche molecolari del tumore», ha aggiunto Ray-Coquard.

«Gli studi presentati al congresso ESMO 2024 segnano un importante progresso nella ricerca sui tumori ginecologici, suggerendo che presto potrebbero essere disponibili diverse nuove opzioni terapeutiche, il che è molto positivo per le nostre pazienti. Lo sviluppo di nuove terapie, come l'immunoterapia, offrirà la possibilità di curare un maggior numero di donne affette da tumori ginecologici in fase precoce e, potenzialmente, di prolungarne la sopravvivenza globale con nuovi ADC», ha concluso l'esperta.

Silvana Giaretto

Bibliografia

1. D. Lorusso D, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: overall survival results from the randomized, double-blind phase 3 ENGOT-CX11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. ESMO 2024; abstract 7090. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): S544-S595. 10.1016/annonc/annonc1592. [Leggi](#)
2. D. Lorusso, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2024; Online first September 14. [Leggi](#)
3. T. Van Gorp, et al. ENGOT-EN11/GOG-3052/KEYNOTE-B21: a phase 3 study of pembrolizumab or placebo in combination with adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed, high-risk endometrial cancer. ESMO 2024; abstract LBA28. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)
4. G.E. Konecny, et al. Phase I, two-part, multicenter, first-in-human (FIH) study of TORL-1-23, a novel claudin 6 (CLDN6) targeting antibody drug conjugate (ADC) in patient with advanced solid tumors. ESMO 2024; abstract 721MO. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): S544-S595. 10.1016/annonc/annonc1592. [Leggi](#)





Prof.ssa Domenica Lorusso

Tumori ginecologici, quali novità dal congresso ESMO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**

MELANOMA

Melanoma avanzato, con fianlimab/cemiplimab attività duratura e indipendente dallo stato di LAG-3 e PD-L1

Melanoma avanzato, pembrolizumab conferma il beneficio a lungo termine e la superiorità sull'anti-CTLA-4 dopo 10 anni di follow-up

Melanoma: con nuovo farmaco di Novartis l'immunoterapia funziona anche nei pazienti resistenti

Melanoma in stadio avanzato: dopo 10 anni con nivolumab e ipilimumab quasi la metà dei pazienti ancora in vita

Melanoma: immunoterapico locale di ricerca italiana uccide il tumore e 'recluta' cellule immunitarie per contrastare metastasi e recidive



Interviste

Prof. Paolo Ascierto, Prof. Mario Mandalà, Dott.ssa Francesca Bruder

Melanoma avanzato, con fianlimab/ cemiplimab attività duratura e indipendente dallo stato di LAG-3 e PD-L1

In pazienti con melanoma avanzato, il blocco combinato dei checkpoint immunitari LAG-3 e PD-1, rispettivamente con i due anticorpi monoclonali fianlimab e cemiplimab, mostra un'attività clinica persistente e significativa, che non dipende dall'espressione di LAG-3 o PD-L1, con un profilo di sicurezza accettabile. Lo evidenziano i risultati di un'analisi combinata *post-hoc* di tre coorti indipendenti di uno studio di fase 1, presentati all'ultimo congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona.

A un follow-up mediano di 23 mesi (intervallo interquartile: 15-31), in una coorte combinata di 98 pazienti il tasso di risposta obiettiva (ORR), valutato mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR), è risultato del 57% (IC al 95% 47%-67%) con un tasso di risposta completa del 25% e un tasso di risposta parziale del 33%, mentre i tassi di stabilizzazione e di progressione di malattia sono risultati rispettivamente del 17% e 15%. Il 7% dei pazienti non era valutabile. Il tasso di controllo della malattia (DCR) è risultato, quindi, del 78% (IC del 95% 68%-85%). Il tempo mediano di risposta è risultato di 1,5 mesi e quello di ottenimento della risposta completa pari a 4,1 mesi.

Da sottolineare che nel 70% dei pazienti è stata rilevata una qualche riduzione del volume tumorale. La mediana della durata della risposta (DOR) non è stata raggiunta (NR; IC al 95% 23-non valutabile [NE]).

La mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) è risultata di 24 mesi (IC al 95% 12-NE), con tassi di PFS a 12 e 24 mesi rispettivamente del 60% (IC al 95% 49%-69%) e del 49% (IC al 95% 36%-62%). Infine, la mediana della sopravvivenza globale (OS) non risultava ancora ancora raggiunta (IC al 95% 42-NE) al momento dell'analisi.

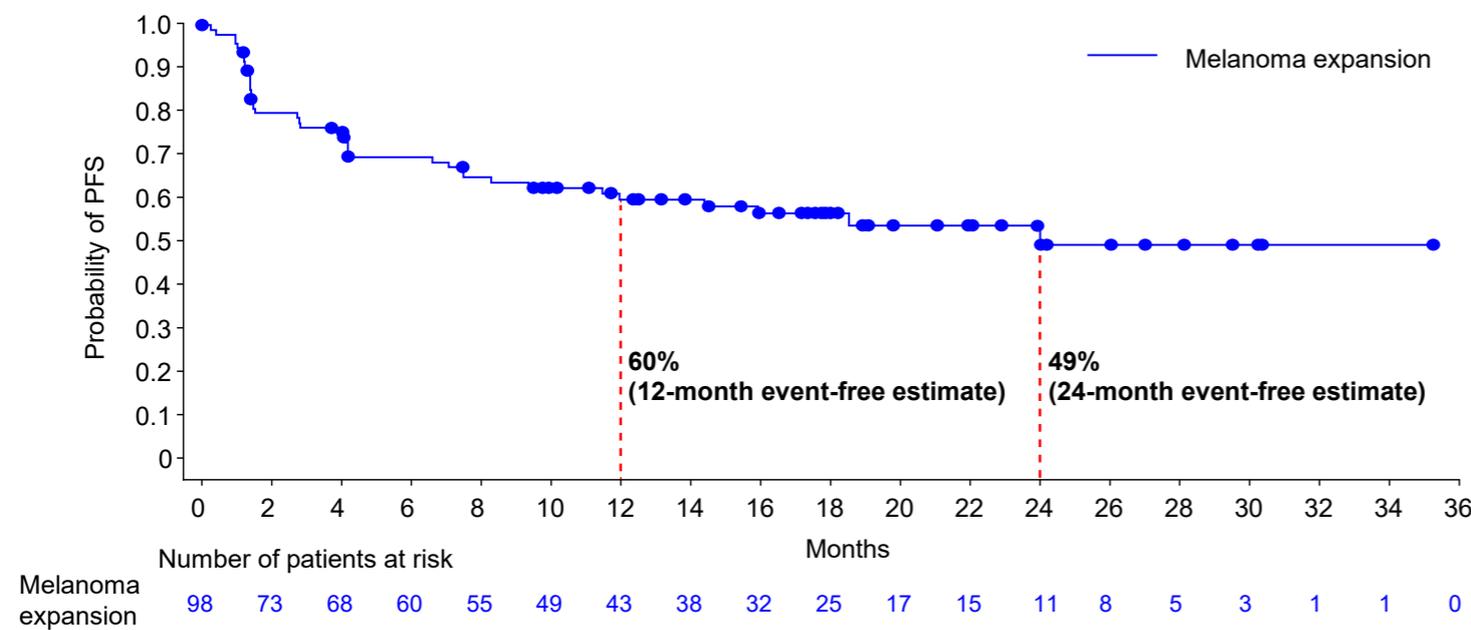
«Con un follow-up più lungo, pari a 23 mesi, il trattamento con fianlimab più cemiplimab in pazienti con melanoma avanzato ha mostrato un'attività clinica elevata e persistente secondo la valutazione mediante BICR, indipendentemente dallo stato di PD-L1 o LAG-3 e in tutti i sottogruppi ad alto rischio, con un profilo di sicurezza accettabile», scrivono nel loro poster, **Meredith McKean**, del Sarah Cannon Research Institute di Nashville (Tennessee), e gli altri autori.

Lo studio

Lo studio della McKean e colleghi (NCT03005782) è uno studio di espansione non randomizzato, in aperto, a coorte multipla, che ha arruolato pazienti di almeno 18 anni di età con melanoma non uveale metastatico o localmente avanzato, non resecabile. I partecipanti dovevano avere un ECOG performance status pari a 0 o 1 e possedere almeno una lesione misurabile in base ai criteri RECIST 1.1.

Figure 1. PFS: Combined cohorts

	Combined cohorts MM1 + MM2 + MM3 (N=98)
KM-estimated median PFS (95% CI), months	24 (12–NE)
PFS rate at 12 months (95% CI)	60% (49–69)
PFS rate at 24 months (95% CI)	49% (36–62)



I principali criteri di esclusione comprendevano un precedente trattamento con agenti anti-LAG-3, una precedente terapia con anti-PD-(L)1 per il melanoma avanzato e una radioterapia nelle 2 settimane precedenti l'arruolamento.

I pazienti sono stati assegnati a tre coorti distinte. La coorte iniziale (MM1) era costituita da 40 pazienti con melanoma avanzato in prima o seconda linea, mai trattati prima con anti-PD-(L)1. La seconda coorte (MM2), di conferma, era composta da 40 pazienti con melanoma avanzato in prima linea, anch'essi naïve agli agenti anti-PD-(L)1. La coorte neoadiuvante/adiuvante (MM3) includeva 18 pazienti trattati in precedenza con una terapia sistemica perioperatoria, di cui 13 con una terapia anti-PD-(L)1.



Figure 2. Study design

Patients

Key inclusion criteria

- Metastatic or inoperable, locally advanced non-veal melanoma
- ≥18 years of age
- ECOG PS of 0 or 1
- ≥1 lesion measurable by RECIST 1.1

Key exclusion criteria

- Uveal melanoma
- Prior treatment with a LAG-3-targeting agent
- Prior treatment with anti-PD(L)-1 agent for advanced melanoma
- Radiation therapy within 2 weeks prior to enrolment

Treatment

Fianlimab 1600 mg + cemiplimab 350 mg IV every 3 weeks, for up to 24 months

Initial cohort MM1 (n=40)*

1L or 2L advanced melanoma patients who have never received anti-PD-(L)1

Confirmatory cohort MM2 (n=40)

1L advanced melanoma patients who have never received anti-PD-(L)1

Neo/adjuvant experienced cohort MM3 (n=18)*

1L advanced melanoma patients with prior (neo)adjuvant systemic therapy,[†] including 13/18 patients who received anti-PD-1

Endpoints

Primary

- ORR per RECIST 1.1 criteria

Secondary

- PFS
- DoR
- DCR
- Safety
- PK

Tutti i pazienti sono stati trattati con fianlimab 1600 mg in combinazione con cemiplimab 350 mg, una volta ogni 3 settimane, per un massimo di 24 mesi.

L'endpoint primario era l'ORR secondo i criteri RECIST 1.1, mentre gli endpoint secondari comprendevano la PFS, la DOR, il DCR, la sicurezza e la farmacocinetica. Il cut-off dei dati per questa analisi è stato il 31 ottobre 2023.

Tassi di risposta nelle singole coorti

Nella popolazione complessiva, che includeva i pazienti delle tre coorti, l'età mediana era di 68 anni (range: 24-88), il 60% dei pazienti era di sesso maschile e il 90% di razza bianca.

*23 NAP patients (five in MM1, 18 in MM3) received any (neo)adjuvant systemic therapy: anti-PD-1 (nivolumab or pembrolizumab): n=13; BRAF/MEK: n=7; Interferon: n=4; Other: n=1.
[†]Prior exposure to (neo)adjuvant systemic treatment (including anti-PD-1) with recurrence >6 months after adjuvant therapy.
1L, first line; 2L, second line; DCR, disease control rate; DoR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IV, intravenous; LAG-3, lymphocyte activation gene-3; MEK, Methyl ethyl ketone; MM, metastatic melanoma; NAP, neoadjuvant/adjuvant pretreated; ORR, objective response rate; PD-(L)1, programmed cell death-(ligand) 1; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetics; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.



Table 1. Tumour response by BICR

Response endpoints	Initial cohort MM1 (n=40)	Confirmatory cohort MM2 (n=40)	Neo/adjuvant experienced cohort MM3 (n=18)	Combined cohorts MM1 + MM2 + MM3 (N=98)
Median follow-up (IQR), months	33 (13–42)	22 (17–24)	22 (9–29)	23 (15–31)
Median treatment exposure (IQR), weeks	37 (20–83)	36 (15–54)	28 (12–54)	35 (15–57)
ORR, (n)	60% (24)	63% (25)	39% (7)	57% (56)*
95% CI for ORR	43–75	46–77	17–64	47–67
mDOR (95% CI), months	NR (23–NE)	NR (14–NE)	NR (6–NE)	NR (23–NE)
DCR, (n)	80% (32)	80% (32)	67% (12)	78% (76)
95% CI for DCR	64–91	64–91	41–87	68–85
mOS, months (95% CI)	NR (42–NE)	NR (23–NE)	NR (26–NE)	NR (42–NE)
Best overall response, (n)				
CR	23% (9)	25% (10)	28% (5)	25% (24)
PR	38% (15)	38% (15)	11% (2)	33% (32)
SD	18% (7)	15% (6)	22% (4)	17% (17)
Non-CR/non-PD [†]	3% (1)	3% (1)	6% (1)	3% (3)
PD	15% (6)	15% (6)	17% (3)	15% (15)
NE [§]	5% (2)	5% (2)	17% (3)	7% (7)
KM-estimated mPFS (95% CI), months	NR (8–NE)	19 (8–NE)	12 (1–NE)	24 (12–NE)
PFS at:				
12 months (95% CI)	62% (45–76)	64% (47–77)	42% (16–66)	60% (49–69)
24 months (95% CI)	55% (35–72)	47% (24–66)	42% (16–66)	49% (36–62)

*The ORR in patients with acral/mucosal was 17% (1/6).

[†]Non-CR/Non-PD: Only non-target lesions were present at baseline and did not reach CR or PD. *NE includes unevaluable, not applicable, unknown or missing tumour response. Six patients only had baseline tumour assessment, and one patient had no evidence of disease by BICR assessment. For individual patient data on NE and Non-CR/Non-PD, please refer to the supplementary information (SI) section.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; IQR, interquartile range; KM, Kaplan–Meier; mDOR, median duration of response; MM, metastatic melanoma; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; n, number; NE[§], not evaluable; NE, not estimated; NR, not reached; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

L'ORR è risultato del 60% (IC al 95% 43%-75%) nella coorte MM1, 63% (IC al 95% 46%-77%) nella coorte MM2 e 39% (IC al 95% 17%-64%) nella coorte MM3. In tutte e tre le coorti la mediana della DOR non è stata raggiunta.

ORR del 55% (IC al 95% 36%-73%), con un tasso di risposta completa del 13% e un DCR del 71% (IC al 95% 52-86).

In nessuno di questi tre sottogruppi di pazienti a prognosi sfavorevole la mediana della DOR era stata raggiunta al momento del cut-off dei dati.

I tassi di risposta completa sono risultati del 23% nella coorte MM1, 25% nella coorte MM2 e 28% nella coorte MM3.

Per quanto riguarda la mediana di PFS, nella coorte MM1 non è stata raggiunta (IC al 95% 8-NE), mentre è risultata di 19 mesi (IC al 95% 8-NE) nella coorte MM2 e 12 mesi (IC al 95% 1-NE) e nella coorte MM3.

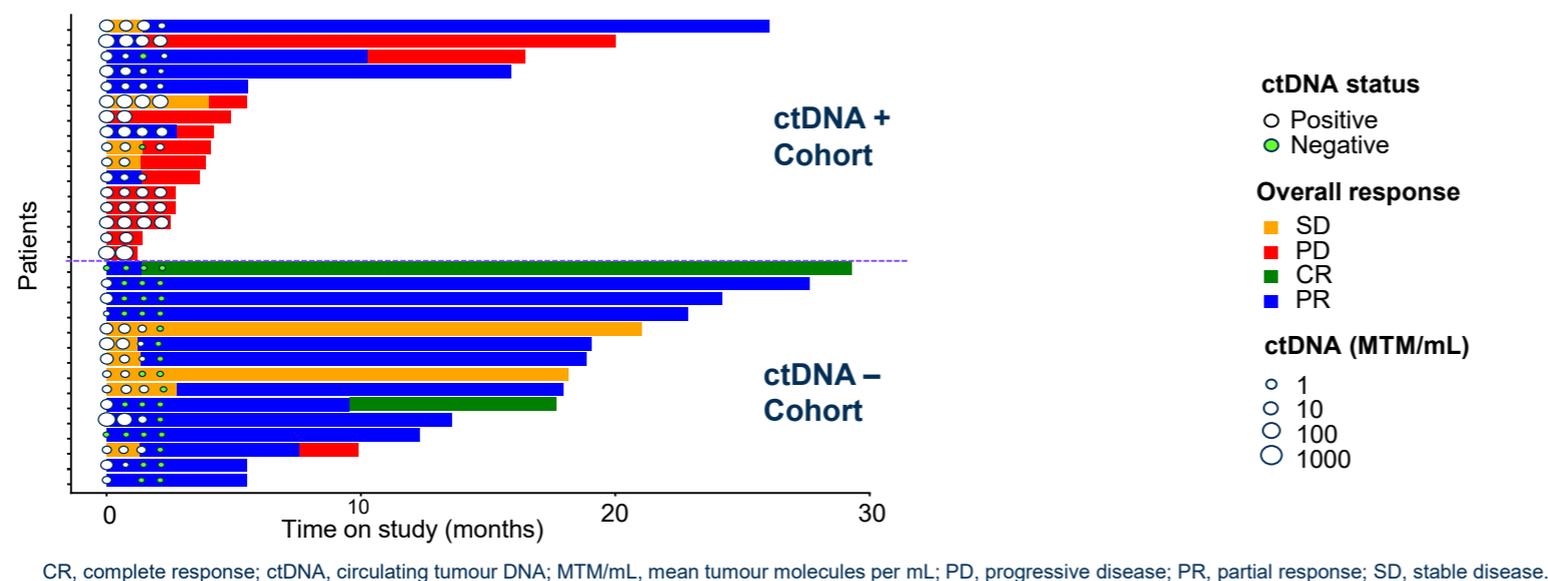
Attività clinica nei sottogruppi con prognosi sfavorevole

Tra i 13 pazienti trattati con anti-PD-(L)1 in fase neoadiuvante o adiuvante, l'ORR è risultato del 46% (IC al 95% 19%-75%), con un tasso di risposta completa del 31% e un DCR del 69% (IC al 95% 39%-91%).

Nei 20 pazienti con metastasi epatiche, l'ORR è risultato del 35% (IC al 95% 15%-59%) ma nessun paziente ha raggiunto la risposta completa e il DCR è risultato del 55% (IC al 95% 32%-77%).

Infine, in un altro sottogruppo di pazienti con prognosi sfavorevole, quelli con livelli di lattato deidrogenasi superiori al normale (31 pazienti), si è riscontrato un

Figure 3. Disease progression by ctDNA status



Il tempo medio alla progressione in assenza di *clearance* del ctDNA è risultato di 3,2 mesi. Al contrario, tra i 15 pazienti risultati ctDNA-negativi, solo uno era in progressione al momento dell'analisi.

Profilo di sicurezza coerente

Nel complesso, il profilo di sicurezza della combinazione fianlimab/cemiplimab è risultato per lo più coerente con quello osservato per la monoterapia con cemiplimab e altri agenti anti-PD-(L)1. Tuttavia, gli autori hanno osservato un'insufficienza surrenalica correlata al

Attività clinica indipendente dall'espressione di LAG-3 e PD-L1

Gli autori hanno analizzato l'attività clinica della combinazione anche a seconda del grado di espressione di LAG-3 e PD-L1.

Nei pazienti con espressione di PD-L1 inferiore all'1%, il trattamento con fianlimab e cemiplimab ha prodotto un ORR del 50%, mentre in quelli con espressione di PD-L1 di almeno l'1% l'ORR è risultato del 71%. Analogamente, l'ORR è risultato del 50% nei pazienti con espressione di LAG-3 inferiore all'1% e 61% in quelli con espressione di LAG-3 almeno dell'1%.

La McKean e i colleghi hanno valutato, ove possibile, anche la *clearance* del DNA tumorale circolante e la progressione in funzione dello stato del ctDNA.

Tra i 31 pazienti in cui si poteva misurare il ctDNA, 15 hanno eliminato il ctDNA entro il primo giorno del ciclo 4, mentre due pazienti non presentavano ctDNA rilevabile al basale.

trattamento di qualsiasi grado nel 12% dei pazienti, e di grado 3 o superiore nel 5%. Tra i 12 pazienti che hanno sviluppato insufficienza surrenalica di qualsiasi grado, l'ORR è risultato addirittura del 92% (IC al 95% 62%-100%).

Nel complesso, eventi avversi di qualsiasi grado si sono verificati nel 95% dei pazienti. Quelli di grado 3 o superiore sono stati segnalati nel 47% dei pazienti, quelli seri nel 36% e quelli immuno-mediati nel 13% dei pazienti.

Silvana Giaretto

Bibliografia

M. McKean, et al. Long-term follow-up of advanced melanoma (unresectable/metastatic - aMel) patients treated with fianlimab (FIAN) + cemiplimab (CEMI): Results from blinded independent central review (BICR) efficacy assessment. ESMO 2024; abstract 1097P. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S712-S748. 10.1016/annonc/annonc1597.

[Leggi](#)

Melanoma avanzato, pembrolizumab conferma il beneficio a lungo termine e la superiorità sull'anti-CTLA-4 dopo 10 anni di follow-up

L'inibitore di PD-1 pembrolizumab continua a dimostrare di essere superiore all'anti-CTLA4 ipilimumab nei pazienti con melanoma in stadio III o IV non resecabile, offrendo una sopravvivenza due volte maggiore, e conferma il suo ruolo di *standard of care* in questo contesto clinico. Lo evidenziano i dati aggiornati a 10 anni dello studio di fase 3 **KEYNOTE-006**, presentati al recente congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona, e pubblicato in contemporanea su *Annals of Oncology*.

«Questi risultati confermano che pembrolizumab fornisce un beneficio a lungo termine per il melanoma avanzato, che ne supporta il ruolo di *standard of care* in questo setting», ha dichiarato **Caroline Robert**, dell'Università Gustave Roussy e Paris-Saclay, di Villejuif, in Francia, durante la presentazione dei dati.

Inoltre, un secondo trattamento con pembrolizumab ha mostrato in alcuni pazienti un'attività antitumorale.

Lo studio registrativo KEYNOTE-006, che era stato disegnato per confrontare la sicurezza e l'efficacia dei due immunoterapici in pazienti con melanoma avanzato non resecabile, si è chiuso il 3 giugno 2019 e i pazienti eleggibili potevano passare allo studio di estensione in aperto KEYNOTE-587, uno studio di fase 3 che si prefigge di raccogliere dati di efficacia a lungo termine dei pazienti con tumori solidi trattati con pembrolizumab in uno studio clinico. I pazienti eleggibili potevano effettuare un secondo trattamento con pembrolizumab, per un massimo di un anno, all'interno del KEYNOTE-006 o del KEYNOTE-587.

Dopo il KEYNOTE-006, 211 pazienti, di cui 159 che erano stati trattati con pembrolizumab, sono entrati nello studio KEYNOTE-587 e per questi pazienti il tempo mediano trascorso dall'ingresso nel KEYNOTE-006 al cut-off dei dati del KEYNOTE-587 è risultato di 123,7 mesi (range: 122-127,3).



Nei 159 pazienti trattati con pembrolizumab la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 32,7 mesi (IC al 95% 24,5-41,6) contro 15,9 mesi (IC al 95% 13,3-22,0) nei 52 trattati con ipilimumab, con un HR di 0,71 (IC al 95% 0,60-0,85) e con tassi di OS a 8 anni rispettivamente del 36,9% contro 24,8% e a 10 anni rispettivamente del 34% contro 23,6%.

Così come per la valutazione dell'OS, anche per quella della PFS i pazienti che non sono passati da uno studio all'altro sono stati esclusi dall'analisi.

La mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) modificata è risultata di 9,4 mesi (IC al 95% 6,7-11,6) con pembrolizumab contro 3,8 mesi (IC al 95% 2,9-4,3) con ipilimumab (HR 0,64; IC al 95% 0,54-0,75), con tassi di PFS a 8 anni rispettivamente del 23,4% contro 12,8% e di PFS a 10 anni rispettivamente del 22% contro 12,8%.

Tasso di sopravvivenza al melanoma a 10 anni di oltre il 45%

«Un dato ancora più interessante è quello della sopravvivenza specifica per il melanoma, anche questa decisamente più alta con pembrolizumab. Infatti, si è visto che il 45% dei pazienti era vivo e non deceduto a causa del melanoma a 10 anni dall'inizio del trattamento», ha detto ai microfoni di PharmaStar **Paola Queirolo**, Direttore della SC di Oncologia Medica del Melanoma e Sarcomi dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS di Milano.

La mediana della sopravvivenza specifica per il melanoma (MSS) nei pazienti trattati con pembrolizumab è risultata tre volte superiore rispetto ai pazienti trattati con ipilimumab: 51,9 mesi (IC al 95% 30,0-114,7) contro 17,2 mesi (IC al 95% 13,9-25,9) (HR 0,66; IC al 95% 0,55-0,81), con tassi di MSS a 8 anni rispettivamente del 46,5% contro 32,1% e tassi di MSS a 10 anni rispettivamente del 45,2% contro 31,3%.

«Con questo follow-up a 10 anni, abbiamo non solo un tasso di OS del 34%, ma un tasso di MSS del 45,2%. Abbiamo un risultato molto buono per i pazienti che hanno risposto o che hanno avuto un beneficio con il primo ciclo di trattamento e, ancora una volta, questo dimostra che il miglior indicatore di esito a lungo termine è la risposta. Purtroppo, non possiamo sapere prima chi risponderà, ma i pazienti che rispondono ottengono risultati molto buoni», ha dichiarato la Robert. «Abbiamo dimostrato di poter disporre di un'attività aggiuntiva piuttosto significativa in quei pazienti che hanno una recidiva dopo aver ottenuto un beneficio con il primo ciclo di pembrolizumab. Vorrei anche ricordare la sicurezza. Sappiamo tutti che con un regime a singolo agente l'incidenza degli eventi avversi di grado 3 o superiore si aggira intorno al 15-20%, un valore molto inferiore a quello che possiamo riscontrare con una combinazione», ha aggiunto l'autrice.



Prof.ssa Paola Queirolo

Melanoma avanzato, con pembrolizumab benefici mantenuti a 10 anni, si conferma standard of care

 **GUARDA IL VIDEO**

Pembrolizumab superiore anche nei sottogruppi ad alto rischio

Gli autori hanno condotto anche un'analisi *post-hoc* con cui hanno esaminato, oltre alla MSS nella popolazione complessiva, anche l'OS in sottogruppi di pazienti ad alto rischio, l'OS e la PFS modificate, dalla settimana 94, in pazienti trattati con pembrolizumab per almeno 94 settimane.

Il beneficio di OS di pembrolizumab rispetto a ipilimumab si è mantenuto in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati, compresi quelli con livelli elevati di lattato deidrogenasi (HR 0,60; IC al 95% 0,44-0,80), quelli con tumore di almeno 10 cm (HR 0,64; IC al 95% 0,45-0,91) e quelli con metastasi cerebrali (HR 0,56; IC al 95% 0,32-0,98).

Nei 103 pazienti che hanno completato almeno 94 settimane di trattamento con pembrolizumab, dopo un follow-up medio di 122,9 mesi (range: 56,2-127,2) l'OS mediana dalla settimana 94 non era stata ancora raggiunta, mentre i tassi di OS a 6 e 8 anni sono risultati rispettivamente del 91,8% e dell'80,8%. In questi pazienti, anche la PFS mediana modificata non era stata raggiunta, con tassi di PFS modificata a 6 e 8 anni dalla settimana 94 rispettivamente del 73,2% e del 64,8%.

Nei 16 pazienti che hanno effettuato un secondo ciclo di pembrolizumab, cinque hanno ottenuto una risposta completa, cinque una risposta parziale e quattro la stabilizzazione della malattia, mentre due hanno mostrato una progressione del tumore. La mediana della PFS modificata a partire dall'inizio



del secondo ciclo di pembrolizumab è risultata di 51,8 mesi e i tassi di PFS modificata a 4 e 6 anni sono risultati rispettivamente del 56% e del 49%.

Gli studi KEYNOTE-006 e KEYNOTE-587

Lo studio KEYNOTE-006 (NCT01866319) ha arruolato pazienti con melanoma non resecabile in stadio III o IV, non idonei al trattamento con terapia locale e che presentavano almeno una lesione misurabile secondo i criteri RECIST 1.1. I pazienti dovevano avere almeno 18 anni di età, un ECOG performance status di 0 o 1 e uno stato mutazionale di BRAF noto. Potevano essere stati trattati con un trattamento sistemico in precedenza, ma erano esclusi coloro che erano stati trattati con un agente anti-CTLA-4, anti-PD-1 o PD-L1 o un agente anti PD-L2.

Tra i criteri di esclusione vi erano il melanoma uveale o oculare o metastasi note al sistema nervoso centrale. Tuttavia, sono stati ammessi i pazienti con metastasi cerebrali stabili precedentemente trattate. Tutti i pazienti arruolati e trattati nello studio o che si trovavano nella fase di follow-up per la sopravvivenza sono potuti passare allo studio di estensione.

Nello studio KEYNOTE-006, i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale, secondo un rapporto di randomizzazione 1:1:1, a tre bracci di trattamento: pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane per un massimo di 2 anni, 10 mg/kg ogni 3 settimane per un massimo di 2 anni oppure ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 cicli.

I pazienti che hanno raggiunto una risposta completa, confermata da due *imaging* a distanza di almeno 4 settimane l'uno dall'altro, hanno potuto interrompere il trattamento, dopo almeno 6 mesi di pembrolizumab e due dosi dell'agente dopo il raggiungimento della risposta completa. I pazienti che avevano raggiunto almeno la stabilizzazione della malattia durante il primo ciclo

di pembrolizumab hanno potuto effettuare un secondo ciclo alla dose di 200 mg ogni 3 settimane per un massimo di un anno o circa 17 cicli in uno dei due studi nel caso in cui abbiano mostrato progressione di malattia dopo l'interruzione della terapia.

Nel KEYNOTE-006, gli sperimentatori hanno valutato la risposta tumorale mediante TC/MRI alla dodicesima settimana, seguita da valutazioni ogni 6 settimane fino alla settimana 48 e successivamente ogni 12 settimane. Una volta interrotto il trattamento, i partecipanti sono stati monitorati per la sopravvivenza ogni 12 settimane fino alla conclusione dello studio.

I pazienti che sono entrati nello studio KEYNOTE-587 (NCT03486873), sono stati sottoposti a valutazione della sopravvivenza a lungo termine, della progressione della malattia e del successivo trattamento antitumorale. Inoltre, i pazienti trattati con un secondo ciclo di pembrolizumab in KEYNOTE-587 sono stati valutati radiologicamente secondo il protocollo di KEYNOTE-006. Infine, i pazienti in followup per la sopravvivenza di KEYNOTE-587 sono stati sottoposti a *imaging* secondo lo standard di cura del centro.

L'endpoint primario di KEYNOTE-587 era l'OS, mentre rappresentavano endpoint esplorativi la PFS modificata (esclusione alla data dell'ultima sopravvivenza nota), la PFS modificata con pembrolizumab al secondo ciclo e la MMS.

Silvana Giaretto

Bibliografia

C. Robert, et al. Pembrolizumab vs ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase 3 KEYNOTE-006 study. ESMO 2024; abstract LBA44. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)

G.V. Long et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase 3 KEYNOTE-006 study. *Ann Oncol*. Published online September 15, 2024. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2330 [Leggi](#)

Melanoma: con nuovo farmaco di Novartis l'immunoterapia funziona anche nei pazienti resistenti

Una seconda chance per l'immunoterapia contro il melanoma quando fallisce e una nuova opportunità terapeutica per i pazienti più difficili e con poche speranze di cura. È esattamente questo ciò che promette un nuovo studio internazionale di fase 1, presentato a Barcellona, in occasione del meeting annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), e guidato da **Paolo Ascierto**, presidente della Fondazione Melanoma e direttore dell'Unità di Oncologia del Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione 'G. Pascale' di Napoli

I risultati dimostrano l'efficacia di un nuovo farmaco, noto per ora con la sigla WNT974 e frutto della ricerca Novartis, nello sbloccare l'azione dell'immunoterapia sia nei pazienti con resistenza primaria, cioè quelli che non hanno mai risposto all'immunoterapia, sia nei pazienti con resistenza acquisita, coloro che hanno iniziato a non rispondere agli immunoterapici dopo un po' di tempo.

«Il nostro studio mostra la sicurezza e l'efficacia di WNT974, molecola che inibisce la via di segnalazione Wnt/beta-catenina coinvolta nella mancata risposta all'immunoterapia, nel superare la resistenza, offrendo ai pazienti una nuova possibilità di cura», ha spiegato Ascierto. «La combinazione di WNT974 con l'immunoterapia è risultata efficace nel 18% dei pazienti con melanoma che non hanno mai risposto all'immunoterapia. In due casi la malattia è addirittura scomparsa. Il

trattamento, inoltre, è risultato efficace nel 35,7% dei pazienti con resistenza acquisita».

La combinazione WNT974 più immunoterapia è sicura

L'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento del melanoma, sia nelle fasi iniziali della malattia sia in quelle avanzate, quando, cioè, il tumore si è diffuso in altre parti del corpo. Questo approccio terapeutico agisce stimolando le cellule del sistema immunitario ad attaccare il tumore. Tuttavia, quasi il



Prof. Paolo Ascierto

Melanoma, nuovo farmaco combinato con l'immunoterapia funziona anche nei pazienti resistenti

 **GUARDA IL VIDEO**

50% dei pazienti non risponde all'immunoterapia, incapace di richiamare i linfociti T sul tumore. Nel nuovo studio sono stati coinvolti 42 pazienti con melanoma avanzato che non rispondevano all'immunoterapia, di cui 28 con resistenza primaria e 14 con resistenza acquisita.

«La combinazione di WNT974 con l'immunoterapia è risultata sicura: solo nel 14% dei pazienti abbiamo registrato eventi di grado severo, un'incidenza simile a quella della sola immunoterapia», ha sottolineato Ascierto. «Nei pazienti in cui il trattamento è risultato efficace abbiamo osservato una risposta ampia in media per 15 mesi, con una stabilità della malattia per più di 2 anni».

Il meccanismo d'azione di WNT974

Gli scienziati hanno spiegato anche quale possa essere il meccanismo d'azione della molecola WNT974. «È noto che la via di segnalazione Wnt/beta-catenina può giocare un ruolo cruciale nel sopprimere la risposta immunitaria», ha spiegato Ascierto. «Nei pazienti con melanoma resistenti all'immunoterapia si può riscontrare, infatti, la mancanza di linfociti T all'interno del tumore, le stesse cellule immunitarie che l'im-

munoterapia richiama per attaccarlo. La molecola WNT974, inibendo la proteina porcupine, responsabile dell'attivazione della via di segnalazione Wnt/beta-catenina, toglie il 'freno' all'immunoterapia che può quindi liberare ed attivare i linfociti T che attaccano il tumore».

Per questo motivo, WNT974 è noto anche come inibitore di porcupine. Tuttavia, anche questo nuovo approccio non funziona per tutti i pazienti. «Sono in corso le analisi dei biomarcatori che ci permetteranno di identificare ulteriori marcatori predittivi di risposta e resistenza al trattamento», ha concluso Ascierto. «Crediamo che quei pazienti che sviluppano la resistenza per una attivazione della via WNT/Beta-catenina, siano anche quelli che potrebbero beneficiare dell'aggiunta dell'inibitore di porcupine. Il nostro obiettivo rimane sempre quello di cercare di trovare nuove opzioni di trattamento per i pazienti più difficili che, ad oggi, non beneficiano delle terapie attualmente disponibili».

Bibliografia

P.A. Ascierto, et al. Phase I study of WNT974 in combination with spartalizumab in patients with cutaneous melanoma. ESMO 2024; abstract 1081MO. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S712-S748. 10.1016/annonc/annonc1597. [Leggi](#)



Melanoma in stadio avanzato: dopo 10 anni con nivolumab e ipilimumab quasi la metà dei pazienti ancora in vita

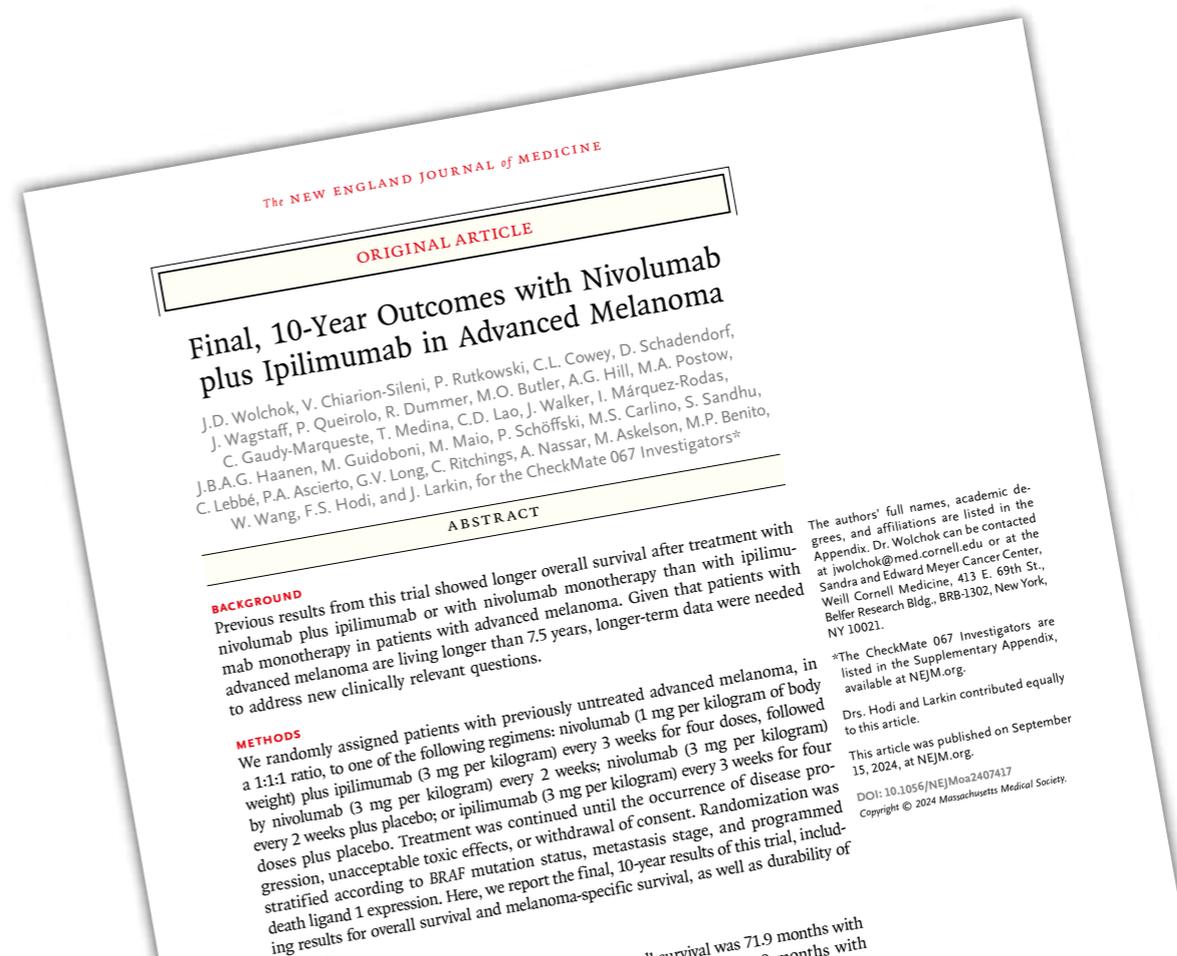
I dati del follow-up a 10 anni dello studio **CheckMate 067**, studio clinico di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, mostrano un miglioramento continuo e duraturo della sopravvivenza con la terapia di prima linea con nivolumab più ipilimumab e nivolumab in monoterapia, rispetto al solo ipilimumab, nei pazienti con melanoma avanzato o metastatico non precedentemente trattati.

Mediana di OS di quasi 72 mesi con la combinazione nivolumab-ipilimumab

Al follow-up minimo di 10 anni, la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 71,9 mesi con nivolumab più ipilimumab (IC al 95% 38,2-114,4) – la mediana di OS più estesa riportata da uno studio di fase 3 nel melanoma avanzato – 36,9 mesi con il solo nivolumab (IC al 95% 28,2-58,7) e 19,9 mesi con il solo ipilimumab (IC al 95% 16,8-24,6). Questi dati sono stati presentati al congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona, e pubblicati contemporaneamente sul *New England Journal of Medicine*.

Tra tutti i pazienti randomizzati nello studio, il 64% che ha ricevuto la combinazione, il 50% trattato con nivolumab e il 33% trattato con ipilimumab non avevano ricevuto una successiva terapia sistemica al follow-up di 10 anni.

«Questi dati continuano a dimostrare un beneficio clinico significativo e duraturo di nivolumab in associazione a ipilimumab, con curve di sopravvivenza che rimangono consistenti per parecchi anni», ha dichiarato **James Larkin**, Consultant Medical Oncologist del Royal Marsden Hospital di Londra. «In particolare, il 43% dei pazienti trattati con nivolumab e ipilimumab è vivo a 10 anni e per molti pazienti non è stata necessaria una successiva terapia».



Sopravvivenza melanoma-specifica a 10 anni di oltre il 50% con la combinazione

Inoltre, al follow-up a 10 anni, la combinazione nivolumab più ipilimumab ha mostrato tassi di sopravvivenza specifica per il melanoma (MSS) del 52% (la mediana non è stata raggiunta) rispetto al 44% (mediana di 49,4 mesi) e del 23% (mediana di 21,9 mesi) nei pazienti trattati con il solo nivolumab o con il solo ipilimumab, rispettivamente.

«Solo 10 anni fa, una diagnosi di melanoma avanzato significava una probabilità di vita di pochi mesi. La duplice combinazione immunoterapica di nivolumab e ipilimumab ha cambiato radicalmente la prospettiva per molti pazienti», ha dichiarato in una nota **Dana Walker**, vice president, global program lead, melanoma and gastrointestinal and genitourinary cancers di Bristol Myers Squibb (BMS). «Il nostro obiettivo era – ed è tuttora – ridefinire le aspettative di sopravvivenza dei pazienti con il melanoma; questi dati dimostrano il nostro impegno nei confronti di questo traguardo e continuano a renderci fiduciosi».

Beneficio anche nei sottogruppi di pazienti clinicamente rilevanti

Il beneficio clinico duraturo e sostenuto è stato osservato con nivolumab e ipilimumab o con il solo nivolumab anche nei sottogruppi di pazienti rilevanti, tra cui quelli con mutazioni del gene BRAF e quelli con tumori *wild-type*. Nei pazienti con tumori con mutazioni di BRAF, il tasso di OS a 10 anni è risultato del 52% (IC al 95% 42-62) nei pazienti trattati con nivolumab più ipilimumab, 37% (CI 95%: 27-46) con il solo nivolumab, e 25% (IC al 95% 17-34) con il solo ipilimumab. Nei pazienti con tumori con il gene BRAF *wild-type*, il tasso di OS a 10 anni è risultato del 39% (IC al 95% 32-46) nei pazienti che hanno ricevuto nivolumab più ipilimumab, 37% (CI 95%: 31-44) con il solo nivolumab e 17% (IC al 95% 12-23) con il solo ipilimumab.

Al follow-up a 10 anni, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato maggiore nei due gruppi trattati con nivolumab, in associazione a ipilimumab o da solo, e pari al 58,3% e 44,9%, rispettivamente, mentre nel gruppo trattato con il solo ipilimumab è risultato pari al 19%. La mediana della durata della risposta (DoR) non è stata raggiunta in coloro che hanno ricevuto nivolumab e ipilimumab, mentre è risultata di 103,2 mesi nei pazienti trattati con nivolumab e 19,2 mesi in quelli trattati con ipilimumab.

Il profilo di sicurezza della combinazione nivolumab più ipilimumab è risultato coerente con i dati precedenti, senza che siano stati rilevati nuovi segnali di sicurezza, né decessi legati al trattamento dopo le tre analisi precedenti. Eventi avversi di grado 3/4 correlati al trattamento sono stati riportati nel 62,6% dei pazienti nel gruppo trattato con la combinazione, 24,6% di quelli del gruppo nivolumab e 29,6% di quelli del gruppo ipilimumab.

Lo studio CheckMate 067

Lo studio CheckMate 067 è un trial di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, volto a valutare la combinazione di nivolumab più ipilimumab oppure nivolumab in monoterapia rispetto a ipilimumab in monoterapia in 945 pazienti con melanoma avanzato non precedentemente trattati.

I pazienti nel gruppo della combinazione (314) sono stati trattati con nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane (Q3W) per quattro dosi, seguite da nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane (Q2W); i pazienti del gruppo nivolumab in monoterapia (316) hanno ricevuto nivolumab 3 mg/kg Q2W più un placebo, mentre i pazienti del gruppo ipilimumab in monoterapia (315) sono stati trattati con ipilimumab 3 mg/kg Q3W per quattro dosi più un placebo. Tutti i pazienti sono stati trattati fino a progressione o al manifestarsi di una tossicità inaccettabile.

I due endpoint primari dello studio erano l'OS e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), mentre gli endpoint secondari comprendevano l'ORR, valutazioni descrittive dell'efficacia e la sicurezza.

Il melanoma

Il melanoma è una forma di tumore della pelle caratterizzata da una crescita incontrollata delle cellule che producono la melanina (melanociti) localizzate nella pelle. Il melanoma metastatico è la forma più letale della malattia.

L'incidenza del melanoma è aumentata costantemente negli ultimi 30 anni. Globalmente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che, entro il 2035, l'incidenza del melanoma raggiungerà quota 424.102, con 94.308 decessi correlati.

Solo negli Stati Uniti sono stimate, nel 2024, 100.640 nuove diagnosi di melanoma e circa 8290 morti correlate alla malattia. Il melanoma è nella maggior parte dei casi curabile quando trattato negli stadi iniziali; tuttavia, le percentuali di sopravvivenza diminuiscono in caso di progressione della malattia.

Bibliografia

J. Larkin, et al. 10-y survival outcomes from the phase 3 CheckMate 067 trial of nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. ESMO 2024; abstract LBA43. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)

J. Wolchok, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab *New Engl J Med*. 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2407417. [Leggi](#)



Melanoma: immunoterapico locale di ricerca italiana uccide il tumore e 'recluta' cellule immunitarie per contrastare metastasi e recidive

Da melanoma grande quanto una pallina di ping pong a minuscola biglia in soli 45 giorni. È straordinariamente rapido l'effetto che quattro iniezioni locali del farmaco immunoterapico Daromun possono avere su un melanoma localmente avanzato, resecabile. In alcuni casi il tumore sparisce completamente e, grazie al reclutamento di cellule immunitarie CD8+, a soccombere sono anche le metastasi distanti, con un effetto importante nella prevenzione delle recidive. A descrivere il meccanismo di azione di Daromun è un'analisi preliminare condotta nell'ambito dello studio di fase 3 **PIVOTAL**, presentata da **Paolo Ascierto**, presidente della Fondazione Melanoma e direttore dell'Unità di Oncologia del Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione 'G. Pascale' di Napoli, in occasione del meeting annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona.

«I risultati del nostro lavoro suggeriscono che il farmaco iniettabile Daromun scatena una risposta antitumorale imponente e immediata sia localmente, riducendo o addirittura facendo scomparire il tumore, sia a livello sistemico, colpendo le cellule tumorali distanti che possono essere causa di metastasi e recidive», ha spiegato Ascierto. «Grazie a questo trattamento neoadiuvante, cioè somministrato prima dell'intervento chirurgico di rimozione del melanoma, la massa tumorale va in necrosi rapidamente e, allo stesso tempo, si ha un aumento dei

linfociti CD8+». Lo studio mostra che il farmaco immunoterapico iniettabile ha effetti evidenti sulla riduzione della massa tumorale già dopo una settimana dalla prima iniezione.

Combinazione di due citochine

Daromun (sviluppato dall'azienda italo-svizzera Philogen) è una combinazione di due citochine, l'interleuchina 2 (IL-2) e il fattore di necrosi tumorale (TNF), in grado, se somministrate insieme, di innescare localmente una risposta immunitaria che ha anche effetti a distanza.

Lo studio **PIVOTAL**, coordinato dall'ospedale universitario Schleswig-Holstein di Kiel, in Germania, aveva già dimostrato che la somministrazione del farmaco immunoterapico prima dell'intervento chirurgico riduce del 41% il rischio di recidiva o morte e del 40% la comparsa di metastasi a distanza. «Il farmaco Daromun ha dimostrato la sua efficacia sia nei pazienti che non avevano ricevuto prima alcuna terapia, ma anche in coloro che sono stati precedentemente trattati con l'immunoterapia», ha sottolineato Ascierto. Questo significa che grazie al farmaco è possibile offrire un'ulteriore opportunità terapeutica ai pazienti con melanoma localmente avanzato.

«Attualmente sono in corso ulteriori analisi che puntano a individuare possibili biomarcatori in grado di indicare quali

sono i pazienti che rispondono di più al trattamento, in modo da selezionare coloro che potranno beneficiarne maggiormente», ha concluso Ascierto.

Bibliografia

Preliminary biomarker analysis in the phase III PIVOTAL study: Evidence for the mechanism of action of daromun in melanoma. P.A. Ascierto, et al. ESMO 2024; abstract 1093P. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): S712-S748. 10.1016/annonc/annonc1597.

[Leggi](#)





Prof. Paolo Ascierto

Melanoma, benefici di pembrolizumab confermati a lungo termine sia in adiuvante sia in fase avanzata

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Mario Mandalà

Melanoma resecato, con pembrolizumab adiuvante riduzione del rischio di recidiva confermata a 7 anni

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott.ssa Francesca Bruder

Melanoma, quali novità sulle cure dal congresso ESMO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**

POLMONE

Tumore del polmone avanzato EGFR-mutato: conferme per amivantamab dagli studi MARIPOSA e MARIPOSA-2

Tumore al polmone ALK-positivo resecato, beneficio di alectinib indipendente dal tipo di fusione EML4-ALK

 **Intervista** Prof.ssa Sara Pilotto

Tumore del polmone avanzato EGFR-mutato: conferme per amivantamab dagli studi **MARIPOSA** e **MARIPOSA-2**

Presentati alla World Conference on Lung Cancer (WCLC), a San Diego, e al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona i nuovi risultati degli studi **MARIPOSA** e **MARIPOSA-2** su amivantamab, anticorpo bispecifico completamente umano, per il trattamento di pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule con mutazioni comuni del gene EGFR, cioè una delezione dell'esone 19 (ex-19del) o la mutazione L858R, in stadio avanzato.

Amivantamab

Amivantamab, un farmaco *first-in-class*, è stato sviluppato da Johnson & Johnson in modo da riconoscere dei recettori mutati del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) e della transizione mesenchima-epidermide (MET). Il tumore del polmone non a piccole cellule è la più frequente forma di tumore del polmone e riguarda circa l'85% delle neoplasie polmonari di nuova diagnosi. Tra queste, nella popolazione europea il 14% è legata a una mutazione del gene EGFR.

Ad agosto 2024, il farmaco ha ricevuto l'approvazione europea per il trattamento in associazione a chemioterapia di pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule EGFR-mutato, con ex19del o la mutazione L858R, in stadio avanzato, dopo un fallimento precedente di una terapia a base di un inibitore tirosin chinasi (TKI) dell'EGFR. L'approvazione si è basata sui dati dello studio MARIPOSA-2.

Lo studio MARIPOSA

I risultati dello studio di fase 3 MARIPOSA presentati al WCLC 2024 hanno mostrato un importante miglioramento della sopravvivenza globale (OS), endpoint secondario chiave di questo studio, con il trattamento in prima linea con amivantamab in combinazione con lazertinib rispetto a quello con osimertinib in monoterapia.

In particolare, dopo 3 anni di follow-up il 61% dei pazienti trattati con amivantamab più lazertinib era ancora vivo rispetto al 53% di quelli trattati con osimertinib, con una riduzione del rischio di decesso pari al 23% per i pazienti trattati con la combinazione. L'efficacia clinica primaria è stata invece determinata come sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR). I risultati hanno mostrato un miglioramento anche nel controllo della malattia a livello del sistema nervoso centrale.

A 3 anni di follow-up, il tasso di PFS intracranica osservata dopo il trattamento con amivantamab più lazertinib è risultato più che raddoppiato rispetto alla monoterapia di osimertinib: 38% contro 18%. Inoltre, dopo 3 anni un maggior numero di pazienti trattati con la combinazione non ha richiesto un trattamento successivo rispetto ai pazienti trattati con osimertinib: 45% contro 32%. Nei casi in cui è stato necessario un trattamento successivo, il tasso di PFS è risultato del 57% per la combinazione a base di amivantamab contro 49% per osimertinib.



«I recenti aggiornamenti dallo studio MARIPOSA confermano un ulteriore progresso nei benefici del trattamento di prima linea, *chemo-free*, per i pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule con mutazioni comuni del gene EGFR. La combinazione innovativa di amivantamab e lazertinib, un inibitore tirosin-chinasico di nuova generazione con un'elevata capacità di penetrare il sistema nervoso centrale, rappresenta una vera svolta terapeutica grazie al suo duplice meccanismo d'azione», ha affermato **Antonio Passaro**, oncologo medico della Divisione di Oncologia Toracica dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano.

«Rispetto al trattamento standard con osimertinib in monoterapia, la combinazione di amivantamab e lazertinib ha dimostrato un miglioramento sostanziale e a lungo termine come terapia di prima linea».

Lo studio MARIPOSA-2

I nuovi dati dello studio di fase 3 MARIPOSA-2 presentati a Bar-

cellona hanno mostrato i benefici clinici del trattamento con amivantamab in associazione alla chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule EGFR-mutato, con delezione ex19del o mutazione L858R, dopo un fallimento precedente di una terapia a base di un TKI dell'EGFR.

A un follow-up mediano di 18,1 mesi, il 50% dei pazienti trattati con amivantamab più chemioterapia era ancora vivo, rispetto al 40% di quelli trattati con la sola chemioterapia (OS mediana pari a 17,7 mesi contro 15,3 mesi). L'associazione dei due trattamenti ha mostrato significativi miglioramenti anche nel tasso di interruzione del trattamento, con un numero di pazienti ancora in terapia dopo 18 mesi quasi cinque volte superiore rispetto a quello osservato con la sola chemioterapia: 22% contro 4%.

Inoltre, i pazienti trattati con amivantamab e chemioterapia hanno mostrato una riduzione del 27% del rischio di una progressione sintomatica della malattia rispetto a quelli trattati



Dott. Antonio Passaro

Tumore del polmone EGFR-mutato, amivantamab più lazertinib in prima linea superiori allo standard

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott. Antonio Passaro

Tumore del polmone EGFR-mutato, benefici confermati per amivantamab più chemio post-progressione

 **GUARDA IL VIDEO**

con la sola chemio (tempo mediano alla progressione sintomatica pari a 16 mesi contro 11,8 mesi). Il tempo al trattamento successivo è stato significativamente maggiore nel caso della terapia con amivantamab (12,2 mesi contro 6,6 mesi), con una conseguente riduzione del 36% rischio di una seconda progressione della malattia o di morte per i pazienti assegnati alla combinazione.

«Negli ultimi dieci anni, il trattamento del tumore al polmone ha fatto grandi passi avanti, ma nonostante i significativi progressi terapeutici, il fenomeno delle resistenze ai trattamenti biologici rimane una questione critica per i pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule con mutazioni di EGFR, che richiede ancora lo sviluppo di terapie innovative», ha spiegato Passaro, che è il *Principal Investigator* dello studio MARIPOSA-2.

«La recente aggiunta di amivantamab alla chemioterapia a base di platino ha aperto nuove prospettive per quei pazienti che hanno visto la loro malattia progredire nonostante l'uso di osimertinib, il trattamento standard finora utilizzato in prima linea. In questi pazienti, questa combinazione terapeutica di amivantamab in associazione alla chemioterapia a base di platino, recentemente approvata dall'Agenzia europea per i medicinali, offre il nuovo punto di riferimento in termini di tasso di risposta globale e riduzione del rischio di progressione o morte. Inoltre, è stato dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza senza progressione della malattia a livello cerebrale».

Bibliografia

S. Popat, et al. Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer after disease progression on osimertinib: Second interim overall survival from MARIPOSA-2. ESMO 2024; abstract LBA54. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)



Tumore al polmone ALK-positivo resecato, beneficio di alectinib indipendente dal tipo di fusione EML4-ALK

Il beneficio di sopravvivenza libera da malattia (DFS) offerto dall'inibitore di ALK alectinib rispetto alla chemioterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK-positivo (ALK+), resecato, è indipendente dal tipo di fusione EML4-ALK presente nel tumore. Lo rivelano nuovi dati dello studio di fase 3 **ALINA** presentati al recente congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), a Barcellona.

Inoltre, nei pazienti trattati con alectinib si sono osservate DFS comparabili indipendentemente dal tipo di fusione EML4-ALK.

Tra i 193 pazienti della popolazione in cui si sono potuti valutare i biomarcatori, si sono registrati 13 eventi di DFS nel braccio trattato con alectinib e 41 nel braccio assegnato alla chemioterapia.

Per quanto riguarda altre alterazioni genetiche, nei pazienti trattati con alectinib si è osservata una tendenza al miglioramento della DFS in quelli con TP53 *wild type* rispetto a quelli con TP53 mutato (tendenza che non si è vista nel braccio della chemioterapia); inoltre, nel braccio alectinib non è stata osservata alcuna correlazione tra la DFS e la presenza di alterazioni di CDKN2A, CDKN2B o MTAP.

Alterazioni genetiche nel tumore del polmone ALK+

Tra i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule, circa il 4-5% presenta riarrangiamenti del gene ALK, consistenti in fusioni con altri geni. Il partner di ALK più comune in

queste fusioni è proprio il gene EML4 e le varianti più comuni della fusione EML4-ALK sono la V1 (43% dei casi), la V2 (6% dei casi) e la V3 (40%). Le varianti della fusione EML4-ALK potrebbero influire sull'efficacia degli ALK-inibitori.

Le mutazioni di TP53 sono, invece, le alterazioni genetiche più comuni nel tumore del polmone non a piccole cellule ALK+ e rappresentano un fattore prognostico sfavorevole nella malattia metastatica. Anche altre alterazioni comuni, come le mutazioni di CDKN2A/B, sono associate a una prognosi sfavorevole.

Alectinib approvato nell'Unione europea come terapia adiuvante

Nel caso del tumore al polmone carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK-positivo in stadio iniziale, la chirurgia non sempre è pienamente risolutiva, in quanto persiste un alto rischio di recidiva, che può suscitare nei pazienti forti preoccupazioni per il proprio futuro.

All'inizio della scorsa estate, la Commissione europea ha approvato alectinib in monoterapia come trattamento adiuvante dopo la resezione del tumore in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) ad alto rischio di recidiva (in stadio da IB [≥4 cm] a IIIA, secondo il sistema di stadiazione della Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer - UICC/AJCC, 7^a edizione).

Lo studio ALINA

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata supportata proprio dai dati dello studio di fase 3 ALINA, un trial multicentrico internazionale, randomizzato, con controllo attivo e in aperto, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento adiuvante con alectinib rispetto alla chemioterapia a base di platino nei pazienti sopra descritti. ALINA è il primo e unico studio randomizzato di fase 3 su un ALK-inibitore utilizzato in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK+, in stadio IB-III A resecato.

Il trial aveva incluso 257 pazienti, assegnati al trattamento con alectinib oppure la chemioterapia dopo l'intervento chirurgico.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla DFS e analisi precedenti del trial hanno dimostrato che alectinib riduce il rischio di recidiva della malattia o decesso del 76% (HR 0,24; IC al 95% 0,13-0,43; P < 0,0001) rispetto alla chemioterapia a base di platino nei pazienti sopra indicati.

L'analisi sui marcatori presentata all'ESMO

ALINA è anche il primo studio sul carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK+ resecato per il quale vengono presentate analisi esplorative sui biomarcatori.

In particolare, l'analisi esplorativa presentata al congresso europeo aveva l'obiettivo di valutare i livelli di alcuni biomarcatori da campioni di tessuto prelevati al basale e da campioni abbinati di pazienti recidivanti del braccio di trattamento alectinib.

La popolazione valutabile in base ai biomarcatori (BEP) era una sottopopolazione della popolazione *Intention-To-Treat* (ITT) dello studio ALINA, comprendente quei pazienti che avevano un tessuto tumorale basale sufficiente per l'analisi e un risultato valido al test FoundationOne®CDx. Sono stati esclusi dall'analisi



i pazienti cinesi che erano stati reclutati nel trial ALINA in quanto non erano disponibili campioni di tessuto utili allo scopo.

Fusioni EML4-ALK nell'81% dei pazienti

Complessivamente, 157 pazienti della BEP (l'81%) presentavano fusioni EML4-ALK e le varianti più comuni di tale fusione sono risultate la V1 (37%) e la V3 (33%).

I geni più comunemente alterati sono risultati CDKN2A, CDKN2B, TP53 e MTAP, con alterazioni di CDKN2A, CDKN2B e MTAP frequentemente concomitanti sul cromosoma 9 in singoli tumori.

Risultati in linea con quelli dello studio ALEX

I risultati dell'analisi dei biomarcatori di ALINA concordano ampiamente con quelli osservati nello studio di fase 3 ALEX, in cui si è confrontato alectinib con crizotinib in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule ALK+ avanzato, non trattato in precedenza (*J Thorac Oncol.* 2019;14:1233-1243).

Tuttavia, va osservato che le mutazioni di TP53 erano meno diffuse nella popolazione di pazienti con malattia in stadio iniziale dello studio ALINA (24%) rispetto a quelli con malattia metastatica dello studio ALEX (41%).

Per il futuro, i ricercatori intendono effettuare anche analisi sul DNA tumorale circolante (ctDNA) sui pazienti dello studio ALINA.

Nicola Casella

Bibliografia

B.J. Solomon, et al. ALINA: Exploratory biomarker analyses in patients (pts) with resected ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo). ESMO 2024; abstract 1206MO. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S775-S793. [10.1016/annonc/annonc1600](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1600). [Leggi](#)





Prof.ssa Sara Pilotto
Neoplasie toraciche, quali novità per le terapie dal congresso ESMO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**

VARIE

Cachessia, l'anti-GDF-15 ponegromab efficace nel contrastare il deperimento nei pazienti oncologici

Aumenta la sopravvivenza a lungo termine grazie all'immunoterapia in un numero sempre maggiore di tumori

Sarcoma dei tessuti molli, studio EREMISS: regorafenib rallenta la progressione di malattia

Tumori solidi, primi dati positivi da nuove molecole mirate contro bersagli terapeutici promettenti

Tumori solidi avanzati, promette bene DS-9606, nuovo ADC di Daiichi Sankyo

Tumori, in Italia 14 mesi per accedere ai farmaci innovativi. AIOM: «abolire i prontuari regionali»

Tumori neuroendocrini avanzati, i risultati finali dello studio di fase 3 CABINET confermano efficacia di cabozantinib

La storia della ricerca e della cura del cancro in Europa raccontata nel sito Oncopedia

 **Intervista** Prof.ssa Laura Locati

 **Pillola** Dott. Giuseppe Lombardi

Cachessia, l'anti-GDF-15 ponegromab efficace nel contrastare il deperimento nei pazienti oncologici

In pazienti oncologici affetti da cachessia e con livelli elevati della citochina GDF-15, il trattamento con l'inibitore di GDF-15 ponegromab sembra in grado di produrre un incremento ponderale significativo e altri miglioramenti rispetto al placebo. Lo evidenziano i risultati dello studio di fase 2 **PROACC-1**, presentati al recente congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), svoltosi a Barcellona, e pubblicati contemporaneamente sul *New England Journal of Medicine*.

A 12 settimane, il trattamento con la dose più alta di ponegromab ha determinato un aumento di peso corporeo mediano di 3 kg (intervallo di credibilità [ICr] al 95% 1,43-4,60) rispetto al placebo, ha riferito **Jeffrey Crawford**, del Duke University Medical Center di Durham, in North Carolina, durante la sua presentazione dei dati.

Inoltre, l'aumento ponderale mediano con la dose più alta di ponegromab ha superato di 5 punti percentuali quanto ottenuto con il placebo, «il che non è solo statisticamente significativo, ma penso sia clinicamente rilevante per i nostri pazienti», ha dichiarato Crawford.

Ai miglioramenti in termini di peso raggiunti con ponegromab alla dose di 400 mg si sono aggiunti l'aumento dell'appetito e il miglioramento dei sintomi della cachessia, dell'attività fisica e della massa muscolare corporea.

«Questo studio, contribuisce a definire il ruolo di GDF-15 come *driver* primario nella cachessia e come importante bersaglio terapeutico in quest'area nella quale persistono bisogni medici non soddisfatti per i nostri pazienti», ha sottolineato Crawford.

La cachessia e ponegromab

La cachessia è uno stato di deperimento fisico e di malnutrizione associato a malattie croniche ed è comune nei pazienti



oncologici. È caratterizzata da perdita di peso, riduzione progressiva della massa muscolare, affaticamento e mancanza di appetito, ed è associata a un aumento del rischio di morte. Attualmente, non ci sono farmaci approvati per questa condizione negli Stati Uniti o in Europa.

La citochina GDF-15 è una citochina la cui sintesi è indotta dallo stress ed è coinvolta nella patogenesi della cachessia, ha spiegato Crawford.

Ponsegromab è un anticorpo monoclonale umanizzato altamente selettivo nel legarsi alla citochina GDF-15 circolante e in grado di inibire in modo potente l'interazione con il suo recettore (GFRAL). In un piccolo studio di fase 1b, in aperto, che ha coinvolto 10 pazienti con cachessia da tumore che presentavano elevati livelli di GDF-15 circolante, il trattamento con ponsegromab, che è il capostipite della classe degli inibitori di GDF-15, è risultato associato a un aumento del peso corporeo, dell'appetito e della capacità di praticare attività fisica, oltre che alla soppressione dei livelli sierici di GDF-15, con una bassa frequenza di eventi avversi.

Lo studio PROACC-1

Lo studio PROACC-1 [NCT05546476] è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, che ha arruolato pazienti con cachessia da cancro e livelli sierici elevati di GDF-15 (≥ 1500 pg/ml).

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1:1:1 al trattamento con ponsegromab alla dose di 100 mg 200 mg o 400 mg, oppure un placebo, somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane, per un totale di tre dosi.

L'endpoint primario dello studio era l'aumento ponderale alla dodicesima settimana dall'inizio del trattamento, mentre gli endpoint secondari includevano la variazione dell'appetito

e dei sintomi correlati alla cachessia, oltre alla valutazione dell'attività fisica e della sicurezza.

Studio su 187 pazienti

Complessivamente sono stati randomizzati 187 pazienti (età mediana: 67 anni, di cui il 63% uomini), arruolati in 74 centri in 11 Paesi. Tra i partecipanti, il 40% aveva un tumore al polmone non a piccole cellule, il 32% un tumore al pancreas e il 29% un tumore al colon-retto, e la maggior parte di essi aveva una malattia in stadio avanzato (III o IV).

Al basale, i partecipanti avevano un peso corporeo mediano di 54,8 kg e quasi la metà aveva perso il 10% o più del proprio peso nei 6 mesi precedenti lo screening.

Il tempo mediano trascorso dalla diagnosi di tumore alla randomizzazione era di circa un anno. Al momento della randomizzazione, quasi il 90% dei pazienti era in trattamento con terapie antitumorali sistemiche e il 36% stava effettuando la chemioterapia a base di platino. La percentuale di pazienti in terapia con cure palliative era simile nei gruppi di studio.

Ponsegromab superiore al placebo con tutti i dosaggi testati

Tutte le dosi di ponsegromab hanno prodotto miglioramenti significativi del peso corporeo rispetto al placebo: +1,33 kg [ICr al 95% 0,36-2,56] alla dose di 100 mg, +2,08 kg [ICr al 95% 0,87-3,39] alla dose di 200 mg e + 3 kg [ICr al 95% 1,43-4,60] con la dose pari a 400 mg.

L'effetto di ponsegromab 400 mg sul peso corporeo è risultato coerente, e superiore a quello osservato con il placebo, in tutti i sottogruppi chiave di pazienti, indipendentemente dal tipo di tumore, dal BMI, dai livelli sierici di GDF-15, dall'esposizione al platino e dall'infiammazione sistemica

al basale, valutata mediante il rapporto PCR/albumina o il Glasgow Prognostic Score modificato.

Oltre all'aumento di peso, alla dose di 400 mg sono stati osservati anche altri benefici (indicati come differenze significative rispetto al placebo): un aumento significativo dell'appetito, della performance fisica, misurata con le scale FAACT-ACS (Functional Assessment of Anorexia Cachexia Treatment-Anorexia Cachexia Subscale) e FAACT-5IASS (5-Item Anorexia Symptom Scale) e della massa muscolare lombare misurata mediante tomografia rispetto al placebo. Inoltre, è stato osservato un aumento medio giornaliero dell'attività fisica non sedentaria di 50 minuti (IC al 95% CI 3-97) nel sottogruppo in grado di indossare gli strumenti necessari alla misurazione.

Sicurezza

L'incidenza degli eventi avversi complessivamente non è risultata molto diversa nei gruppi ed è risultata compresa fra il 67% e 74% con ponesgromab rispetto all'80% con placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea, progressione del tumore, anemia, ipopotassiemia, nausea, vomito e ipertensione. Nei pazienti trattati con il placebo sono stati riportati tassi più elevati di diarrea, nausea e vomito.

Eventi avversi correlati al trattamento hanno avuto un'incidenza compresa fra il 4,3% e il 10,9% nei pazienti trattati con ponesgromab e dell'8,9% in quelli trattati con il placebo. La maggior parte di questi eventi è risultata di grado lieve o moderato.

Sviluppi futuri

Per quanto riguarda lo sviluppo futuro di ponesgromab, a chi gli ha chiesto durante la discussione se il farmaco sarà ulteriormente valutato in uno studio di fase 3, misurando anche gli outcome di sopravvivenza, Crawford ha risposto che questa possibilità è al momento oggetto di discussione.

«Abbiamo identificato GDF-15 come un bersaglio molto importante nella cachessia e credo che forse sia il primo a mostrare una risposta al trattamento correlandosi non solo con il peso, ma anche con i *patient reported outcomes*, con l'attività fisica e con la massa muscolare», ha detto l'autore.

«La questione ora è come sviluppare ulteriormente questo aspetto» ... «La cachessia è una malattia che va da uno stadio iniziale a una forma molto avanzata terminale. Idealmente, dovremmo avere una serie di studi, alcuni dei quali dovrebbero confermare in un contesto di fase 3 ciò che abbiamo dimostrato nella fase 2... e in un altro ambito dovremmo percorrere auspicabilmente un'altra strada per dimostrare se c'è un beneficio o meno di sopravvivenza», ha detto Crawford.

Silvana Giarretto

Bibliografia

J. Crawford, et al. Efficacy and safety of ponesgromab, a first-in-class, monoclonal antibody inhibitor of growth differentiation factor 15, in patients with cancer cachexia: A randomized, placebo-controlled, phase II study. ESMO 2024; abstract LBA82. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623.

[Leggi](#)

J.D. Crawford, et al. Ponesgromab for the treatment of cancer cachexia. *N Engl J Med* 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2409515.

[Leggi](#)



Aumenta la sopravvivenza a lungo termine grazie all'immunoterapia in un numero sempre maggiore di tumori

Nei pazienti affetti da melanoma avanzato, l'immunoterapia migliora la sopravvivenza a lungo termine, come dimostrato dai risultati aggiornati, con un follow-up arrivato ormai a 10 anni, di due ampi studi internazionali, il **KEYNOTE-006** e il **CheckMate 067**, presentati all'ultimo congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), di Barcellona. Secondo quanto riferito dagli autori, in questi pazienti con malattia avanzata l'immunoterapia offre la possibilità di guarire coloro che rispondono a questo trattamento. Altri due studi molto importanti presentati al convegno, il **KEYNOTE-522** e il **NIA-GARA**, dimostrano la capacità dell'immunoterapia perioperatoria di prolungare la sopravvivenza nei pazienti con tumore al seno triplo negativo in fase iniziale e in quelli con tumore della vescica muscolo-invasivo.

«Il messaggio principale di tutti questi studi è che l'immunoterapia continua a mantenere la promessa e la speranza di una sopravvivenza a lungo termine per molti pazienti affetti da diverse tipologie di tumore», ha dichiarato **Alessandra Curioni-Fontecedro**, portavoce dell'ESMO e direttrice dell'oncologia dell'Ospedale di Friburgo, in Svizzera, non coinvolta negli studi sopra citati. «All'ESMO 2024 sono stati presentati molti studi in diversi tipi di tumore che dimostrano come l'immunoterapia possa funzionare per lungo tempo».

Lo studio CheckMate 067

Lo studio CheckMate 067 (NCT01844505) è un trial di fase 3 in cui si è valutata la combinazione dell'anti PD-1 nivolumab e l'anti CTLA-4 ipilimumab contro ognuno dei due agenti in monoterapia in quasi 1000 pazienti con melanoma avanzato non trattati in precedenza. I risultati aggiornati presentati a Barcellona mostrano che la combinazione nivolumab-ipilimumab continua a mantenere un beneficio di sopravvivenza a lungo termine in questi pazienti con melanoma avanzato. Dopo un follow-up di almeno 10 anni, la sopravvivenza globale (OS) mediana osservata con la combinazione è stata di 71,9 mesi (circa 6 anni) e pochissimi dei pazienti che avevano mostrato una buona risposta iniziale con l'anti-PD-1, senza andare in progressione per almeno 3 anni, risultavano morti a causa del melanoma a 10 anni (tasso di sopravvivenza specifica per melanoma a 10 anni del 96%).

I risultati dello studio, che sono stati pubblicati contemporaneamente sul *New England Journal of Medicine*, «confermano il potenziale di cura con l'immunoterapia nei pazienti con melanoma avanzato», ha dichiarato **Marco Donia**, del Copenhagen University Hospital Herlev, altro esperto non coinvolto nello studio. «Per i pazienti che dopo i 3 anni non mostrano progressione della malattia, questi risultati a lungo termine stanno ad indicare che la maggior parte di loro non va mai in progressione. In questo gruppo di pazienti la sopravvivenza specifica per il melanoma è molto alta».



Lo studio KEYNOTE-006

L'efficacia a lungo termine dell'immunoterapia è confermata anche dai risultati dello studio di fase 3 KEYNOTE-006 (NCT01866319), anche in questo caso aggiornati con un follow-up a 10 anni. In questo studio si è confrontato l'anti-PD-1 pembrolizumab in monoterapia con ipilimumab in monoterapia in pazienti con melanoma in stadio III o IV non resecabile, dimostrando la superiorità del primo farmaco immunoterapico rispetto al secondo, con tassi di OS a 10 anni rispettivamente del 34% contro 23,6%.

Secondo gli autori dello studio, questi risultati confermano che pembrolizumab fornisce un beneficio di sopravvivenza a lungo termine per i pazienti con melanoma avanzato e supportano il suo ruolo come standard di cura in questo setting.

È importante notare che il beneficio di sopravvivenza a lungo termine dell'immunoterapia si riscontra anche nella pratica clinica di routine, al di fuori degli studi clinici», ha sottolineato Donia. «L'immunoterapia ha trasformato il melanoma avanzato da malattia che in precedenza era letale, con una sopravvivenza mediana inferiore a un anno, a quello che vediamo oggi, con la metà dei pazienti che sopravvive per molti anni».

Secondo l'esperto, ciò solleva anche questioni pratiche su come seguire al meglio questi pazienti, tra cui la necessità o meno di eseguire controlli nel lungo termine. «Inoltre, questi risultati a lungo termine forniscono evidenze sul diritto all'oblio di questi ex pazienti oncologici che non hanno avuto recidive dopo 5 anni dalla fine del trattamento, affinché non subiscano discriminazioni rispetto alla popolazione generale quando chiedono un prestito».

Lo studio KEYNOTE-522

I miglioramenti significativi della sopravvivenza sono stati osservati anche in pazienti affetti da carcinoma mammario triplo negativo in fase iniziale trattati con l'immunoterapia, nello studio KEYNOTE-522 (NCT03036488), un trial di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, disegnato per valutare l'efficacia di pembrolizumab perioperatorio, somministrato cioè in aggiunta alla chemioterapia neoadiuvante prima dell'intervento e successivamente anche come trattamento adiuvante, in questa popolazione di pazienti.

Il tumore al seno triplo negativo è particolarmente difficile da trattare, perché non presenta né i recettori per gli estrogeni o il progesterone né livelli elevati di HER2, quindi non risponde ai trattamenti comunemente utilizzati, diretti contro questi bersagli.

I risultati dello studio KEYNOTE-522, anch'essi pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*, hanno mostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo dell'OS nel braccio trattato con pembrolizumab perioperatorio. In questi pazienti, il tasso di OS a 5 anni è risultato quasi dell'87%, contro 81% nel braccio di controllo, trattato con la sola chemioterapia neoadiuvante.

«Questo studio dimostra i miglioramenti ottenuti con l'immunoterapia nei pazienti che presentano il sottotipo più aggressivo di tumore al seno, ai quali in precedenza potevamo offrire solo la chemioterapia», ha affermato Curioni-Fontecedro. «Pensavamo che il tumore al seno potesse non essere sensibile alla sola immunoterapia, ma si è visto che somministrarla in combinazione con la chemioterapia prima dell'intervento chirurgico, e poi da sola come trattamento adiuvante, migliora la sopravvivenza globale in molti pazienti. Questo risultato suggerisce che la combinazione di trattamenti possa portare a una sensibilizzazione del tumore della mammella triplo negativo all'immunoterapia».

Lo studio NIAGARA

Infine, l'immunoterapia perioperatoria, in aggiunta alle chemio neoadiuvante, ha dimostrato di produrre un miglioramento dell'OS rispetto alla sola chemio neoadiuvante anche in un trial su pazienti con tumore della vescica muscolo-invasivo, lo studio di fase 3 NIAGARA (NCT03732677), pubblicato anche questo sul *New England Journal of Medicine* in concomitanza con la presentazione all'ESMO. In questo studio, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con l'immunoterapico durvalumab più la chemioterapia prima della cistectomia radicale, seguita da un trattamento adiuvante con durvalumab, oppure alla sola chemioterapia prima dell'intervento.

L'aggiunta di durvalumab perioperatorio alla chemioterapia neoadiuvante ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante sia della sopravvivenza libera da eventi (EFS) e dell'OS rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante nella popolazione studiata, con una riduzione del rischio di eventi e del rischio di morte rispettivamente del 32% (HR 0,68; IC al 95% 0,56-0,82; P < 0,001) e 25% (HR 0,75; IC al 95% 0,59-0,93; P = 0,0106). Degna di nota l'osservazione che il trattamento immunoterapico prima dell'intervento chirurgico non ha compromesso la possibilità di eseguire la cistectomia radicale, che è stata completata nell'88% dei pazienti del braccio sperimentale e nell'83% dei controlli.

Il futuro è nell'immunoterapia, ma da chiarire i meccanismi di resistenza

Guardando al futuro della ricerca sull'immunoterapia, Curioni-Fontecedro ha detto che vi sono ancora alcune domande importanti che non trovano risposta. «La prima è capire perché in alcuni pazienti i tumori si ripresentano, nonostante la risposta iniziale all'immunoterapia. Non abbiamo ancora capito in che modo si sviluppa una resistenza all'immunoterapia in alcuni pazienti. Dobbiamo capire cosa succe-

de in questi pazienti, quali sono i meccanismi di resistenza e come possiamo superarli».

L'esperta ha anche dichiarato che per affrontare efficacemente il problema della resistenza all'immunoterapia è fondamentale la collaborazione tra clinici e aziende farmaceutiche. «Fintato che il problema della resistenza sarà studiato in modo isolato, esaminando i singoli agenti immunoterapici, non sarà sufficiente. Dovremmo unire le nostre forze per migliorare la comprensione di questo fenomeno e poter offrire trattamenti migliori per il futuro», ha concluso Curioni-Fontecedro.

Silvana Giaretto

Bibliografia

J. Larkin, et al. 10-y survival outcomes from the phase 3 CheckMate 067 trial of nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. ESMO 2024; abstract LBA43. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)

J. Wolchok, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab Published September 15, 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2407417. [Leggi](#)

C. Robert, et al. Pembrolizumab vs ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase 3 KEYNOTE-006 study. ESMO 2024; abstract LBA44. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)

P. Schmid, et al. Neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for high-risk early-stage TNBC: Overall survival results from the phase III KEYNOTE-522 study. ESMO 2024; abstract LBA4. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)

P. Schmid, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *New Engl J Med*. 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2409932. [Leggi](#)

T.B. Powles, et al. A randomized phase III trial of neoadjuvant durvalumab plus chemotherapy followed by radical cystectomy and adjuvant durvalumab in muscle-invasive bladder cancer (NIAGARA). *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623. [Leggi](#)

T.B. Powles, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *New Engl J Med*. 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2408154. [Leggi](#)

Sarcoma dei tessuti molli, studio EREMIS: regorafenib rallenta la progressione di malattia

Il trattamento con l'inibitore multichinasico regorafenib risulta efficace nel rallentare la progressione della malattia in pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli localmente avanzati o metastatici. È quanto emerge dai risultati dello studio di fase 2 **EREMIS**, presentati nel corso del congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), che si è tenuto quest'anno a Barcellona.

I risultati suggeriscono che il farmaco rappresenta un'opzione terapeutica promettente per questi pazienti, anche se il tema della tollerabilità non è trascurabile.

Lo studio EREMIS

Nei pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli vi è una necessità ancora insoddisfatta di un trattamento di mantenimento efficace per mantenere la risposta alla doxorubicina somministrata in prima linea e ritardare l'inizio della terapia di seconda linea.

Lo studio EREMIS è un trial multicentrico e randomizzato di fase 2, realizzato dal French Sarcoma Group, che coinvolto 127 pazienti adulti (almeno 18 anni) con sarcoma dei tessuti molli metastatico o localmente avanzato non operabile, non adipocitico, che avevano ottenuto una risposta parziale o una stabilizzazione della malattia dopo 6 cicli della chemioterapia di prima linea a base di doxorubicina, con lesioni misurabili secondo i criteri RECIST v.1.1 e un performance status ECOG non superiore a 1.

I partecipanti, arruolati in 14 centri transalpini fra il maggio 2019 e il novembre 2022, sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1 a regorafenib (65 pazienti; braccio sperimentale) o un placebo (62 pazienti; braccio di controllo).

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS, definita come il tempo trascorso dalla randomizzazione alla prima progressione), valutata mediante revisione centralizzata in cieco secondo i criteri RECIST v.1.1, mentre erano altri endpoint la PFS valutata dal centro sperimentatore, il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sopravvivenza globale (OS), il tempo al trattamento successivo (TTN) e la sicurezza.

Centrato l'endpoint primario

Lo studio ha centrato il suo endpoint primario, in quanto la mediana della PFS è risultata significativamente superiore nel braccio regorafenib rispetto al braccio placebo: 5,6 mesi contro 3,5 mesi (HR 0,53; IC al 95% 0,36-0,78; P = 0,001).

Il beneficio di PFS si è osservato indipendentemente dal tipo di risposta alla doxorubicina (parziale o solo stabilizzazione della malattia) e dal sottotipo istologico (leiomiomasarcoma, sarcoma pleomorfo indifferenziato o altri tipi di sarcoma).

Tuttavia, non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nella mediana dell'OS tra i pazienti trattati con l'inibitore rispetto ai controlli: 27,6 mesi contro 20,5 mesi (HR 0,78; IC al 95% 0,50-1,22; P = 0,28).

Eventi avversi più comuni con regorafenib

Pe quanto riguarda la sicurezza, come atteso, gli eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati più frequenti con regorafenib, nonostante una dose iniziale di 120 mg/die. Infatti, l'incidenza di tali eventi è risultata del 60,9% nel braccio sperimentale contro 11,3% nel braccio placebo.

Nel braccio trattato con l'inibitore, gli effetti avversi di grado ≥ 3 più comuni sono stati la *fatigue* (9,4%), il rash (7,8%) e l'ipertensione arteriosa (7,8%).

Complessivamente, 18 pazienti (il 28,1%) hanno interrotto il trattamento con regorafenib a causa della tossicità.

Qualche dubbio sulla tollerabilità

«I risultati ottenuti sono promettenti e lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di un miglioramento significativo della PFS», ha commentato **Claudia Valverde**, dell'Ospedale Universitario Vall d'Hebron di Barcellona, non coinvolta nello studio.

Tuttavia, l'esperta ha avanzato qualche dubbio sulla tollerabilità del regime terapeutico utilizzato nello studio. «La percentuale elevata di pazienti che hanno interrotto regorafenib è preoccupante e mette in evidenza i problemi di tossicità associati a questo agente, anche a dosi ridotte (120 mg/die), come nello studio in questione. Sebbene i dati non siano direttamente confrontabili, vi sono alcune evidenze che l'agente chemioterapico trabectedina possa risultare meno tossico come terapia di mantenimento rispetto a regorafenib in questo contesto», ha osservato Valverde.

Necessari ulteriori dati

«Pertanto, prima che regorafenib possa essere implementato nella pratica clinica, saranno necessari ulteriori dati, in particolare per quanto riguarda il suo impatto sul tempo alla progressione della malattia dopo la terapia di seconda linea, per evitare di esporre i pazienti a una tossicità non necessaria», ha rimarcato l'esperta.

In prospettiva, ci sono ulteriori dati da ricercare in questo contesto. «Dato che i pazienti potrebbero dover essere sottoposti a terapie di mantenimento per un periodo di tempo prolungato, gli studi futuri dovranno includere dati sulla qualità della vita. Inoltre, la variabilità della risposta al trattamento evidenzia la necessità di identificare i sottogruppi di pazienti che hanno maggiori probabilità di trarre beneficio da un particolare trattamento», ha concluso Valverde.

Nicola Casella

Bibliografia

N Penel, et al. EREMISS trial: A double-blind placebo (PBO)-controlled randomised trial assessing efficacy/safety of regorafenib (REGO) as maintenance therapy after 1st line doxorubicin-based chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma (ASTS) patients (pts). ESMO 2024; abstract 1718. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S1031-S1061. 10.1016/annonc/annonc1610. [Leggi](#)

Tumori solidi, primi dati positivi da nuove molecole mirate contro bersagli terapeutici promettenti

Nonostante il crescente numero di terapie mirate approvate negli ultimi 10 anni, non tutti i tumori presentano alterazioni *actionable* e gran parte del successo dell'oncologia di precisione dipende dall'identificazione di nuovi bersagli farmacologici che possano, in ultima analisi, guidare lo sviluppo di farmaci.

All'ultimo congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), a Barcellona, sono stati presentati alcuni studi di fase iniziale che hanno descritto alcune strategie promettenti per colpire le mutazioni azionabili emergenti in diversi tumori solidi, come la delezione della metiltioadenosina fosforilasi (MTAP) e la mutazione G12D del gene KRAS, nonché le proteine CDK4 e CDK2, e che hanno riportato una buona tollerabilità e una buona attività antitumorale di nuovi farmaci mirati contro questi bersagli.

AMG193, dati incoraggianti in tumori con delezione di MTAP

In un primo studio di fase 1, presentato in uno dei simposi presidenziali, l'inibitore della proteina arginina metiltransferasi 5 (PRMT5) **AMG193**, progettato per indurre selettivamente la letalità sintetica nei tumori con delezione del gene MTAP, risparmiando le cellule normali, ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole, senza evidenze di mielosoppressione clinicamente significativa, in 167 pazienti con tumori solidi avanzati con delezione di MTAP [abstract 6040].

Circa il 15% dei tumori presenta una delezione del gene MTAP, che si trova adiacente al gene dell'inibitore delle chinasi ciclina-dipendente 2A (CDKN2A) e al cluster di geni dell'interferone (*Front Oncol.* 2023;13:1264785).

Il trattamento con AMG193 ha prodotto tassi di risposta obiettiva (ORR) dell'11,8%, 8,7% e 10,5% in pazienti affetti rispettivamente da carcinoma polmonare non a piccole cellule, adenocarcinoma duttale del pancreas e carcinoma delle vie biliari.

«I risultati di questo studio sono entusiasmanti e forniscono una prima prova della possibilità, con questo nuovo agente terapeutico, di indurre una letalità sintetica nei tumori con delezione di MTAP. In futuro, sarà interessante esplorare la combinazione di AMG193 con altri agenti e anche indagare i potenziali benefici dell'impiego di AMG193 nei tumori in stadio precoce, prima che si sviluppi la resistenza a questa via», ha commentato **Lillian Siu** del Princess Margaret Cancer Centre di Toronto, in Canada.

ASP3082, arma promettente contro la mutazione KRAS G12D

Un secondo studio di fase 1 di *dose-escalation* ha esaminato l'attività clinica di ASP3082, il primo degradatore selettivo della proteina risultante dalla mutazione G12D del gene KRAS (KRAS G12D), in 111 pazienti con carcinoma pancreatico avan-

zato, carcinoma del colon-retto e carcinoma polmonare non a piccole cellule, mostrando un profilo di sicurezza accettabile [abstract 6080].

La mutazione KRAS G12D è presente in più di un tumore del pancreas su tre, in circa un tumore del colon-retto su otto e in diversi altri tipi di cancro (*Cancer Discov.* 2022;12:924-37).

In 13 pazienti trattati con ASP3082 300-600 mg per via endovenosa una volta alla settimana si sono osservati un ORR del 23,1% e un tasso di controllo della malattia (DCR) dell'84,6% per il carcinoma polmonare non a piccole cellule, e tassi corrispondenti rispettivamente del 18,5% e 48,1% per l'adenocarcinoma duttale pancreatico.

«La mutazione KRAS G12D sta suscitando un enorme interesse in quanto è presente in diversi tipi di tumore in percentuali elevate. I risultati della sperimentazione sono particolarmente degni di nota per quei tumori difficili da trattare, come il cancro al pancreas, per il quale sono state riportate risposte incoraggianti», ha osservato la Siu.

Co-targeting di CDK2 e CDK4

Infine, due studi in fase iniziale forniscono ulteriori indicazioni su come perfezionare le strategie terapeutiche mirate contro la proteina CDK2.

L'attivazione delle cicline CDK4 e CDK6 è implicata nei tumori al seno, all'ovaio e al polmone non a piccole cellule, tra gli altri [*FASEB J.* 2024;38:e23734], e ci sono evidenze che il co-targeting di CDK2 e CDK4/6 potrebbe superare la resistenza agli inibitori dell'aromatasi e di CDK4/6 nei tumori al seno positivi ai recettori ormonali [*NPJ Precis Oncol.* 2022;6:68].



In uno studio di fase 1b/2, condotto in 26 pazienti con carcinoma mammario metastatico e sette pazienti con altri tumori solidi, una combinazione di inibitori selettivi di CDK4 (PF-07220060) e CDK2 (PF-07104091) è risultata generalmente ben tollerata, con una promettente attività antitumorale [abstract 618MO].

Per i pazienti con carcinoma mammario metastatico, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 8,3 mesi, mentre il tasso di beneficio clinici è risultato del 50%.

Dei 18 pazienti con carcinoma mammario metastatico e malattia misurabile, cinque hanno ottenuto risposte parziali (tutte in presenza di mutazioni di ESR1 note) e cinque hanno mostrato una stabilizzazione della malattia.

Commentando i risultati, la Siu ha affermato: «Si tratta di una strategia rilevante dal punto di vista clinico, in quanto tutti i pazienti con carcinoma mammario metastatico dello studio erano stati sottoposti in precedenza a trattamento con inibitori di CDK4/6. La resistenza a questi agenti è nota e questi pazienti avranno bisogno di nuovi trattamenti. È degno di nota, inoltre, il fatto che i pazienti con mutazioni di ESR1 sembrano essere particolarmente reattivi alla combinazione utilizzata in questo studio».

Inibizione selettiva di CDK2 con INCB123667

L'inibizione selettiva di CDK2 è stata esaminata anche in uno studio di fase 1 di INCB123667 in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato [abstract 617MO].

Tra gli 84 pazienti di questo studio di *dose-escalation*, INCB-123667 è stato generalmente ben tollerato e solo quattro di essi hanno interrotto la terapia a causa di un evento avverso.

Dei 76 pazienti in cui si è potuta valutare l'efficacia, otto (con tumori mammari triplo-negativi, ovarici ed endometriali) hanno mostrato risposte parziali, mentre 40 hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia.

Delle 68 pazienti con tumore ovarico che hanno partecipato sia alla fase di *dose-escalation* sia a quella di *dose-expansion*, due hanno ottenuto una risposta completa, 12 una risposta parziale e 38 una stabilizzazione della malattia; e la maggior parte di queste pazienti presentava una sovraespressione della ciclina E1 e poco meno della metà un'amplificazione di CCNE1.

«È stato davvero entusiasmante osservare una vera e propria risposta tumorale in monoterapia in questo studio», ha dichia-



rato la Siu. «Guardando al futuro, sarà importante determinare il modo migliore per arricchire e selezionare le popolazioni di pazienti da trattare con questo agente».

«Per portare i nuovi agenti mirati verso la clinica, sarà necessario comprendere meglio come combinarli razionalmente con altri trattamenti, concentrandosi sugli effetti sinergici piuttosto che su quelli additivi e prendendo in considerazione l'indice terapeutico. Sarà, inoltre, fondamentale esaminare il loro impiego nei tumori in stadio iniziale, anche nel contesto del trattamento peri-operatorio e della malattia minima residua», ha concluso l'esperta.

Nicola Casella

Bibliografia

A.G. Sacher, et al. Phase I dose escalation and initial dose expansion results of AMG 193: A MTA-cooperative PRMT5 inhibitor, in patients (pts) with MTAP-deleted solid tumors. ESMO 2024; abstract 6040. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S482-S535. 10.1016/annonc/annonc1589. [Leggi](#)

W. Park, et al. Preliminary safety and clinical activity of ASP3082, a first-in-class, KRAS G12D selective protein degrader in adults with advanced pancreatic (PC), colorectal (CRC), and non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2024; abstract 6080. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S482-S535. 10.1016/annonc/annonc1589. [Leggi](#)

TA Yap, et al. Phase Ib/II first-in-class novel combination trial of next generation CDK4-selective inhibitor PF-07220060 and next generation CDK2-selective inhibitor PF-07104091 in HR+ HER2- metastatic breast cancer and advanced solid tumors. ESMO 2024; abstract 618MO. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S482-S535. 10.1016/annonc/annonc1589. [Leggi](#)

M. Simonelli, et al. Safety and tolerability of INCB123667, a selective CDK2 inhibitor, in patients (Pts) with advanced solid tumors: A phase I Study. ESMO 2024; abstract 617MO. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S482-S535. 10.1016/annonc/annonc1589. [Leggi](#)



Tumori solidi avanzati, promette bene DS-9606, nuovo ADC di Daiichi Sankyo

I primi risultati di *dose escalation* nel primo studio di fase 1 sull'uomo sul coniugato anticorpo-farmaco (ADC) DS-9606 suggeriscono un'attività clinica promettente nei pazienti con tumori solidi avanzati che esprimono la proteina claudina-6 (CLDN6). Questi dati sono stati presentati durante la sessione Proffered Paper del congresso annuale della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), a Barcellona.

DS-9606 è un anticorpo farmaco-coniugato (ADC) in fase di sperimentazione, a base di pirrolobenzodiazepina (PBD) modificata, ha come bersaglio CLDN6 e fa parte della seconda piattaforma ADC di Daiichi Sankyo.

CLDN6 è espresso in diversi tipi di tumore, tra cui i tumori endometriali, ovarici e gastrici, i tumori a cellule germinali (GCT) e i carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC), e può essere associato a una prognosi sfavorevole. Ciò rende CLDN6 un promettente bersaglio terapeutico.

Durante la presentazione sono stati riportati i risultati preliminari di sicurezza ed efficacia di DS-9606 della parte di *dose escalation* dello studio di fase 1 condotto su 53 pazienti fortemente pretrattati, tra cui 19 con tumore ovarico, 11 con tumore a cellule germinali, sette con tumore gastro-esofageo, sette con NSCLC, cinque con tumore del pancreas, due con tumore della mammella e due con tumore dell'endometrio. I pazienti avevano già effettuato una mediana di quattro precedenti terapie (range: 1-9).

I risultati preliminari di efficacia sono stati osservati a dosi superiori o uguali a 0,072 mg/kg (eccetto 0,190 mg/kg a causa di dati immaturi) e comprendono quattro risposte oggettive confermate, tra cui due risposte osservate in pazienti con tumori a cellule germinali e una risposta ciascuno in pazienti con cancro gastro-esofageo e cancro al polmone non a piccole cellule. Dei sette pazienti con tumore a cellule germinali valutabili, i due con risposta obiettiva confermata sono rimasti in trattamento per più di 6 mesi e cinque hanno avuto una riduzione dei marcatori tumorali alfa-fetoproteina e gonadotropina corionica umana superiore o uguale al 90%. Ventuno dei 53 pazienti erano ancora in trattamento con DS-9606 al momento del cut-off dei dati, il 14 giugno 2024.

La sicurezza e la tollerabilità di DS-9606 sono state valutate a livelli di dose crescenti da 0,016 mg/kg a 0,225 mg/kg, e non sono state osservate tossicità limitanti il dosaggio né interruzioni della terapia causate da eventi avversi correlati al trattamento. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) più comuni di qualsiasi grado, riscontrati in almeno il 7,5% dei pazienti sono stati: nausea (18,9%), astenia (18,9%), anemia (17,0%), dolore addominale (15,1%), costipazione (13,2%), vomito (13,2%), diarrea (11,3%), piressia (9,4%), perdita di peso (9,4%), diminuzione dell'appetito (9,4%), artralgia (9,4%), tosse (9,4%), sinusite (7,5%), dispnea (7,5%) e versamento pleurico (7,5%). TEAE di grado 3 o superiore si sono verificati nel 30,2% dei pazienti (16) e sono stati anemia (3,8%), dolore addominale (3,8%), versamento pleurico (3,8%), stipsi (1,9%), vomito (1,9%)

e diarrea (1,9%). Se raggruppati, gli eventi associati alla cute sono stati i TEAE e gli eventi avversi correlati al trattamento più comuni (17%), la maggior parte di grado 1, a eccezione di un evento di grado 2 (iperpigmentazione cutanea) e uno di grado 3 (rash cutaneo), che hanno richiesto una riduzione della dose per ciascun paziente.

«Questi risultati iniziali di DS-9606 sono incoraggianti, in particolare quelli osservati nei tumori a cellule germinali, che notoriamente esprimono CLDN6, in cui la maggior parte dei pa-

zienti ha registrato una riduzione dei marcatori tumorali», ha dichiarato **Manish R. Patel**, Direttore dello sviluppo del farmaco del Florida Cancer Specialists e Sarah Cannon Research Institute. «L'arruolamento continua nello studio per determinare la dose raccomandata per l'espansione e per capire meglio come i tumori solidi avanzati possano rispondere a DS-9606».

«Sebbene questi risultati forniscano una prova di fattibilità preliminare per DS-9606, sono necessarie ulteriori valutazioni cliniche in diversi tipi di tumore noti per esprimere



CLDN6», ha dichiarato **Ken Takeshita**, Capo Globale della R&S di Daiichi Sankyo. «Continuiamo ad applicare la nostra esperienza scientifica e tecnologica a DS-9606, un ADC che è stato sviluppato dalla nostra seconda piattaforma di anticorpi farmaco-coniugati, al fine di creare trattamenti potenzialmente nuovi e innovativi per determinati pazienti affetti da cancro».

Il trial di fase 1

Lo studio di fase 1 multicentrico, in aperto, sta valutando la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di DS-9606 in pazienti adulti con tumori solidi avanzati che notoriamente esprimono la proteina CLDN6.

La parte di studio dedicata all'escalation della dose sta valutando la sicurezza e la tollerabilità di dosi crescenti di DS-9606 per determinare la dose massima tollerata e/o la dose raccomandata per l'espansione. Seguirà l'espansione della dose per valutare ulteriormente la sicurezza e la tollerabilità, nonché l'efficacia, di DS-9606 al dosaggio raccomandato, in pazienti con tumori solidi avanzati in coorti che saranno determinate in base ai dati ottenuti nell'escalation della dose.

Lo studio valuterà gli endpoint di sicurezza e efficacia, tra cui il tasso di risposta obiettiva, la durata della risposta e la sopravvivenza libera da progressione secondo la valutazione dello sperimentatore. Saranno valutati anche gli endpoint di farmacocinetica e immunogenicità.

Claudina-6 (CLDN6)

Il gene della claudina-6 (CLDN6), membro della famiglia delle claudine, codifica per una proteina che svolge un ruolo importante nella produzione e nella differenziazione cellulare. CLDN6 è espressa in diversi tipi di tumore, tra cui i tumori en-

dometriali, ovarici e gastrici, i tumori a cellule germinali e il carcinoma polmonare non a piccole cellule, e può essere associato a una prognosi sfavorevole. Ciò rende CLDN6 un promettente bersaglio terapeutico.

DS-9606

DS-9606 è un ADC in fase di sperimentazione, a base di pirrolobenzodiazepina (PBD) modificata, diretto contro CLDN6. Progettato utilizzando la seconda piattaforma tecnologica ADC di Daiichi Sankyo, DS-9606 è costituito da un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CLDN6, sviluppato in collaborazione con l'Università di Farmacia e Scienze della Vita di Tokyo, collegato a un *payload* di PBD modificata. DS-9606 è in fase di valutazione in uno studio clinico di fase 1 in molteplici tumori solidi avanzati che notoriamente esprimono la proteina CLDN6.

Bibliografia

M.R. Patel. Preliminary results from a phase I, first-in-human study of DS-9606a, a claudin 6 (CLDN6)-directed antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with tumor types known to express CLDN6. ESMO 2024, abstract 6100. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): S482-S535. 10.1016/annonc/annonc1589. [Leggi](#)



Tumori, in Italia 14 mesi per accedere ai farmaci innovativi. AIOM: «abolire i prontuari regionali»

È pari a un anno e mezzo (559 giorni, circa 18 mesi) il tempo medio in Europa (nel 2023) per disporre dei nuovi farmaci anticancro, tempi che si sono allungati di oltre un mese rispetto al 2022, quando erano pari a 526 giorni. L'Italia è più rapida rispetto alla media europea, però i pazienti oncologici del nostro Paese devono aspettare ancora 417 giorni, cioè quasi 14 mesi, per accedere ai trattamenti anticancro innovativi. Un tempo ancora troppo lungo, se si pensa che in Germania, al primo posto in questa classifica, sono sufficienti 3 mesi (93 giorni).

Da qui la necessità di nuovi modelli per consentire l'immediata disponibilità delle terapie salvavita, partendo dall'abolizione dei Prontuari Terapeutici Regionali (PTR), ancora presenti in 12 Regioni (Valle d'Aosta, Provincia Autonoma di Bolzano, Emilia-Romagna, Marche, Umbria, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sardegna, Sicilia). La richiesta è stata avanzata dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) nella conferenza stampa ufficiale della società scientifica in aperture del Congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), tenuto quest'anno a Barcellona.

Abolire i prontuari regionali per ridurre i tempi di accesso ai farmaci anticancro

«I farmaci autorizzati da EMA, l'agenzia regolatoria europea, vengono commercializzati negli Stati membri dopo periodi più o meno lunghi, che possono essere anche molto diversi»,

ha spiegato **Francesco Perrone**, Presidente dell'AIOM. «Il tempo che trascorre fra il deposito del dossier di autorizzazione e valutazione all'EMA e l'effettiva disponibilità di una nuova terapia nella Regione italiana che per prima rende disponibile il farmaco si aggira intorno a 14 mesi. Tempi che si sono ridotti rispetto a 5-10 anni fa, quando superavano 2 anni, ma ancora troppo lunghi perché possono penalizzare fortemente i malati oncologici. Per ridurre i tempi di latenza, devono essere aboliti i Prontuari Terapeutici Regionali e va consentita l'immediata disponibilità dopo la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, anche nelle more delle gare regionali».



Dott. Francesco Perrone

Tumori, in Italia 14 mesi per accedere ai farmaci innovativi. AIOM: «abolire i prontuari regionali»

 **GUARDA IL VIDEO**

Dopo l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali, ulteriori ritardi possono essere causati dalle procedure burocratiche per l'inclusione anche nei Prontuari Terapeutici Ospedalieri. «Vogliamo collaborare con l'Agenzia Italiana del Farmaco, per definire nuovi modelli », ha aggiunto Perrone. «Anche il Presidente dell'AIFA, Robert Giovanni Nisticò, ha evidenziato l'importanza di garantire procedure celeri, rigorose ed efficienti, e fare in modo che i farmaci autorizzati siano effettivamente disponibili per il paziente in tempi rapidi in un'ottica di appropriatezza, sostenibilità ed efficienza. Siamo, inoltre, preoccupati per i lunghi tempi richiesti per l'approvazione degli studi clinici, che rendono i centri italiani meno competitivi rispetto a quelli degli altri Paesi. Nonostante vi siano regole, come il modello di contratto unico, non vengono applicate in Italia. Restano quindi difficoltà burocratiche nelle sperimentazioni che prolungano i tempi di approvazione e attivazione».

Velocizzare i tempi di approvazione delle sperimentazioni cliniche

«Nonostante il Regolamento europeo n.536 del 2014 per la ricerca clinica abbia stabilito tempi di autorizzazione allineati per tutti i Paesi membri (da un minimo di 60 giorni a un massimo di 106 a partire dalla data di sottomissione), in Italia i processi amministrativi di approvazione risultano ancora più lunghi e difficoltosi rispetto alla media europea e fino al 2025 ci sarà un periodo transitorio di validità della vecchia normativa sugli studi in corso», ha sottolineato **Massimo Di Maio**, Presidente eletto AIOM.

«Inoltre, anche se vi è stata una significativa riduzione dei comitati etici, con 40 territoriali più tre a valenza nazionale, è importante ripensare i processi a livello dei centri di sperimentazione, su cui ricadono tutti gli aspetti amministrativi, per restare competitivi. In generale, è cruciale puntare a un'armonizzazione e semplificazione delle procedure amministrative, che in tanti casi comportano mesi di attesa prima di attivare le sperimentazioni cliniche nei centri italiani: questo mette a rischio l'attrattività del nostro Paese per i promotori profit e comunque ritarda l'opportunità della partecipazione agli studi per i pazienti».

Vantaggi degli studi clinici per i pazienti, per la scienza e per il Servizio sanitario

Nel 2022, sono state autorizzate da AIFA 663 sperimentazioni e quasi il 40% ha riguardato l'oncologia, una percentuale costante negli ultimi anni. «In Italia», ha proseguito Di Maio, «ogni anno migliaia di cittadini colpiti non solo da tumori, ma anche da altre patologie, partecipando agli studi clinici possono beneficiare di trattamenti innovativi con grande anticipo rispetto alla loro disponibilità e, quindi, di maggiori possibilità di guarigione, ottenendo miglioramenti anche in termini di qualità di vita. I vantaggi degli studi clinici non sono solo per i pazienti e per la scienza, infatti il Servizio Sanitario Nazionale ottiene un beneficio anche economico grazie ai costi evitati per le terapie, sostenuti dalle aziende sponsor dei trial».



È dimostrato che un euro investito in uno studio clinico ne genera quasi 3 (2,95) in termini di benefici per il Servizio Sanitario Nazionale. L'effetto leva, determinato dai costi evitati per l'erogazione a titolo gratuito di terapie sperimentali e prestazioni diagnostiche alle persone arruolate nei trial, raggiunge addirittura 3,35 euro nelle sperimentazioni contro il cancro. Basti pensare che il costo medio di una ricerca in oncologia è di 512mila euro, ma quelli evitati sono più del doppio, pari a 1 milione e 200mila euro.

Rendere l'Europa più competitiva

«Il Regolamento europeo ha uniformato tra loro i Paesi europei, ma ha allungato, di fatto, i tempi di approvazione, rendendo nel complesso l'Europa meno competitiva rispetto alle altre macroregioni, per cui le aziende farmaceutiche tendono a investire altrove. Per esempio, gli studi di fase 1 sempre più spesso iniziano negli Stati Uniti, Australia e Asia», ha affermato **Giuseppe Curigliano**, Presidente eletto dell'ESMO e membro del Direttivo Nazionale AIOM».

«È importante risolvere questi problemi, perché i risultati della ricerca scientifica sono evidenti. In Italia, nel 2023, sono stati stimati 395.000 nuovi casi di tumore. In 3 anni, l'incremento è stato di 18.400 diagnosi. Grazie anche alle terapie innovative, l'oncologia del nostro Paese ha fatto registrare importanti passi avanti, con migliaia di vite salvate. Dal 2007 al 2019, in Italia sono state evitate quasi 270mila morti oncologiche. E in Europa, dal 1988 a oggi, i progressi contro i tumori hanno salvato più di 6 milioni di vite. Il cancro è sempre più una malattia curabile e molti pazienti guariscono», ha rimarcato Curigliano.

Al congresso ESMO sono stati presentati studi che cambiano la pratica clinica in neoplasie in cui non vi erano reali progres-

si da decenni, come quella della cervice uterina localmente avanzata. È stato riservato grande spazio all'immunoterapia in diversi tumori, dal melanoma a quelli ginecologici, della mammella e della vescica. Senza dimenticare gli anticorpi farmaco-coniugati che sono altamente selettivi per le cellule tumorali, riducendo al minimo i danni alle cellule sane circostanti e aumentando l'efficacia del trattamento. È stato approfondito anche il ruolo dell'intelligenza artificiale nella diagnostica molecolare e nelle terapie, per individuare i meccanismi di resistenza alle cure e offrire nuove opzioni.

Investire di più nella prevenzione secondaria

Un ruolo decisivo nella riduzione della mortalità è svolto anche dai programmi di screening. «È necessario investire di più nella prevenzione secondaria», ha affermato **Saverio Cinieri**, Presidente della Fondazione AIOM.

«Nel 2023, in Italia, il 55% delle donne si è sottoposto alla mammografia per la diagnosi precoce del carcinoma mammario. Il 35% degli uomini e delle donne over 50 ha svolto la ricerca del sangue occulto nelle feci per il carcinoma del colon retto. Per la neoplasia alla cervice uterina il 41,5% delle donne ha effettuato il test HPV o il Pap Test. Sono dati in miglioramento rispetto agli anni precedenti, ma non bastano, perché restano forti differenze regionali. Servono campagne di informazione per sensibilizzare la popolazione e le nuove tecnologie dovrebbero essere maggiormente sfruttate per coinvolgere i cittadini. L'Unione Europea, infatti, chiede che il 90% della popolazione che soddisfa i requisiti per lo screening del carcinoma della mammella, della cervice uterina e del colon-retto abbia la possibilità di eseguire questi esami entro il 2025», ha concluso Cinieri.

Tumori neuroendocrini avanzati, i risultati finali dello studio di fase 3 CABINET confermano efficacia di cabozantinib

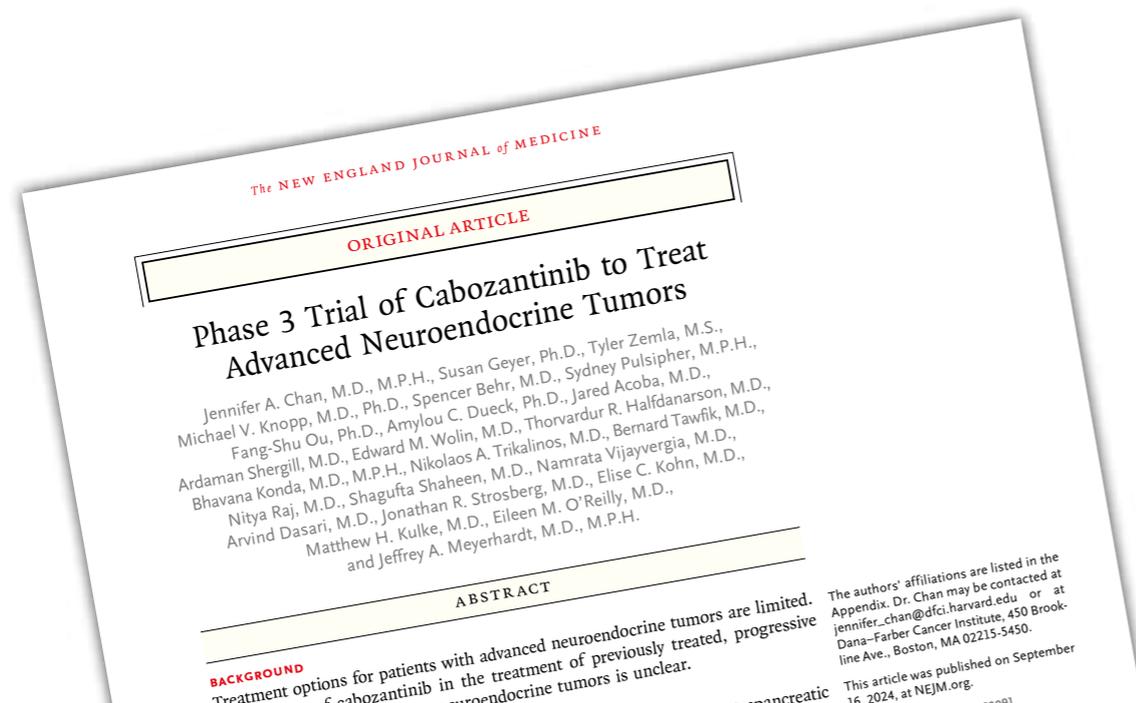
Presentati al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Barcellona, i dati finali dello studio di fase 3 **CABINET**, che ha valutato cabozantinib rispetto a placebo in pazienti con tumori neuroendocrini del pancreas (pNETs) avanzati o con tumori neuroendocrini extraepatici (epNETs) avanzati, in progressione dopo una precedente terapia sistemica.

I dati mostrano una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione di malattia o di morte con cabozantinib rispetto al placebo del 77% (HR 0,23) nei pazienti con pNET avanzato e del 62% (HR 0,38) in quelli con epNET avanzato. I dati dello studio sono stati pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*.

«I pazienti con tumori neuroendocrini affrontano molte difficoltà, dalla certezza di una diagnosi in tempi brevi alla disponibilità di opzioni terapeutiche ottimali che soddisfino le necessità di un numero sempre maggiore di persone con questo tumore», ha dichiarato **Teodora Kolarova**, Executive Director dell'International Neuroendocrine Cancer Alliance. «Questi ultimi dati confermano la possibilità di continui progressi scientifici nei tumori neuroendocrini, offrendo il potenziale per nuove terapie in grado di influenzare significativamente la vita quotidiana di questi pazienti che si trovano ad affrontare una diagnosi complessa che cambia la vita».

I risultati finali dimostrano benefici di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a favore di cabozantinib rispetto al placebo, analizzati tramite revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR). Nella coorte di pazienti con pNET, al follow-up mediano di 13,8 mesi la PFS mediana è risultata di 13,8 mesi con cabozantinib rispetto a 4,4 mesi con il placebo (HR 0,23; IC al 95%; 0,12-0,42; P < 0,001).

Nella coorte di pazienti affetti da epNET, al follow-up mediano di 10,2 mesi la PFS mediana è risultata di 8,4 mesi con cabozantinib rispetto a 3,9 mesi con placebo (HR 0,38; IC al 95% 0,25-0,59; P < 0,001).



Ulteriori analisi suggeriscono benefici con cabozantinib in tutti i sottogruppi clinici esaminati, indipendentemente dalla sede del tumore primario, dal grado e dalla precedente terapia antitumorale sistemica. Nella coorte con pNET, il tasso di risposta obiettiva (ORR), valutato mediante BICR, è risultato del 19% con cabozantinib rispetto allo 0% con placebo. Nella coorte con epNET, l'ORR, valutato mediante BICR, è risultato del 5% con cabozantinib rispetto allo 0% con il placebo.

In entrambe le coorti, nell'analisi *ad interim* sono stati osservati risultati simili di sopravvivenza globale (OS) per il braccio cabozantinib rispetto al braccio placebo, con HR per l'OS pari a 0,95 (IC al 95% 0,45-2,00) per la coorte con pNET e 0,86 (IC al 95% 0,56-1,31) per la coorte con epNET.

Il profilo di sicurezza di cabozantinib osservato in entrambe le coorti è risultato coerente con quanto già noto e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

«Questi dati rafforzano il potenziale di cabozantinib di offrire benefici significativi in termini di efficacia in uno stadio avanzato della malattia», ha dichiarato Christelle Huguet, EVP e Head of Research and Development di Ipsen. «Con la nostra richiesta alla European Medicines Agency, puntiamo a trasformare il paradigma terapeutico per i pazienti affetti da tumori neuroendocrini, sfruttando la nostra vasta esperienza in questo settore per offrire una nuova terapia efficace laddove le opzioni sono notevolmente limitate».

I NET

Si stima che il numero delle nuove diagnosi di NET sia in aumento a causa della maggiore conoscenza della patologia e dei migliori metodi di diagnosi, con circa 35 pazienti ogni 100.000 attualmente colpiti da NET a livello globale.



Tuttavia, nonostante la miglior comprensione della malattia, la natura non specifica dei sintomi dei NET spesso porta i pazienti a essere visitati da molteplici specialisti e a effettuare vari tipi di esami prima di raggiungere una diagnosi accurata.

Di conseguenza, circa un terzo delle persone impiega almeno 5 anni a ricevere la diagnosi di NET, il che contribuisce ai risultati sfavorevoli per i pazienti. La maggior parte dei NET è di natura indolente e si può sviluppare in qualsiasi parte del corpo, richiedendo numerose linee di terapia man mano che la malattia progredisce.

Le opzioni terapeutiche al momento della progressione di malattia sono spesso limitate e dipendono dalla sede primaria del tumore, causando difficoltà nell'identificazione del percorso terapeutico ottimale specifico per la condizione del paziente.

Lo studio CABINET (Alliance A021602)

CABINET è uno studio multicentrico registrativo di fase 3, randomizzato, controllato e in doppio cieco, in cui si è valutato cabozantinib verso un placebo in pazienti con NET avanzati, in progressione dopo una precedente terapia. Il trial è sponsorizzato dal National Cancer Institute (NCI), parte dei National Institutes of Health, ed è guidato e condotto dall'Alliance for Clinical Trials in Oncology, finanziata dall'NCI, con la partecipazione del National Clinical Trials Network, finanziato dall'NCI, come parte della collaborazione di Exelixis attraverso un accordo di ricerca e sviluppo cooperativo con il Cancer Therapy Evaluation Program dell'NCI.

Lo studio di fase 3 CABINET aveva arruolato 298 pazienti negli Stati Uniti al momento dell'analisi finale. I pazienti sono stati assegnati secondo un rapporto di randomizzazione 2:1 al trattamento con cabozantinib o un placebo in due coorti separate (95 pazienti con pNET e 203 con epNET).

La coorte con epNET includeva pazienti con le seguenti sedi tumorali primarie: tratto gastrointestinale, polmone, sede sconosciuta e altre sedi. Ogni coorte è stata randomizzata separatamente e aveva un suo piano di analisi statistica.

I pazienti dovevano presentare malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1 e progressione di malattia o intolleranza dopo almeno una precedente linea di terapia, approvata dalla Food and Drug Administration, diversa dagli analoghi della somatostatina.

L'endpoint primario in ogni coorte era la PFS secondo i criteri RECIST 1.1 valutata mediante revisione centralizzata indipendente retrospettiva. Alla conferma della progressione di malattia, il trattamento che i pazienti stavano ricevendo veniva reso noto e quelli del braccio placebo erano autorizzati a passare alla terapia in aperto con cabozantinib. Gli endpoint secondari includevano l'OS, il tasso di risposta radiografica e la sicurezza.

Bibliografia

J.A. Chan, et al. Cabozantinib Versus Placebo for Advanced Neuroendocrine Tumors (NET) after Progression on Prior Therapy (CABINET Trial/Alliance A021602): Updated Results Including Progression Free-Survival (PFS) by Blinded Independent Central Review (BICR) and Subgroup Analyses. ESMO 2024; abstract 11410. *Annals of Oncology* (2024) 35 (suppl_2): S749-S761. [10.1016/annonc/annonc1598](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1598). [Leggi](#)

J.A. Chan, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med*. 2024; doi: [10.1056/NEJMoa2403991](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403991). [Leggi](#)

La storia della ricerca e della cura del cancro in Europa raccontata nel sito Oncopedia

Al Congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), tenutosi quest'anno a Barcellona, oggi è stato presentato **Onco-*pedia***, un progetto della European School of Oncology che documenta la storia del contributo europeo ai progressi nella cura del cancro. Fornisce informazioni su come sono nati questi contributi e quale differenza hanno determinato per i pazienti.

Il progetto è online all'indirizzo www.oncopedia.wiki, dove i contenuti sono pubblicati e vengono continuamente aggiornati, i lettori troveranno più di 30 voci e lemmi sui tipi di tumore e sugli interventi, le biografie delle figure principali, il ruolo di centri oncologici, istituti e organizzazioni che hanno contribuito al progresso e alla storia dell'oncologia europea. Molte delle innovazioni che conosciamo hanno avuto origine e sono state dimostrate nel Vecchio Continente.

Ecco alcuni esempi: la quadrantectomia nel tumore del seno, la scoperta del tamoxifene e dell'adriamicina, lo sviluppo clinico del carboplatino, la radiochirurgia con gamma knife nei tumori cerebrali e nelle metastasi, gli albori del trapianto del midollo osseo.

Onco-*pedia* offre spunti per capire da dove hanno avuto origine questi contributi e quale differenza hanno fatto per i pazienti, ascoltando, ove possibile, le testimonianze delle persone coinvolte. «La European School of Oncology ha scelto di focalizzare Onco-*pedia* sui contributi europei, perché questa è la nostra comunità principale e vogliamo raccontare la nostra storia. Vogliamo diffondere la consapevolezza del ruolo dei ricerca-

tori europei nella lotta al cancro», ha spiegato **Alberto Costa**, CEO della European School of Oncology.

Onco-*pedia* dà voce a varie figure del settore, persone come Georges Mathé, Umberto Veronesi, Louis Denis, Hilary Calvert, Gianni Bonadonna, Börje Larsson, Robert Pinedo. «Le scoperte più importanti sono state realizzate sia in Europa che negli Stati Uniti, spesso attraverso un'interazione reciproca. Gli enormi investimenti americani nella ricerca oncologica potrebbero, tuttavia, far supporre erroneamente una preponderanza dei risultati nordamericani nel campo della chirurgia, radioterapia, oncologia medica e ricerca traslazionale. Questo non è sempre vero», ha sottolineato **Silvio Monfardini**, responsabile del progetto Onco-*pedia*.



Prof. Silvio Monfardini

Al via il progetto Onco-*pedia*, per raccontare i progressi nella cura del cancro in Europa

 **GUARDA IL VIDEO**

Alcuni fattori potrebbero, infatti, spiegare il motivo per cui le innovazioni hanno avuto origine in modo diverso in Europa rispetto a quanto avvenuto negli Stati Uniti. «Molti Paesi europei hanno sistemi sanitari pubblici in cui la ricerca clinica ha una natura e una collocazione particolari, diversamente dagli Stati Uniti, in cui si pone maggiore enfasi sulla ricerca centralizzata e guidata dall'industria. Delineare la storia europea dell'oncologia come un contesto in qualche modo separato è estremamente rilevante», ha aggiunto Monfardini.

«Siamo orgogliosi che il responsabile di questa importante iniziativa internazionale sia il Professor Monfardini, che è stato anche Presidente dell'AIOM e uno dei fondatori della nostra società scientifica», ha affermato **Francesco Perrone**, Presidente AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). «Grazie all'innovazione e alla ricerca, l'oncologia medica ha compiuto passi da gigante negli ultimi decenni. Sul versante dei trattamenti sono stati ottenuti risultati decisivi e questa iniziativa vuole testimoniare il lavoro dei ricercatori e dei clinici che ogni giorno curano le persone colpite dal cancro. Oncopedia rappresenta un prezioso strumento di conoscenza, oltre a costituire un doveroso tributo ai ricercatori che hanno fatto la storia della nostra professione».

Il Progetto ha preso il via 2 anni fa e raggiungerà la prima fase di completamento nel 2026.

Comitato di redazione

Presidente: Silvio Monfardini

Co-presidenti: Alberto Costa e Nicholas Pavlidis

Direttore editoriale: Bernardino Fantini

Comitato editoriale: Adriana Albini, Riccardo Audisio, Mariano Barba-
cid, Alessandro Blasimme, Giovanni Boniolo, Bettina Borisch, Alberto
Cambrosio, Steven Pavletic, Philip Poortmans, Paolo Vineis e Theo
Wagener

Coordinatore editoriale: Anna Wagstaff

Segretario editoriale: Gabriele Maggini





Prof.ssa Laura Locati

Tumori del distretto testa-collo, quali sono le novità più significative del congresso ESMO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott. Giuseppe Lombardi

Tumori cerebrali, quali sono le novità più importanti presentate al congresso ESMO 2024?

 **GUARDA IL VIDEO**

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?

Consulta gli speciali ASCO di PharmaStar già pubblicati



ASCO 2024



ASCO 2023



ASCO 2022



ASCO 2021



ASCO 2020



ASCO 2018

Dove la scienza può arrivare.





Inventiamo da sempre per un solo grande scopo: la Vita.

Da oltre 65 anni in Italia e da 131 nel mondo, abbiamo rivoluzionato i paradigmi terapeutici per decine di patologie. La nostra missione è scoprire, sviluppare, rendere disponibili prodotti e servizi innovativi che salvino e migliorino le Vite delle Persone in tutto il mondo.



IT-NON-06401-J-02-2024



MSD

INVENTING FOR LIFE



TUMORI GASTROINTESTINALI

MAMMELLA

TUMORI GENITOURINARI

TUMORI GINECOLOGICI

MELANOMA

POLMONE

VARIE

121



SOLVE
ON.

SCOPRI DI PIÙ SU
incyte.it



TUMORI
GASTROINTESTINALI

MAMMELLA

TUMORI
GENITOURINARI

TUMORI
GINECOLOGICI

MELANOMA

POLMONE

VARIE

122

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 COLLABORATO ALLO SPECIALE



Alessandra Terzaghi
Coordinamento editoriale, testi, interviste



Nicola Casella
Testi



Silvana Giaretto
Testi

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT