

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

Copenhagen, 7-11 ottobre 2016

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**145 PAGINE
41 ARTICOLI
15 VIDEO**

COPENHAGEN 2016 **ESMO** congress

WELCOME TO ESMO 2016



PRESENTAZIONE DI ESMO 2016

Si è svolta a Copenhagen dal 7 all'11 ottobre l'edizione 2016 del congresso della European Society of Medical Oncology (ESMO), il più importante incontro scientifico a livello europeo in campo oncologico.

Il congresso ha visto più di 20mila partecipanti provenienti da circa 130 Paesi, inclusi oncologi medici, chirurghi, ricercatori di base e professionisti che si occupano di malattie oncologiche. Complessivamente sono stati presentati più di 1640 studi, inclusi 47 "late breaking trial" e più di 1500 poster di elevata qualità.

L'incontro è stato un'occasione di confronto tra gli operatori sanitari per discutere le loro ricerche, condividere idee e costruire network, con l'obiettivo comune di migliorare la gestione dei pazienti con tumore in tutto il mondo.

Al convegno sono stati presentati i risultati più recenti della ricerca di base, clinica e traslazionale in ambito oncologico, incluse importanti innovazioni nella diagnosi e nella terapia di numerosi tumori.

Il tema di questa edizione "From disease treatment to patient care", ovvero "Dal trattamento della malattia alla cura del paziente", ha sottolineato l'importanza di integrare la ricerca clinica con i bisogni del paziente e rinforzare l'impegno dei clinici per rendere disponibili i diversi trattamenti a tutti i malati, indipendentemente dalla loro provenienza e dagli ostacoli economici.

Abbiamo pensato di raccogliere in un quaderno le principali novità annunciate nel corso del congresso, per renderle disponibili a tutti gli specialisti ed esperti del settore, ma anche a chiunque fosse interessato a questi argomenti.



 **GUARDA IL VIDEO**

ESMO AWARD 2016 AD ALBERTO SOBRERO

Il professor **Alberto Sobrero**, dell'Istituto San Martino di Genova, è il vincitore dell'ESMO Award 2016, il premio per l'oncologo dell'anno istituito dalla Società Europea di Oncologia Medica (ESMO). La premiazione si è svolta lo scorso 7 ottobre a Copenhagen, dove si è svolta l'ultima edizione del congresso annuale dell'ESMO.

Sobrero è il terzo italiano a vincere questo riconoscimento, che è stato istituito dall'ESMO nel 1985 "per identificare un membro che ha dato un notevole contributo allo sviluppo dell'oncologia medica, promuovendola all'interno della comunità europea e internazionale". Gli altri italiani vincitori dell'ESMO Award sono stati Alberto Costa (2010) e Cora Sternberg (2013).

Christoph Zielinski, a capo della commissione dell'ESMO Award, ha motivato la scelta ricordando che "il professor Sobrero è autore di oltre 200 contributi originali nella letteratura scientifica su argomenti di rilievo come il tumore del colon-retto, per il quale è considerato tra i massimi esperti mondiali".

"Sono stato molto sorpreso nel ricevere questo riconoscimento - ha commentato Sobrero - essere scelto dai propri pari è davvero gratificante. Ci si chiede sempre se stiamo facendo qualcosa di buono nella nostra vita professionale: l'ESMO Award è per me senz'altro la migliore risposta a questa domanda".

Questo premio è "un riconoscimento importante - ha proseguito Sobrero - che, in realtà, premia assieme a me anche tanti altri colleghi con cui, negli ultimi 10 anni, ho collaborato per portare avanti nuovi studi, in un orizzonte della ricerca che oggi è ormai 'globalizzato'".



Dal 2001 Sobrero è responsabile dell'Unità di Oncologia Medica presso l'IRCCS San Martino IST di Genova. In precedenza è stato professore associato di Oncologia Medica presso l'Università di Firenze e Udine. I suoi principali interessi di ricerca includono il trattamento del cancro gastrointestinale e il disegno e l'interpretazione degli studi clinici in oncologia.

Dopo aver conseguito la laurea in medicina presso l'Università di Genova, nel 1978 Sobrero ha ricoperto la posizione di post-doctoral associate in Oncologia Medica all'Università di Yale, nel Connecticut. Nel 1983 è diventato Associate Research Scientist in Oncologia Medica a Yale. Prima di tornare a Genova nel 1985, ha completato un internato in medicina interna presso lo Yale Affiliated Norwalk Hospital.

Dal 2002 al 2006 Sobrero è stato presidente del comitato di revisione dei protocolli dell'Organizzazione europea per la Ricerca e Cura del Cancro (EORTC) e ha fatto parte della faculty della Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO) e della Federation of European Cancer Societies (FECS) per 7 anni. Inoltre, ha fatto parte del comitato editoriale del Journal of Clinical Oncology nel periodo 2004-2006 e comitato scientifico di ASCO nel biennio 2007-2008.



ONCOLOGIA, AIOM CHIEDE A RENZI: “SERVE UN PATTO CONTRO IL CANCRO”

L'Italia spende meno per i farmaci anti-cancro rispetto a Germania e Francia, ma ottiene guarigioni superiori in neoplasie frequenti come quelle del seno, del colon-retto e della prostata. In particolare, nel nostro Paese, nel 2014, le uscite per queste terapie hanno raggiunto i 2 miliardi e 900 milioni, in Germania 6,2 miliardi e in Francia 4,2 miliardi.

Il tema della sostenibilità dei nuovi trattamenti oncologici è al centro dell'agenda del 41° congresso della Società europea di Oncologia Medica (European Society for Medical Oncology, ESMO) in corso a Copenaghen.

“Finora il nostro sistema sanitario ha retto garantendo l'accesso alle cure a tutti i pazienti, grazie anche ai sistemi di rimbor-

so concordati con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – spiega **Carmine Pinto**, presidente nazionale dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) -. L'intensità dell'innovazione farmaceutica preannuncia l'ingresso sul mercato di molti farmaci salvavita. Siamo di fronte a una rivoluzione epocale, che richiede di essere affrontata con visione e decisione. Siamo consapevoli dei vincoli di finanza pubblica, ma questa rivoluzione terapeutica può essere affrontata solo immettendo risorse dedicate. Per questo lanciamo un forte messaggio e chiediamo un incontro al presidente del consiglio Matteo Renzi, da sempre attento al tema dell'innovazione - come dimostra il progetto Human Technopole - e alla salvaguardia dell'universalismo del nostro sistema sanitario nazionale, per sviluppare per la prima volta in Italia un Progetto unitario e strategico contro i tumori.



Un 'Patto contro il cancro', un'alleanza tra Oncologi, Governo e Istituzioni, capace di mobilitare risorse e di dare una risposta concreta alle richieste di 3 milioni di pazienti oncologici italiani, sul modello di programmi già lanciati negli Stati Uniti. Un 'Patto' capace di valorizzare l'oncologia italiana, tra le eccellenze del nostro Paese, e di offrire un significato nuovo all'azione politica in sanità pubblica. L'AIOM è partita da proposte strutturali a lungo termine e nel breve periodo con una proposta concreta: l'istituzione di un 'Fondo nazionale per l'Oncologia'. La nostra proposta sul Fondo si inserisce quindi in un progetto più ampio, decisivo per milioni di cittadini, il 'Patto contro il cancro'".

Nel tumore al seno, la sopravvivenza a 5 anni in Italia è dell'86,2% (85,3% in Germania, 83,7% in Spagna, 81,1% nel Regno Unito), nel polmone del 14,7% (13,6% in Francia, 12,6% in Spagna, 9,6% nel Regno Unito), nello stomaco del 32,4% (31,6% in Germania, 27,7% in Francia, 27,3% in Spagna, 18,5% nel Regno Unito), nel colon del 63,2% (59,8% in Francia, 59,3% in Spagna, 53,8% nel Regno Unito), e nella prostata del 89,7% (91,2% in Germania, 90,5% in Francia, 87,1% in Spagna, 83,2% nel Regno Unito).

A livello globale, oltre 20 tipi di tumore sono stati trattati con più di 70 nuove molecole lanciate negli ultimi 5 anni, portando così il costo mondiale per i farmaci anticancro a 107 miliardi di dollari nel 2015, con un incremento dell'11,5% rispetto al 2014 (era pari a circa 90 miliardi nel 2011).

"Guardando alle prospettive future, secondo stime accreditate – continua Pinto – nel 2016 il settore farmaceutico registrerà in Italia uno sfioramento del tetto programmato, che sarà difficile ripianare anche ricorrendo agli strumenti oggi in uso".

I costi del trattamento sono aumentati in modo esponenziale: quello giornaliero medio di un farmaco antineoplastico in Italia è passato da 42,20 euro nel periodo 1995-1999 a 203,47 euro nel 2010-2014. Il costo medio di una terapia complessiva è aumentato da 3853 euro nel 1995-1999 a 44.900 euro nel 2010-2014.

"L'incremento – sottolinea Pinto - va ricondotto anche al fatto che molti nuovi farmaci prevedono la somministrazione fino a progressione di malattia invece che un numero finito di cicli come accadeva con la 'classica' chemioterapia. Inoltre, nel Continente vi sono gravi disparità in materia di organizzazione sanitaria, oggi acuite dalla forte crisi economica. In particolare, queste disegualianze interessano i Paesi dell'Est. È necessario un intervento legislativo a livello europeo, perché non è più sostenibile la frammentazione tra i singoli Stati membri di diverse valutazioni del costo-beneficio dei farmaci: ciò determina ulteriori differenze, causando variazioni sostanziali nel costo dello stesso trattamento oncologico da un Paese all'altro".

In Italia, nel 2016 sono stimate più di 365mila diagnosi di cancro, nell'Unione europea i nuovi casi registrati sono stati 2.635.222 (anno 2012). A partire dal 2011 si è assistito a una riduzione dei tassi di mortalità globale nella Ue (8% tra i maschi e 3% tra le donne) e nel 2016 sono previsti 1.359.500 decessi.

"Le proiezioni per il 2016 – conclude Pinto - confermano il deciso declino di mortalità a livello europeo per il cancro del polmone nei maschi e il suo aumento nelle donne. Un andamento simile si registra anche in Italia con un decremento della mortalità negli uomini del 2,6% annuo dal 1999 al 2016 rispetto a un aumento del 2% fra le femmine, dovuto al preoccupante aumento del vizio del fumo nelle donne".

INDICE

→ POLMONE	9
→ MELANOMA	44
→ MAMMELLA	57
→ TESTA-COLLO	73
→ COLON RETTO	79
→ OVAIO	88
→ RENE	96
→ SARCOMI	103
→ TIROIDE	106
→ VESCICA	111
→ GLIOMA	118
→ STOMACO ED ESOFAGO	124
→ EPATOCELLULARE	129
→ PROSTATA	132
→ NET	135
→ VARIE	138



POLMONE

- Ca al polmone, quali novità dall'ESMO? 10
- Ca al polmone, pembrolizumab in prima linea dimezza rischio di decesso e progressione 13
- Ca al polmone ALK+, ceritinib in seconda linea ritarda la progressione rispetto alla chemio 18
- Ca al polmone metastatico, pembrolizumab in seconda linea si conferma meglio della chemio sulla sopravvivenza 22
- Ca al polmone, in prima linea nivolumab non rimpiazza la chemioterapia 26
- Ca polmonare metastatico, risposte durature con nivolumab nei pazienti pretrattati 29
- Ca al polmone: in seconda linea con atezolizumab oltre 13 mesi di sopravvivenza 32
- Ca al polmone iniziale, fattibile e sicura la terapia neoadiuvante con nivolumab 35
- Ca al polmone avanzato, risposte durature a nivolumab nel follow-up più lungo con un inibitore di PD-1 38
- Ca al polmone con KRAS mutato, inibizione di MEK non migliora la sopravvivenza 41



CA AL POLMONE, QUALI NOVITÀ DALL'ESMO?

A Copenhagen, al congresso della European Society of Clinical Oncology (ESMO), ampio spazio è stato dedicato al trattamento del tumore al polmone. Facciamo il punto sulle novità più rilevanti presentate in questo ambito con la dottoressa **Marina Garassino**, responsabile della Struttura Semplice di Oncologia Medica Toraco-polmonare dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, nonché ESMO Ambassador per l'Italia.

Al congresso ESMO, l'area in cui sono stati presentati più dati sul trattamento del tumore al polmone è sicuramente quella dell'immunoterapia, a partire dai due farmaci oggi più consolidati, cioè pembrolizumab e nivolumab. Quali sono le novità più importanti?

Sicuramente è stato un congresso sensazionale. Forse nel tumore del polmone, soprattutto quello non a piccole cellule, i risultati portati a questo ESMO sono stati senz'altro più importanti di quelli presentati su questa patologia allo scorso ASCO e nell'ambito dell'immunoterapia ci sono novità fondamentali. La prima riguarda pembrolizumab. Questa immunoterapia per la prima volta arriva nel tumore del polmone non a piccole cellule come terapia di prima linea con risultati molto concreti, perché lo studio KEYNOTE 024, in cui si è confrontato pembrolizumab con la chemioterapia con platino e pemetrexed, ha evidenziato che nei pazienti trattati con l'anticorpo aventi un'espressione maggiore del 50% di PD-L1 sulle cellule tumorali si ha un prolungamento di circa 4 mesi della sopravvivenza libera da progressione e una riduzione importante del rischio di progressione e decesso, con un hazard ratio intorno a 0,50. Questo studio cambierà senz'altro la pratica clinica perché il vantaggio ottenuto con pembrolizumab rispetto alla chemio in questo gruppo di pazienti è di entità davvero rilevante.

Oltre a cambiare la pratica clinica, lo studio KEYNOTE-024 avrà implicazioni anche sul piano diagnostico?

Sì. Nelle anomalie patologiche bisognerà iniziare a organizzarsi per impostare già alla diagnosi la determinazione di PD-L1 sulle cellule tumorali, cosa tutt'altro che semplice in quanto le aziende hanno sviluppato i loro farmaci con anticorpi diagnostici differenti e con cutoff diversi. Proprio per questo è in corso un processo di armonizzazione importante dei vari biomarcatori in modo da stabilire cosa sia realmente un valore di espressione di PD-L1 maggiore del 50% e con quale anticorpo diagnostico fare il test.



Quali sono le novità a carico dell'altro anti-PD-1, nivolumab?

Nivolumab è stato confrontato come trattamento di prima linea con la chemioterapia definita in base all'istologia nello studio di fase III CheckMate-026. In questo caso i pazienti arruolati avevano un'espressione di PD-L1 maggiore o uguale all'1%, quindi venivano esclusi, di fatto, solo i pazienti con espressione negativa. Dal punto di vista formale si tratta di uno studio negativo, in quanto nivolumab in questa popolazione, che è più ampia rispetto a quella dello studio KEYNOTE-024, non ha centrato l'endpoint primario, cioè dimostrare la superiorità dell'anticorpo rispetto alla chemioterapia in termini di sopravvivenza libera da progressione. In realtà il risultato tutto sommato non è così negativo, in quanto ci dice che una monoterapia con un farmaco immunoterapico come nivolumab dà sostanzialmente gli stessi risultati di una doppietta di chemioterapici nel trattamento del cancro al polmone non a piccole cellule, sempre tenendo conto, però, che CheckMate-026 non era uno studio di non inferiorità.

Si può trarre un messaggio comune da questi due studi, KEYNOTE-024 e CheckMate-026?

Sì, ed è che entrambi i trial suggeriscono come in prima linea, al momento attuale, la selezione dei pazienti andrà fatta sulla base dell'espressione di PD-L1.

E per quanto riguarda la seconda linea? Ci sono dati nuovi per l'immunoterapia?

Per la seconda linea sono stati presentati altri risultati fondamentali. Noi oncologi già sappiamo che al momento attuale possiamo utilizzare nivolumab e che in tutti i pazienti questo farmaco è superiore a docetaxel, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali; inoltre, sappiamo che pembrolizumab è superiore a docetaxel nei pazienti con espressione di PD-L1 maggiore dell'1%. Nel Presidential Symposium sono stati presentati dati anche sul primo anticorpo anti-PD-L1, atezolizumab.

Mi riferisco allo studio registrativo OAK, un trial di fase III nel quale i pazienti sono stati stratificati in base all'espressione di PD-L1 e l'obiettivo era dimostrare la superiorità di atezolizumab rispetto alla chemioterapia con docetaxel. L'obiettivo è stato centrato, in quanto si è evidenziato un vantaggio di sopravvivenza globale nel braccio trattato con l'anticorpo e i dati ci dicono che il vantaggio è presente in tutti i pazienti a prescindere dall'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali o sulle cellule dell'infiltrato linfocitario. Atezolizumab prolunga di oltre 4 mesi rispetto alla chemio la sopravvivenza mediana, con un hazard ratio pari a 0,73 e una differenza statisticamente significativa fra i due trattamenti. Inoltre, fatto estremamente importante, tutti i pazienti, anche quelli PD-L1 negativi, beneficiano del trattamento.

Non c'è solo l'immunoterapia, però. Al congresso europeo si è parlato anche di terapie mirate con inibitori delle tirosin chinasi, in particolare nei pazienti con specifiche mutazioni. Che novità ci sono su questo fronte?

Il dato forse più rilevante riguarda i pazienti che presentano un riarrangiamento del gene ALK. Sappiamo dagli studi di fase II che gli inibitori di ALK ceritinib e alectinib sono farmaci attivi nei pazienti che progrediscono dopo un trattamento con crizotinib, ma in questo ESMO il professor Giorgio Scagliotti, dell'Università di Torino, ha presentato i risultati dello studio di fase III ASCEND 5, in cui si è confrontato ceritinib con la chemioterapia con pemetrexed o docetaxel. Il trial, al quale hanno partecipato 231 pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule già trattati con crizotinib, ci dice che in questa popolazione ceritinib è superiore alla chemioterapia di seconda linea, con un aumento della sopravvivenza libera da progressione di circa 4 mesi. Ceritinib è sicuramente un farmaco importante, ma occorre tenere presente che la sua tossicità non è trascurabile, perché circa il 7% dei pazienti ha una nausea di grado 3/4 durante le

somministrazioni e circa il 4-5% ha diarrea di grado 3/4. Quindi, nell'ottica di un trattamento che va protratto a lungo termine, il profilo di tossicità non è facilissimo da gestire. Ciononostante, questo studio è fondamentale perché mostra che nella strategia complessiva, dopo un ALK-inibitore ha senso proseguire con un altro ALK-inibitore, invece che fare la chemioterapia. Sempre nell'ambito degli inibitori delle tirosin chinasi sono stati presentati anche i dati finali di sopravvivenza dello studio IMPRESS che mostrano come i pazienti che hanno sviluppato resistenza alla terapia di prima linea con gefitinib non devono continuare ad assumere questo farmaco in seconda linea in combinazione con la chemioterapia, perché questo può avere un effetto detrimentalmente sulla sopravvivenza. È un risultato atteso, perché i dati sulla sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale erano già stati presentati e andavano nella stessa direzione, ma erano ancora molto precoci. In ogni caso siamo fortunati, perché abbiamo ormai la terza generazione di inibitori delle chinasi, rappresentata da osimertinib, che probabilmente supererà le resistenze a gefitinib nei pazienti portatori della mutazione T790M del gene dell'EGFR.

Un altro ambito nel quale sono stati portati al congresso ESMO nuovi dati interessanti è quello della terapia neoadiuvante. Che risultati abbiamo?

I dati più nuovi sulla terapia neoadiuvante presentati a Copenhagen si riferiscono all'introduzione del trattamento con nivolumab negli stadi precoci della malattia. Il relativo studio è del tutto preliminare, ma evidenzia che c'è una quota di pazienti - 7 dei 18 arruolati - che hanno mostrato una risposta patologica importante, con una quantità di tumore residuo dopo il trattamento inferiore al 10%. Possiamo dire, quindi, che in questi pa-

zienti nivolumab è risultato in qualche modo quasi curativo. Date le piccole dimensioni dello studio, questi dati non ci permettono ancora di incorporare nivolumab in un regime neoadiuvante, ma senz'altro ci hanno fornito la *proof-of-principle* per continuare a esplorare ulteriormente questa possibilità.

Moltissime novità, quindi. Alla luce di queste nuove conoscenze, che messaggi finali si possono dare a chi si trova a gestire pazienti affetti da un tumore al polmone?

Innanzitutto, almeno per quanto riguarda la terapia di prima linea si va sempre di più verso la personalizzazione dei trattamenti. A ciascun paziente il suo farmaco, e per capire qual è quello giusto sono necessarie caratterizzazioni molecolari sempre più raffinate, che per ora riguardano la ricerca delle mutazioni dei geni EGFR, ALK e ROS1, ma in un futuro molto vicino comprenderanno anche l'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali. Nelle linee successive, invece, non è ancora così chiaro se la selezione dei pazienti sulla base delle caratteristiche molecolari offra un vantaggio in termini di sopravvivenza, perché sia nivolumab sia atezolizumab si sono dimostrati superiori alla chemioterapia indipendentemente dall'espressione di questo biomarcatore. Per il futuro, quello che speriamo e ci aspettiamo è di avere sempre più farmaci per cronicizzare la malattia dei pazienti che hanno mutazioni di EGFR o di ALK, utilizzando tanti farmaci in sequenza, che sono tutti agenti orali, anche se tutti questi soggetti nel loro iter di cura faranno anche la chemioterapia. Inoltre, quel che ci aspetta è sicuramente l'ingresso dell'immunoterapia nella prima linea per i pazienti PD-L1-positivi.

Alessandra Terzaghi

CA AL POLMONE, PEMBROLIZUMAB IN PRIMA LINEA DIMEZZA RISCHIO DI DECESSO E PROGRESSIONE

“Ricordatevi di questo giorno. È l’inizio di una nuova era nel trattamento del cancro al polmone”. Lo ha detto **Stefan Zimmermann**, dell’ospedale universitario di Losanna, ai giornalisti riuniti a Copenhagen per il congresso ESMO, presentando i dati che dimostrano la possibilità di impiego di pembrolizumab come prima linea di trattamento nei pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato, con un’espressione elevata di PD-L1.

Pembrolizumab, un anticorpo monoclonale che inibisce il checkpoint immunitario PD-1, negli studi KEYNOTE-024 e KEYNOTE-021 si è dimostrato infatti più efficace, rispettivamente in monoterapia e in combinazione con la chemioterapia, rispetto al trattamento di confronto.



Silvia Novello

Tumore del polmone,
pembrolizumab efficace come prima linea di trattamento

 **GUARDA IL VIDEO**



Attualmente, l'anticorpo è approvato come terapia di seconda linea per i pazienti con NSCLC avanzato che esprimono il ligando di PD-1, PD-L1, sulle cellule tumorali.

Lo studio KEYNOTE24

“KEYNOTE-024 è il primo studio di fase III su pembrolizumab come trattamento di prima linea nei pazienti con espressione elevata di PD-L1, che rappresentano il 27-30% di quelli con NSCLC in stadio avanzato” ha detto il primo autore del trial, **Martin Reck**, del Dipartimento di Oncologia toracica della Lung Clinic di Grosshansdorf, in Germania

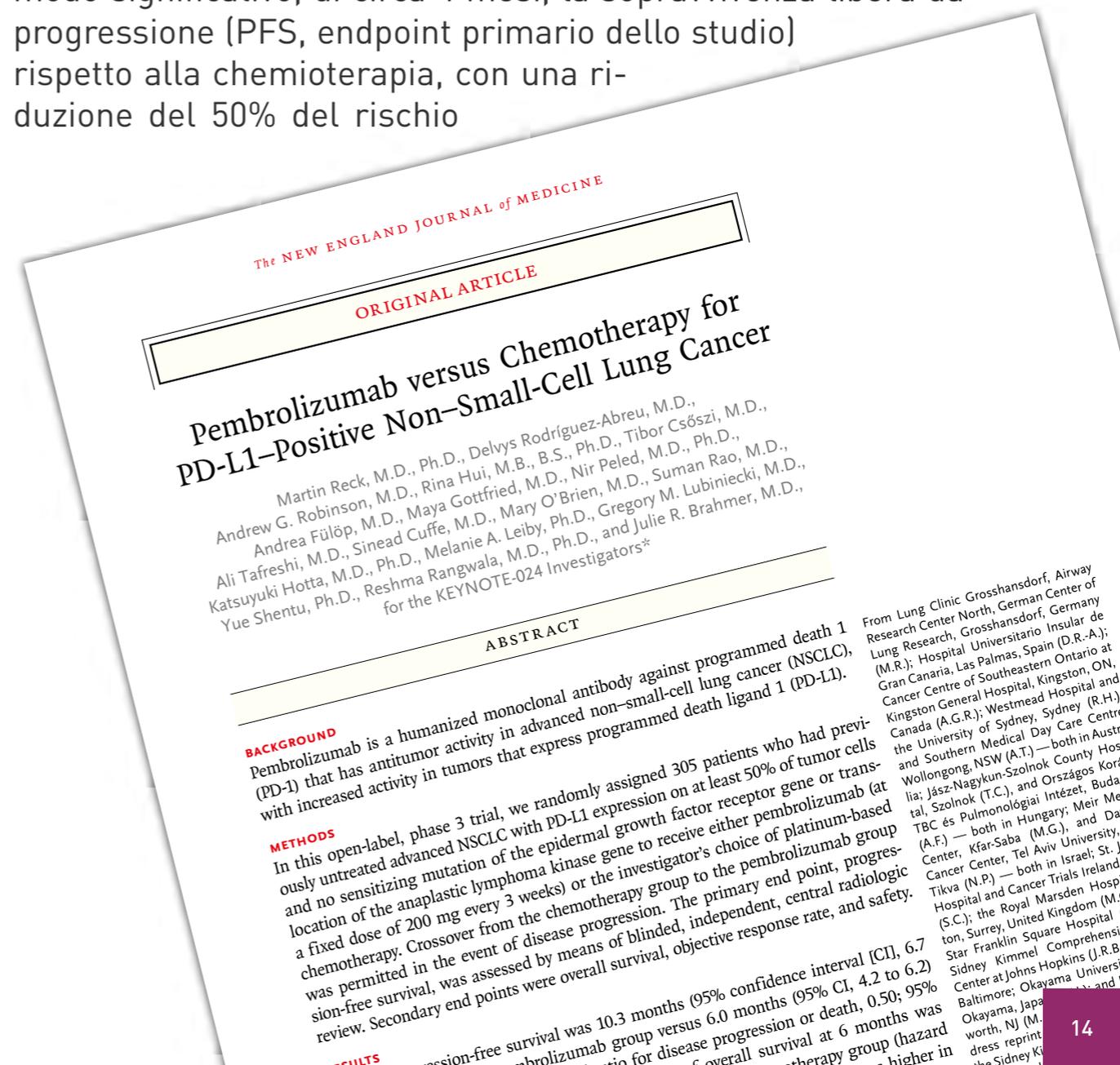
Lo studio – che è tra i più importanti presentati al congresso – è stato pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine, dove un editoriale di commento definisce pembrolizumab “un nuovo standard di cura” per la popolazione di pazienti studiata.

Il trial ha coinvolto 305 pazienti di 16 Paesi affetti da NSCLC in stadio avanzato e con un'espressione elevata della proteina PD-L1 (definita come un'espressione pari almeno al 50% sulle cellule tumorali). I pazienti con mutazioni attivanti dell'EGFR e con traslocazioni di ALK sono stati invece esclusi dall'arruolamento e Reck ha sottolineato che per questi soggetti “c'è una necessità sostanziale di trovare alternative migliori rispetto alla chemioterapia”.

“Il nuovo algoritmo di trattamento dovrebbe prevedere l'effettuazione immediata dei test per l'espressione di PD-L1 per identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento di prima linea con pembrolizumab” ha poi precisato Reck, aggiungendo che “lo studio KEYNOTE-024 sarà il trial di riferimento per il 30% dei pazienti con NSCLC avanzato, con espressione elevata di PD-L1”.

Dei 305 pazienti PD-L1-positivi randomizzati, 154 sono stati trattati con pembrolizumab (200 mg ogni 3 settimane) e la 151 con una chemioterapia a base di platino scelta dallo sperimentatore, che in 67 casi era rappresentata da carboplatino più pemetrexed. Nel braccio trattato con la chemioterapia, i pazienti che mostravano una progressione della malattia potevano passare a pembrolizumab come terapia di seconda linea; i pazienti che hanno fatto il crossover sono stati 66 (il 43,7%), mentre 46 hanno continuato a fare la terapia di mantenimento con pemetrexed e un ulteriore.

Il trattamento con pembrolizumab ha mostrato di migliorare in modo significativo, di circa 4 mesi, la sopravvivenza libera da progressione (PFS, endpoint primario dello studio) rispetto alla chemioterapia, con una riduzione del 50% del rischio



di decesso e progressione della malattia (10,3 mesi contro 6 mesi; HR 0,50; P < 0,001) (figura 1).

Inoltre, l'anticorpo ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza globale (OS, endpoint primario dello studio), tanto che a 6 mesi dall'inizio del trattamento l'80,2% dei pazienti del gruppo pembrolizumab era vivo contro il 72,4% nel gruppo sottoposto alla chemioterapia (HR 0,60; P = 0,005).

L'anti PD-1 si è associato anche a una percentuale di risposta complessiva superiore più alta rispetto alla chemioterapia (44,8% contro 27,8%), una durata mediana della risposta più lunga (mediana NR contro 6,3 mesi) (tabella 1) e un'incidenza inferiore degli eventi avversi di ogni grado (73% contro 90%) e di grado 3-5 (27% contro 53%).

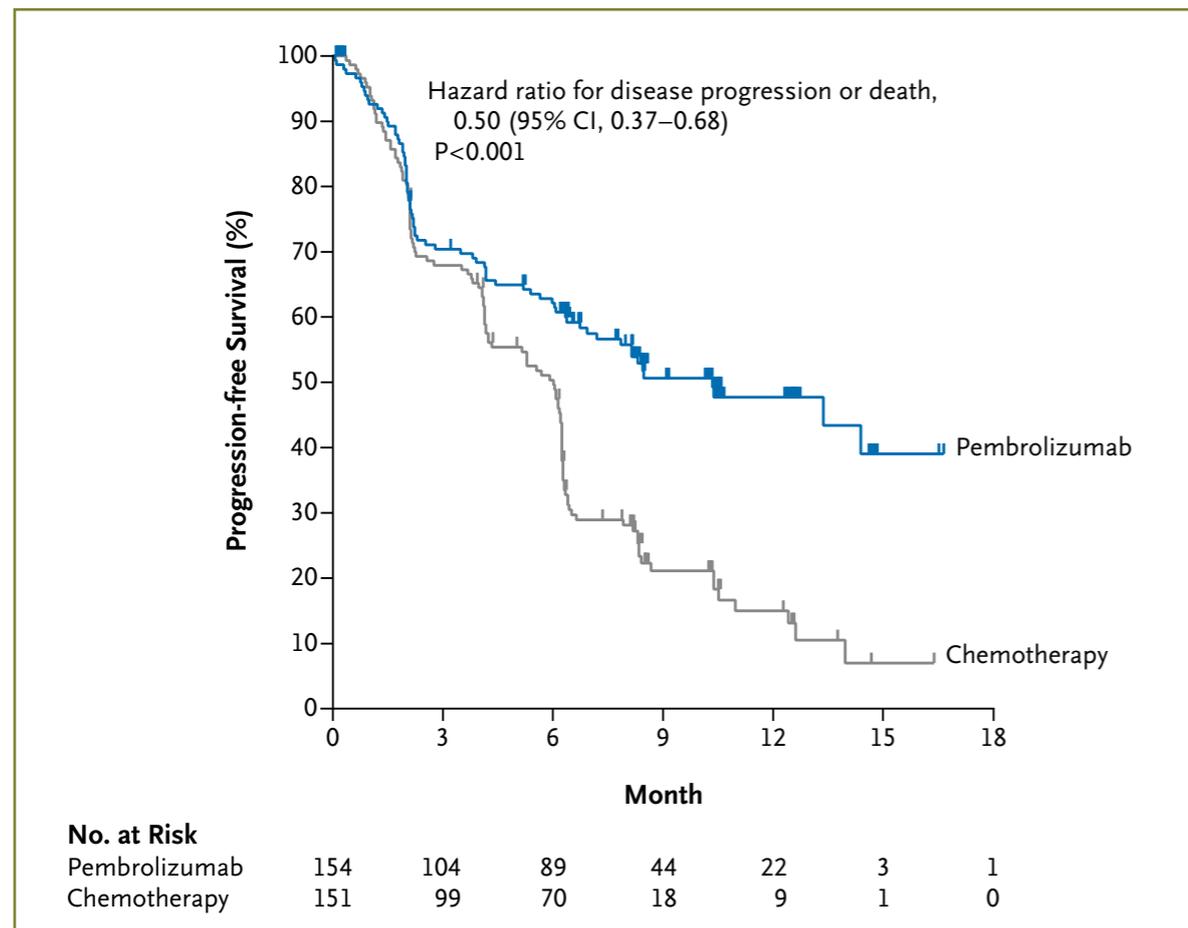


Figura 1: Sopravvivenza libera da progressione nella popolazione Intention-to-Treat. Stime di Kaplan Meier della sopravvivenza libera da progressione a seconda del gruppo di trattamento.

“Siamo di fronte a dati che non si limitano a una significatività solo statistica, ma implicano un impatto concreto nella pratica clinica quotidiana – ha commentato **Silvia Novello**, professore di Oncologia medica all'Università di Torino -. Il 60-70% delle neoplasie polmonari è diagnosticato in fase avanzata di malattia. L'immuno-oncologia finora ha mostrato risultati positivi in seconda linea e prevalentemente nei pazienti con istologia squamosa. Ora quest'arma dimostra di essere efficace in prima linea, quindi al momento della diagnosi, e anche in pazienti con istologia non-squamosa, che rappresentano la grande maggioranza. Il vantaggio per i pazienti è significativo perché, se rispondono a determinati requisiti, possono evitare la chemioterapia e aver accesso a farmaci innovativi caratterizzati da una tollerabilità migliore rispetto alla chemioterapia”.

“Se si analizzano le curve di sopravvivenza riferite ai pazienti selezionati in base all'espressione della proteina PD-L1 sulle cellule tumorali i dati sono impressionanti” ha aggiunto l'oncologa.

	Pembrolizumab (N = 154)	Chemioterapia (N = 154)
Variabile		
Risposta obiettiva		
N. di pazienti	69	42
% (IC al 95%)	44,8 (36,8-53,0)	27,8 (20,8-35,7)
Tempo alla risposta (mesi)		
Mediana	2,2	2,2
Range	1,4-8,2	1,8-12,2
Durata della risposta (mesi)		
Mediana	NR	6,3
Range	1,9+ - 14,5+	2,1+ - 12,6+

Tabella 1. Dati di risposta nella popolazione Intention-to-Treat. NR = non raggiunto.

Commentando i risultati, **Johan Vansteenkiste**, dell'Università Cattolica di Lovanio, ha affermato che “questo studio potrebbe cambiare la pratica attuale per il trattamento di pazienti con NSCLC avanzato. È la prima volta che una terapia ha migliorato la PFS rispetto all'attuale trattamento standard di prima linea, rappresentato dalla chemioterapia con una doppietta a base di platino”.

“KEYNOTE-024 ha centrato il suo endpoint primario, a differenza di altri trial, probabilmente perché ha arruolato solo pazienti che avevano un'espressione di PD-L1 almeno del 50% ed erano quindi i candidati ottimali per il trattamento con pembrolizumab” ha aggiunto il professore, sottolineando che ora “si dovrebbero fare ulteriori studi per capire se i anche pazienti con bassi livelli di espressione di PD-L1 possono ottenere un beneficio maggiore con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia.”

In ogni caso, proprio sulla base dei dati di KEYNOTE-024, nel settembre scorso la Food and Drug Administration ha concesso al farmaco la priority review per la domanda di registrazione come terapia di prima linea in pazienti con NSCLC avanzato e positivo alla proteina PD-L1. L'agenzia Usa dovrebbe prendere una decisione definitiva in merito all'approvazione il prossimo 24 dicembre.

Lo studio KEYNOTE-021

Pembrolizumab è protagonista come trattamento di prima linea (in questo caso combinato con la chemio) anche dello studio di fase II KEYNOTE-021, anch'esso presentato al congresso ESMO e pubblicato in contemporanea su The Lancet Oncology.

Il trial ha coinvolto 123 pazienti con NSCLC in stadio avanzato (IIIb o IV), con istologia non squamosa, nei quali ha valutato se l'aggiunta di pembrolizumab a una doppietta a base di platino (carboplatino più pemetrexed) in prima linea sia in grado di migliorare l'efficacia del trattamento.



Nel gruppo trattato con pembrolizumab in combinazione con la chemioterapia si è osservato quasi un raddoppio della percentuale di risposta obiettiva, endpoint primario dello studio (55% contro 29%; $P = 0,0016$) e una riduzione significativa del rischio di progressione o di morte, del 47%, rispetto al gruppo trattato con la sola chemioterapia (HR 0,53; $P=0,010$), indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1.

“Lo studio - ha sottolineato Novello - ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando un chiaro vantaggio in termini di risposta obiettiva. Anche sotto il profilo della tollerabilità, la combinazione con la chemioterapia non ha influito in modo significativo sull'incidenza degli eventi avversi”.

Questi risultati interessanti andranno ora confermati in uno studio randomizzato di fase III, che è già in corso.

Di fronte a questo cambio di paradigma, che vede oggi una concreta opportunità terapeutica nell'utilizzo di pembrolizumab in monoterapia in prima linea, è necessario considerare i biomarcatori quali potenziali strumenti per identificare in anticipo i pazienti che possono beneficiare maggiormente dell'immunoterapia.

“Nel prossimo futuro - ha sottolineato Novello - la collaborazione fra oncologi e anatomo-patologi, chiamati a identificare questi parametri, diventerà ancora più importante. Il nostro obiettivo è aumentare la percentuale di pazienti in grado di rispondere alle terapie in funzione delle caratteristiche del tumore da cui sono colpiti”. I vantaggi in termini di risparmi per il sistema sono evidenti.

“Sarà infatti possibile in questo modo razionalizzare le risorse - ha concluso l'esperta - perché potremo trattare con il farmaco giusto i pazienti selezionati in base all'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali e continuare quindi il percorso nella medicina di precisione”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Reck, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med. 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1606774.

C.J. Langer, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3)



CA AL POLMONE ALK+, CERITINIB IN SECONDA LINEA RITARDA LA PROGRESSIONE RISPETTO ALLA CHEMIO

L'inibitore di ALK+ ceritinib è in grado di prolungare in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia, l'attuale standard per la seconda linea, nei pazienti con un carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato ALK-positivi (ALK+), già trattati in prima linea con crizotinib. A dimostrarlo sono i risultati dello studio fase III ASCEND-5, presentati al congresso di Copenhagen da **Giorgio Scagliotti**, direttore del Dipartimento di Oncologia dell'Università di Torino, Italia.

Nel campione studiato, infatti, la PFS è risultata di 5,4 mesi nel gruppo trattato con ceritinib contro 1,6 mesi in quello sottoposto alla chemioterapia.

Scagliotti ha spiegato che la maggior parte dei pazienti con un carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK+ trattati in prima linea con l'attuale standard, cioè inibitore di ALK crizotinib, sviluppano resistenza al farmaco e attualmente il trattamento di seconda linea è rappresentato dalla sola chemioterapia.

ASCEND-5 "è stato il primo studio di fase III in cui si è valutato se l'inibitore di ALK seconda generazione ceritinib sia superiore alla chemioterapia nei pazienti con un carcinoma polmonare non a piccole cellule in progressione dopo una terapia con crizotinib" ha detto l'oncologo.



 **GUARDA IL VIDEO**

Lo studio ASCEND-5

Lo studio, randomizzato e in aperto, ha coinvolto 231 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, in cui il tumore aveva progredito dopo un trattamento con crizotinib e uno o due regimi chemioterapici.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1: 1 al trattamento con ceritinib 750 mg/die (115 pazienti) o la chemioterapia scelta dallo sperimentatore (pemetrexed 500 mg/m² in 40 pazienti e docetaxel 75 mg/m² in 73). Tre pazienti non sono stati trattati. I pazienti che hanno interrotto la chemioterapia a causa del-

la progressione della malattia potevano passare al trattamento con ceritinib e, complessivamente, 75 di essi lo hanno fatto.

La PFS, endpoint primario dello studio e valutata da un comitato di revisione indipendente in cieco (BIRC), è risultata superiore di quasi 4 mesi nel gruppo ceritinib rispetto al gruppo chemioterapia, con una riduzione del 51% del rischio di decesso o progressione (HR 0,49; $P < 0,001$).

Il trattamento con ceritinib ha inoltre aumentato la percentuale di risposta complessiva (ORR) rispetto alla chemioterapia: 39,1% contro 6,9%. I pazienti che hanno raggiunto una risposta completa o parziale sono stati rispettivamente 45 contro 8 e la percentuale di controllo della malattia (che comprendeva anche i casi di stabilizzazione) è risultata del 76,5% contro 36,2%

Non si è osservato, invece, alcun miglioramento della sopravvivenza globale (OS) mediana con l'inibitore di ALK rispetto alla chemioterapia (18,1 mesi contro 20,1). “Non abbiamo osservato un miglioramento della sopravvivenza globale con ceritinib,

probabilmente perché i pazienti che sono passati dalla chemioterapia a ceritinib ne hanno diluito il potenziale benefico”.

Le tossicità osservate nel gruppo trattato con ceritinib sono risultate simili a quelle osservate negli studi di fase I e II. Gli eventi avversi di grado 3/4 più frequenti in questo gruppo sono stati nausea (7,8%), vomito (7,8%) e diarrea (4,3%), mentre in quello assegnato alla chemioterapia sono stati neutropenia (15,5%), affaticamento (4,4%) e nausea (1,8%).

Scagliotti ha sottolineato come gli studi di fase I abbiano definito la dose massima tollerata, ma ora sia giunto il momento di fare una rivalutazione. “Dobbiamo trovare la dose biologica ottimale in grado di mantenere l'efficacia” ha affermato l'oncologo.

Il professore ha poi riferito che gli outcome riferiti dai pazienti, tra cui i sintomi specifici del cancro al polmone e lo stato di salute generale, sono migliorati in modo significativo con ceritinib rispetto al placebo ($P < 0,05$).



Nuovo paradigma di trattamento dopo il fallimento di crizotinib
“Questo studio apre un nuovo paradigma di trattamento dopo il fallimento di crizotinib. Sarebbe ora logico somministrare ai pazienti in prima linea crizotinib e in seconda linea ceritinib, così da avere una sequenza di farmaci attivi” ha concluso Scagliotti.

Alice Shaw, a capo dell'oncologia toracica del Massachusetts General Hospital Cancer Center di Boston, ha sottolineato come ASCEND-5 sia il primo studio randomizzato in cui si è confrontato un inibitore di ALK di seconda generazione con la seconda linea standard, cioè la chemioterapia, in pazienti ALK+ dopo il fallimento della prima linea standard, attualmente rappresentata da crizotinib.

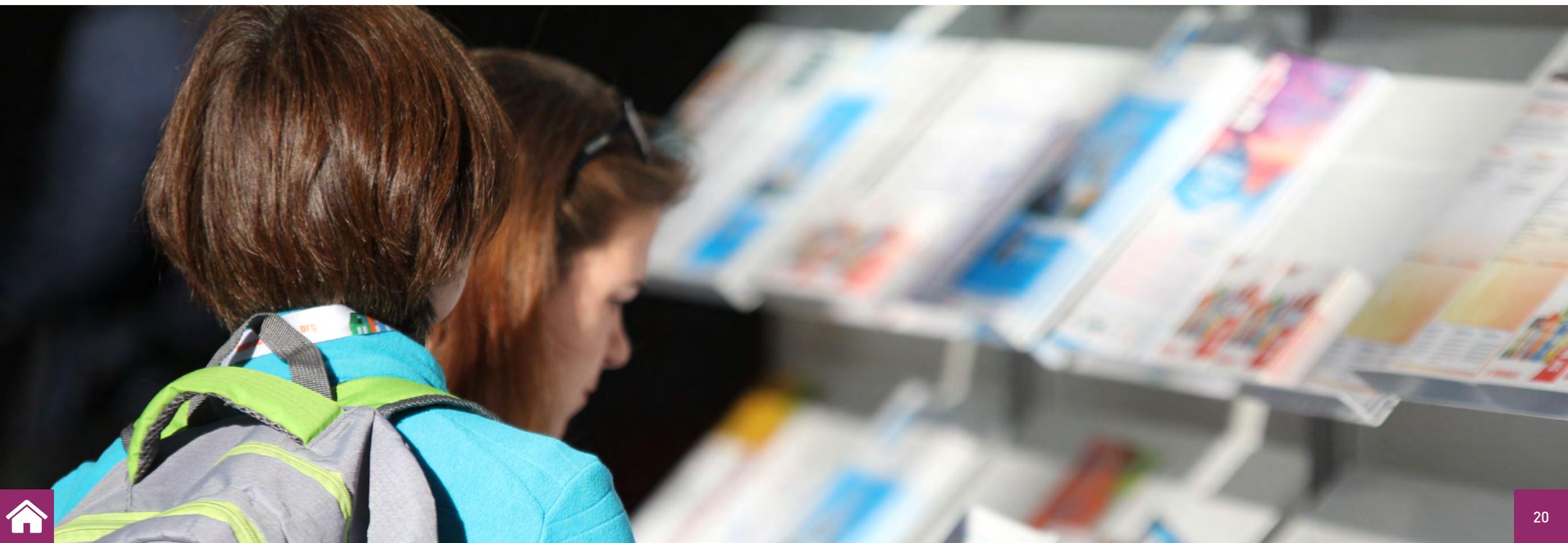
“Studi a singolo braccio hanno suggerito che ceritinib e alectinib potrebbero essere opzioni standard nel setting di seconda linea dopo crizotinib” ha detto la Shaw. “Ma l'effetto positivo sulla sopravvivenza libera da progressione in questo studio di fase III conferma che sia ha un beneficio maggiore utilizzando

un secondo inibitore di ALK rispetto alla chemioterapia standard. Pertanto una sequenza rappresentata da crizotinib seguito da un inibitore di ALK di seconda generazione diventerà il trattamento standard per i pazienti con un cancro al polmone metastatico ALK+”.

L'oncologa ha, infine, ricordato che si stanno aspettando i risultati degli studi in cui si stanno valutando gli inibitori di ALK di seconda generazione ceritinib (rispetto alla chemioterapia) e alectinib (contro crizotinib) nella setting della prima linea. Il secondo dei due trial affronta una delle questioni più importanti nell'ambito dell'oncologia toracica, cioè stabilire quale sia l'inibitore di ALK migliore da somministrare in prima battuta.

Update dello studio ASCEND-3

Durante il congresso ESMO sono stati presentati anche i risultati aggiornati dello studio di fase II ASCEND-3, nel quale, dopo un follow-up era pari a 25,9 mesi, pazienti con un carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK+ trattati con ceritinib come



primo inibitore di ALK (post-chemioterapia) hanno mostrato una PFS mediana di 18,4 mesi (IC al 95% 10,9-26,3)

Questi risultati sono perfettamente in linea con quelli dello studio di fase I ASCEND-1, nel quale la PFS mediana è risultata pure di 18,4 mesi (IC 95% 15,2-non raggiunta).

L'analisi precedente dello studio ASCEND-3 aveva indicato che dopo un follow-up mediano di 8,3 mesi la PFS mediana non era stata raggiunta.

ASCEND-3 è uno studio multicentrico di fase II, a braccio singolo, in aperto, che ha coinvolto 124 pazienti affetti da un carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK+ che avevano fatto fino a tre linee di chemioterapia e non erano mai stati trattati in precedenza con un inibitore di ALK. Il 39,5% dei pazienti presentava metastasi cerebrali al basale.

Al momento dell'analisi, l'OS stimata a 18 mesi era del 73,4% (IC al 95% 64,6-80,4), la percentuale di risposta complessiva (ORR) del 63,7% (IC al 95% 54,6-72,2) e la durata mediana della risposta di 23,9 mesi (IC al 95% 16,6-non stimabile). Inoltre, nel 94,7% dei pazienti è stata dimostrata una diminuzione della massa tumorale rispetto al basale

In una sottoanalisi dello studio, l'ORR è risultata del 63,3% (IC al 95% 48,3-76,6) e quella di controllo della malattia (DCR) dell'83,7% (IC al 95% 70,3-92,7) nel sottogruppo di pazienti con metastasi cerebrali al basale. Nel sottogruppo senza metastasi cerebrali le percentuali corrispondenti sono risultate simili e pari rispettivamente al 64% (IC al 95% 52,1-74,8) e 88% (IC al 95% 78,4-94,4).

Gli eventi avversi più frequenti sono stati la diarrea (con un'incidenza dell'85,5%, del 3,2% se di grado 3/4), nausea (rispettivamente 77,4% e 6,5%) e vomito (71,8% e 6,5%).

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

G. Scagliotti, et al. Ceritinib contro chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. ESMO 2016; abstract LBA42_PR.

E. Felip, et al. Phase 2 study of ceritinib in previously treated ALK-naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): whole body efficacy in all pts and in pts with baseline brain metastases (BM). ESMO 2016; abstract 12080.

CA AL POLMONE METASTATICO, PEMBROLIZUMAB IN SECONDA LINEA SI CONFERMA MEGLIO DELLA CHEMIO SULLA SOPRAVVIVENZA

L'anticorpo monoclonale anti-PD-1 pembrolizumab si conferma superiore alla chemioterapia standard con docetaxel in termini di sopravvivenza, ma non solo, come trattamento di seconda linea per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, sia quelli i cui tumori esprimono PD-L1 (con un tumor proportion score, TPS, $\geq 1\%$) sia in quelli con alti livelli di espressione di PD-L1 (con TPS $\geq 50\%$). Lo dimostrano i dati di sopravvivenza globale (OS) a 18 mesi dello studio di fase II/III KEYNOTE-010, presentati al congresso ESMO 2016 a Copenhagen (abstract # LBA48).

“Questi risultati - che mostrano una sopravvivenza superiore anche con un follow-up più lungo tra i pazienti che esprimono PD-L1, nonché una migliore qualità della vita - indicano che pembrolizumab è un'opzione di trattamento durevole per molti pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato, già trattati in precedenza” ha detto il primo autore dello studio, **Roy S. Herbst**, professore di medicina e direttore dell'oncologia medica dello Yale Cancer Center e dello Smilow Cancer Hospital presso l'Università di Yale, a New Haven. “Questi dati rafforzano anche il valore dell'utilizzo di PD-L1 come biomarker per identificare i pazienti che sono in grado di beneficiare di pembrolizumab” ha aggiunto l'oncologo.

Al congresso sono stati presentati anche i dati di un'analisi secondaria dello studio KEYNOTE-010 sulla qualità correlata alla salute riferita dal paziente, che mostra come un maggior numero di pazienti trattati con pembrolizumab abbia riportato risultati positivi rispetto ai pazienti trattati con la chemioterapia (abstract # 1219P).

Inoltre, è stata presentata un'analisi della prevalenza del ligando di PD-1, PD-L1, effettuata combinando i dati di tre studi diversi, tra cui anche KEYNOTE-010. Nel complesso, è emerso che il 66% dei pazienti arruolati presentava una qualche espressione di PD-L1 e nel 28% i livelli di espressione di PD-L1 erano elevati (abstract # 1060P).

Nuovi dati di efficacia dello studio KEYNOTE-010

KEYNOTE-010 è uno studio randomizzato e in aperto in cui si sono confrontati due diversi dosaggi di pembrolizumab (2 mg/kg o 10 mg/kg ogni 3 settimane) con la chemioterapia standard (docetaxel 75 mg/m² ogni 3 settimane) in pazienti con NSCLC metastatico già trattati in precedenza.

Gli endpoint primari erano l'OS e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti i cui tumori avevano un TPS $\geq 1\%$ e in pazienti con TPS $\geq 50\%$. Gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di risposta complessiva (ORR) e la durata della risposta.

Questo trial è stato il primo di questo tipo a valutare il potenziamento di un'immunoterapia rispetto alla chemioterapia sulla base dell'espressione di PD-L1 in pazienti con un NSCLC metastatico. Come già annunciato in precedenza, lo studio ha centrato il suo obiettivo primario, dimostrando che pembrolizumab ha migliorato in modo significativo l'OS rispetto alla chemioterapia nei pazienti con un'espressione di PD-L1 almeno dell'1%.

I risultati sono apparsi simili nei pazienti trattati con la dose approvata dell'anticorpo (2 mg/kg ogni 3 settimane) e in quelli trattati con una dose sperimentale (10 mg/kg ogni 3 settimane).

Inoltre, questi dati sono serviti come base per l'approvazione di pembrolizumab da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) nel luglio scorso e sono attualmente al vaglio della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di seconda linea o di linee successive del NSCLC.

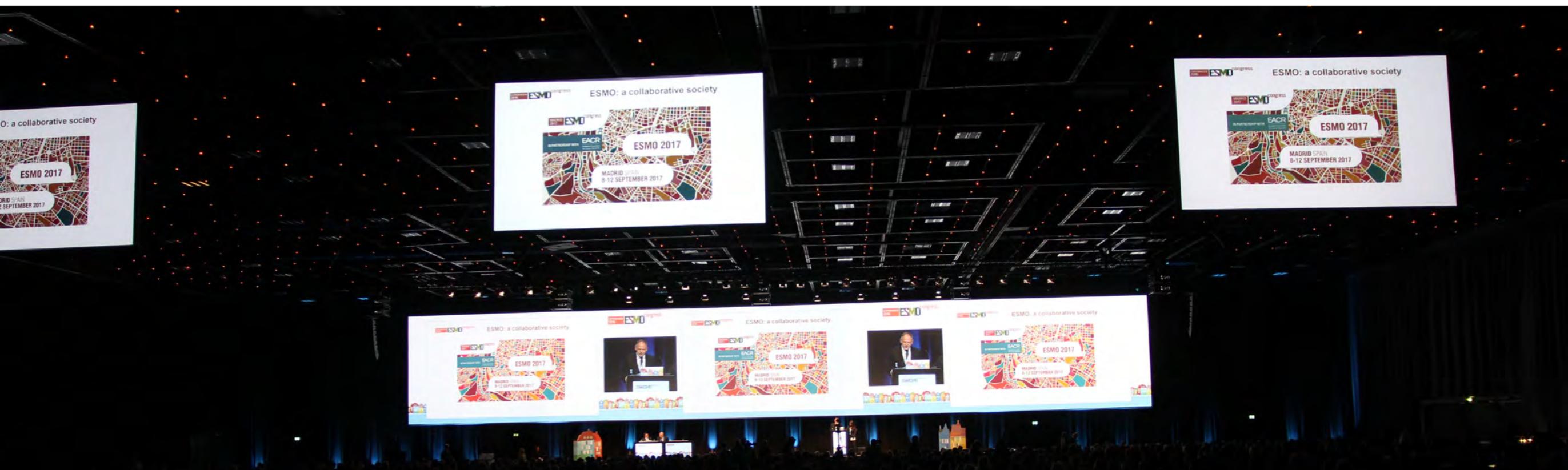
Al congresso ESMO sono stati portati i dati relativi a 1034 pazienti e ulteriori 6 mesi di follow-up, con un follow-up mediano

di 19,2 mesi (range, 11,7-29,7). Sia nei pazienti con un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sia in quelli con un'espressione $\geq 50\%$ il gruppo trattato con pembrolizumab ha mostrato risultati superiori di OS, PFS e ORR rispetto a quello trattato con docetaxel, con entrambe le dosi dell'anticorpo.

Nei pazienti con un TPS $\geq 1\%$ l'OS a 18 mesi è risultata del 37% (HR 0,72; IC al 95% 0,60-0,87; P = 0,0003) con pembrolizumab 2 mg/kg, 43% (HR 0,60; IC al 95% 0,50-0,73; P < 0,00001) con pembrolizumab 10 mg/kg e 24% con docetaxel.

L'OS mediana è stata di 10,5 mesi con pembrolizumab 2 mg/kg, 13,6 mesi con pembrolizumab 10 mg/kg e 8,6 mesi con docetaxel, mentre l'ORR è risultata rispettivamente del 19% (IC al 95% 15-23, P = 0,00025), 20% (IC al 95% 16-25; P = 0,00004) e 10% (IC al 95% 7-13).

Nei pazienti con qualsiasi livello di espressione di PD-L1 che hanno risposto al trattamento, le risposte a pembrolizumab hanno continuato a dimostrarsi durature: in ognuno dei bracci



trattati con pembrolizumab il 60 % dei pazienti era ancora vivo al momento dell'analisi, non in progressione e non era stato sottoposto ad alcuna terapia aggiuntiva contro il 15 % dei pazienti nel braccio trattato con docetaxel.

Nei pazienti con espressione elevata di PD-L1 (TPS \geq 50%), l'OS a 18 mesi è stata del 46 % (HR 0,54; IC al 95% 0,39-0,73; P = 0,00004) con pembrolizumab 2 mg/kg, 52% con pembrolizumab 10 mg/kg (HR 0,48; IC al 95% 0,35-0,66; P <0,00001) e 24% con docetaxel.

In questo gruppo, l'OS mediana è stata rispettivamente di 15,8 mesi, 18,8 mesi e 8,2 mesi, mentre l'ORR è stata del 29% (IC al 95% 22-38; P <0,00001), 32% (IC al 95% 24-40; P <0,00001) con pembrolizumab 10 mg/kg e 9% (IC al 95% 5-14) con docetaxel.

Anche in questo sottogruppo le risposte a pembrolizumab hanno continuato a dimostrarsi durature: il 68% dei pazienti trattati con pembrolizumab 2 mg/kg e il 63% di quelli trattati con 10 mg/kg erano vivi al momento dell'analisi, non in progressione e non erano stati sottoposti ad alcuna terapia aggiuntiva contro il 15 % nel braccio trattato con docetaxel.

Nuovi dati di sicurezza dello studio KEYNOTE-010

Il profilo di sicurezza di pembrolizumab nello studio KEYNOTE-010 è apparso in linea con quello osservato negli studi precedenti sull'anticorpo e gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati meno frequenti con pembrolizumab rispetto a docetaxel.

Nell'intera popolazione studiata, la frequenza degli eventi avversi di grado 3-5 correlati al trattamento è stata del 13% con pembrolizumab 2 mg/kg, 17% con pembrolizumab 10 mg/kg e 36% con docetaxel.

Rispetto alla precedente analisi, due ulteriori pazienti del braccio pembrolizumab 2 mg/kg e cinque nel braccio pembrolizumab 10 mg/kg hanno manifestato eventi avversi immuno-mediate, nessuno dei quali fatale. Gli eventi avversi immuno-mediate di grado 3-5 che si sono verificati in due o più pazienti sono stati polmonite (in 14 pazienti), tossicità cutanee gravi (in 8) e colite (in 4). Ulteriori eventi avversi immuno-mediate osservati in almeno due pazienti nei bracci trattati con pembrolizumab sono stati ipotiroidismo, ipertiroidismo, pancreatite, insufficienza surrenalica, miosite, tiroidite, epatite, ipofisite e diabete mellito di tipo 1.

Nello studio, ad oggi, ci sono stati 10 eventi avversi correlati al trattamento che hanno portato al decesso del paziente, due con pembrolizumab 2 mg/kg, tre con pembrolizumab 10 mg/kg e cinque con docetaxel.

Outcome riferiti dal paziente dello studio KEYNOTE-010

Al congresso europeo sono stati presentati anche i risultati dello studio KEYNOTE-010 relativi alla qualità di vita correlata alla salute (HRQoL). I risultati sono basati su valutazioni riferite dai pazienti utilizzando i questionari validati EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ Lung Cancer 13 ed EuroQol-5D-3L, che consentono di misurare outcome come il funzionamento sociale, fisico, di ruolo, emotivo e cognitivo, così come i sintomi correlati al cancro ai polmoni e al trattamento.

Nel complesso, dal basale alla valutazione delle 12 settimane i pazienti trattati con pembrolizumab (2 mg/kg o 10 mg/kg) hanno riportato miglioramenti numerici, alcuni dei quali statisticamente significativi, dell'HRQoL e mostrato un prolungamento del tempo per arrivare al peggioramento dei sintomi del cancro al polmone rispetto a quelli trattati con docetaxel-

Questi risultati, insieme con i risultati di ulteriori analisi sugli outcome riferiti dai pazienti, suggeriscono che l'HRQoL e i sintomi sono stati mantenuti o sono migliorati più con pembrolizumab che con docetaxel.

Quanto è espresso PD-L1?

In un altro lavoro presentato al congresso, i ricercatori hanno valutato per la prima volta la prevalenza dell'espressione di PD-L1 nei pazienti selezionati per tre studi: KEYNOTE-001, -010 e -024.

L'analisi ha riguardato complessivamente 4784 pazienti con NSCLC selezionati per questi studi e nei cui tumori era valutabile l'espressione di PD-L1.

In questo campione, il 66% dei pazienti è risultato esprimere PD-L1 (con un TPS 1%) e il 28% aveva un'espressione elevata del ligando (con un TPS ≥ 50 %). Questi risultati sono stati simili nei diversi sottogruppi, indipendentemente dalle caratteristiche demografiche e della malattia esaminate, tra cui il numero di linee precedenti di terapia effettuate, l'età, l'origine del tumore (primario e metastasi) e l'istologia (squamoso e non squamoso).

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

R.S. Herbst, et al. Pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) for previously treated, PD-L1-expressing NSCLC: Updated outcomes of KEYNOTE-010. *Ann Oncol.* 2016;27 (suppl 6);doi: 10.1093/annonc/mdw435.47.



CA AL POLMONE, IN PRIMA LINEA NIVOLUMAB NON RIMPIAZZA LA CHEMIOTERAPIA

Dopo tanti successi, è arrivata una battuta di arresto per nivolumab, che nello studio CheckMate-026 non ha dato risultati migliori della chemioterapia come trattamento di prima linea per il tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC).

Lo studio, i cui dati principali erano già stati diffusi nel mese di agosto, è stato presentato al congresso ESMO e ha arruolato pazienti il cui tumore esprimeva la proteina PD-L1 su oltre il 5% delle cellule.

Secondo gli autori, affinché nivolumab possa migliorare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia nel cancro al polmone in stadio avanzato potrebbe essere necessaria una maggiore selezione dei pazienti.

Nello studio CheckMate-026, la PFS, endpoint principale del trial, è risultata di 4,2 mesi nel gruppo trattato con nivolumab contro 5,9 mesi nel gruppo trattato con una chemioterapia a base di platino (HR 1,15; IC al 95% 0,91-1,45; P = 0,25).

La sopravvivenza globale (OS), invece, è stata pari a 1,4 mesi nel gruppo nivolumab contro 13,2 mesi nel gruppo trattato con la chemioterapia (HR 1,02; IC al 95% 0,80-1,30).

La sicurezza di nivolumab è risultata in linea con quanto già noto da studi precedenti. Durante lo studio non sono emerse nuove problematiche di sicurezza e il farmaco si è dimostrato meno tossico della chemioterapia. Eventi avversi di qualunque gravità e di grado 3-4 si sono verificati, rispettivamente, nel 71% e 18% dei pazienti del gruppo nivolumab e nel 92% e 51% di quelli del gruppo trattato con la chemio.

“I risultati deludenti in termini di PFS potrebbero dipendere da diversi motivi” ha detto il primo autore del trial, **Mark Socinski**, del Florida Hospital Cancer Institute. “Per quanto riguarda l’OS, nel braccio assegnato alla chemioterapia c’è stata una percentuale elevata di crossover all’immunoterapia e in questo braccio l’OS è risultata migliore rispetto agli standard storici, il che potrebbe essere legato alla presenza di un maggiore numero di donne e di pazienti asiatici. Stiamo conducendo ulteriori analisi per valutare questi risultati” ha aggiunto l’oncologo.

Il cancro al polmone rappresenta la causa principale di decessi correlati al cancro negli Stati Uniti e si prevede che nel 2016 sarà responsabile di oltre 158mila morti. Attualmente, la prima opzione per i pazienti la cui malattia al momento della diagnosi è già in fase avanzata è la chemioterapia.

“La chemioterapia a base di platino è il trattamento standard di prima linea, perché prolunga la sopravvivenza dei pazienti e allevia i sintomi” ha ricordato Socinski. “Se vogliamo sostituirla con l’immunoterapia, dobbiamo essere sicuri di poter identificare i pazienti che ne trarranno il beneficio maggiore”.

I due inibitori di PD-1 nivolumab e pembrolizumab si sono entrambi dimostrati efficaci come trattamento di seconda linea nel NSCLC.

Nel setting della prima linea le cose sono andate diversamente (pembrolizumab ha centrato l’obiettivo, mentre nivolumab no), ma i due farmaci sono stati testati con approcci diversi. Nello studio KEYNOTE-024, un trial di fase III i cui dati completi

sono stati anch'essi presentati all'ESMO di quest'anno, pembrolizumab in monoterapia è risultato associato a un aumento del 50% della PFS e dell'OS rispetto alla chemioterapia nei pazienti con NSCLC avanzato non trattati in precedenza, ma i partecipanti erano soggetti i cui tumori esprimevano PD-L1 su almeno il 50% delle cellule. Quest'ultimo aspetto (espressione di PD-L1 non inferiore al 50% contro espressione almeno del 5%) differenzia le due popolazioni di paziente studiati nei due trial.

“Le combinazioni di immunoterapie potrebbero aumentare la percentuale di pazienti che beneficiano in prima linea” ha aggiunto Socinski.

In effetti, l'azienda che ha sviluppato nivolumab (Bristol-Myers Squibb) punta molto sulla terapia di combinazione e sta attualmente conducendo lo studio CheckMate-227 su 1980 pazienti in cui si testa la combinazione di nivolumab e ipilimumab per i pazienti PD-L1-positivi e nivolumab più ipilimumab oppure as-



sociato alla chemioterapia a base di platino nei pazienti PD-L1-negativi.

La fiducia in questa combinazione deriva dagli eccellenti risultati dello studio di fase Ib CheckMate-012, in cui nei pazienti trattati con nivolumab più ipilimumab si sono ottenute percentuali di risposta obiettiva comprese fra il 39 e il 47%. I primi dati del trial dovrebbero essere disponibili nel gennaio del 2018.

Disegno dello studio CheckMate-026

CheckMate-026 è un trial di fase III, randomizzato e in aperto, in cui si è valutato nivolumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia scelta dello sperimentatore in pazienti affetti da un cancro al polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato. I pazienti arruolati non avevano ricevuto alcun trattamento sistemico precedente per la malattia avanzata ed erano positivi per l'espressione di PD-L1.

Lo studio ha coinvolto 541 pazienti, assegnati in modo casuale e in rapporto 1:1 al trattamento con nivolumab 3 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane o alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore a seconda dell'istologia dei pazienti (a cellule squamose o a cellule non-squamose) fino alla progressione della malattia, alla comparsa di una tossicità inaccettabile o al completamento di 6 cicli.

I pazienti assegnati alla chemioterapia che mostravano una progressione della malattia potevano passare al trattamento con nivolumab come intervento di seconda linea.

L'endpoint primario era la PFS, valutata da un comitato indipendente di radiologi revisori, in pazienti con un'espressione di PD-L1 \geq 5% sulle cellule tumorali.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Socinski, et al. CheckMate-026: A Phase 3 Trial of Nivolumab contro Investigator's Choice (IC) of Platinum-Based Doublet Chemotherapy (PT-DC) as First-Line Therapy for Stage IV/Recurrent Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) - Positive NSCLC. ESMO 2016; abstract LBA7_PR.

CA POLMONARE METASTATICO, RISPOSTE DURATURE CON NIVOLUMAB NEI PAZIENTI PRETRATTATI

Al congresso ESMO sono stati resi noti i risultati aggiornati dei due studi pilota di fase III, CheckMate-057 e CheckMate-017, che dimostrano che più di un terzo dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule metastatico pre-trattati presentava risposte ongoing in entrambi gli studi nel braccio nivolumab, rispetto a nessun caso di risposta ongoing tra i pazienti trattati con docetaxel.

Nello studio CheckMate-057, la durata mediana della risposta (DOR) è risultata di 17,2 mesi (IC 95% 8,4 - NE) con nivolumab e di 5,6 mesi (IC 95% 4,4 - 6,9) con docetaxel, rispettivamente e nello studio CheckMate-017 di 25,2 mesi (IC 95% 9,8 - 30,4) e di 8,4 mesi (IC 95% 8,4 - NE), rispettivamente. Nel CheckMate-057, i pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ presentavano una DOR mediana di 17,2 mesi (IC 95% 8,4 - NE) e quelli con espressione di PD-L1 $< 1\%$ il dato corrispondente era di 18,3 mesi (IC 95% 5,5 - NE). In entrambi gli studi, una risposta duratura è stata osservata sia nei pazienti con tumori esprimenti il PD-L1 sia in quelli che non lo esprimevano e, nello studio Checkmate-057, una risposta completa su quattro si è manifestata in un paziente il cui tumore aveva un livello di espressione di PD-L1 $< 1\%$.

Dall'analisi di sicurezza congiunta di entrambi gli studi, non sono emerse nuove segnalazioni relativamente alla sicurezza di nivolumab. Non si è verificato alcun nuovo decesso correlato al trattamento tra il primo e il secondo anno di follow-up minimo a fronte dell'esposizione più prolungata al trattamento e nuovi



eventi si sono osservati in 11 pazienti su 418 con un ulteriore anno di follow-up.

“Ulteriori valutazioni riguardanti nivolumab nel tumore del polmone non a piccole cellule pre-trattato hanno continuato a dimostrare una sopravvivenza più lunga e la possibilità di ottenere risposte durature rispetto al docetaxel, nelle diverse istologie tumorali, in questa popolazione di pazienti”, ha affermato **Martin Reck**, M.D., Ph.D., direttore di oncologia toracica del Hospital Grosshansdorf. “Notoriamente, la durata mediana della risposta con nivolumab risultava essere più che triplicata rispetto a quella osservata con docetaxel”.

I risultati della valutazione della qualità della vita correlata allo stato di salute condotta mediante Patient-reported outcomes relativa allo studio CheckMate-057 sono stati presentati nel corso di una sessione dedicata alla poster discussion nel pomeriggio (Abstract #1217PD). I dati indicano che nivolumab ha favorito una migliore salvaguardia dello stato di salute, una migliore qualità di vita correlata allo stato di salute e un maggior

controllo dei sintomi rispetto a docetaxel, come emerso dopo valutazione con scala visiva analogica (VAS) di EuroQoL a 5 dimensioni (EQ-5D) e con il Lung Cancer Symptom Score (LCSS).

CheckMate-057 e CheckMate-017

CheckMate-057 è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, che ha valutato pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC), non squamoso, avanzato, che erano andati incontro a progressione durante o dopo un precedente regime di chemioterapia con una doppietta contenente platino. Lo studio ha incluso pazienti indipendentemente dal livello di espressione tumorale di PD-L1. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS) ed endpoint secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e l'efficacia in relazione ai livelli di espressione tumorale di PD-L1. I partecipanti sono stati trattati con nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane oppure docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane.

CheckMate-017 è uno studio clinico randomizzato, di fase III, in aperto, che ha confrontato il trattamento con nivolumab 3 mg/kg



ogni 2 settimane contro docetaxel 75 mg/m² ogni 3 settimane, in pazienti con NSCLC squamoso avanzato, in progressione dopo o durante un regime di chemioterapia con una doppietta a base di platino. L'endpoint primario era l'OS ed endpoint secondari erano la PFS e l'ORR. Lo studio ha incluso pazienti indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1.

Nell'analisi congiunta dei due studi CheckMate-057 e CheckMate-017 relativa al profilo di sicurezza di nivolumab, dopo un periodo minimo di follow-up di 2 anni, gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati riportati in percentuale inferiore nei pazienti trattati con nivolumab rispetto a quelli che hanno ricevuto docetaxel (ogni grado: 68% contro 88%; grado 3-4: 10% contro 55%) e hanno portato meno frequentemente all'interruzione del trattamento (ogni grado: 6% contro 13%; grado 3-4: 4% contro 7%).

La frequenza degli eventi avversi correlati al trattamento più comuni è risultata inferiore con nivolumab rispetto a docetaxel.

La maggioranza degli eventi avversi selezionati correlati al trattamento si è verificata entro i primi 3 mesi di terapia con nivolumab e si è risolta ricorrendo agli algoritmi di gestione standard. Gli eventi avversi selezionati correlati al trattamento, di grado 3-4 complessivamente considerati sono stati di tipo cutaneo (1%), gastrointestinale (1,2%), endocrino (0%), epatico (1%), polmonare (1,2%), renale (0,2%) e reazioni da ipersensibilità/infusione (0%).

La valutazione della qualità della vita correlata allo stato di salute relativa allo studio CheckMate-057, condotta mediante patient-reported outcomes (PRO), è stata effettuata ricorrendo alla Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), alla scala visiva analogica EQ-5D VAS e all'EQ-5D utility index del European Quality of Life (EuroQol)-5 Dimensions. Tali valutazioni mediante PRO sono state effettuate ogni due cicli per i pazienti trattati con nivolumab, e ad ogni ciclo per i pazienti che ricevevano docetaxel, per i primi 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6 settimane, quindi in due visite di follow-up post-trattamento. L'EQ-5D è stato valutato anche nel corso del follow-up, ogni 3 mesi per il primo anno e successivamente ogni 6 mesi. Sebbene i progressi dal trattamento si siano osservati più precocemente con la scala LCSS che con l'EQ-5D VAS, entrambi questi strumenti dei PRO hanno indicato un beneficio prima della separazione delle due curve di sopravvivenza, a favore di nivolumab.

CA AL POLMONE: IN SECONDA LINEA CON ATEZOLIZUMAB OLTRE 13 MESI DI SOPRAVVIVENZA

Sono molto positivi i dati dello studio registrativo di fase III OAK condotto con l'anti PD-L1 atezolizumab utilizzato in seconda linea nel tumore del polmone NSCLC.

Lo studio presentato a Copenaghen nel corso del congresso annuale della Società europea di oncologia medica (ESMO), dimostra che atezolizumab ha permesso ai pazienti di raggiungere una sopravvivenza globale (OS) mediana di 13,8 mesi: 4,2 mesi in più rispetto ai pazienti trattati con chemioterapia a base di docetaxel: 13,8 mesi contro 9,6 mesi; HR 0,73, IC al 95% 0,62-0,87).

In questo setting, questo è il primo studio di fase III su atezolizumab, un inibitore di PD-L1, e ne conferma l'efficacia già vista nello studio di fase II POPLAR.

Interessante notare che risultati positivi sono stati raggiunti anche in pazienti con espressione ridotta o assente di PD-L1. Quando i pazienti sono stati stratificati in base al loro livello di espressione di PD-L1, la sopravvivenza complessiva è stata superiore del 59% tra i pazienti nel terzile più alto di espressione di PD-L1 trattati con atezolizumab, rispetto allo stesso gruppo trattato con docetaxel ($P < 0,0001$).

Tuttavia, anche in pazienti con nessuna espressione di PD-L1, si è osservato ancora un significativo miglioramento del 25% dell'OS nel gruppo trattato con atezolizumab rispetto al gruppo



Federico Cappuzzo

Tumore al polmone: con atezolizumab in seconda linea aumenta la sopravvivenza

 **GUARDA IL VIDEO**

trattato con docetaxel. I miglioramenti dell'OS sono risultati simili nei pazienti con istologia squamosa e non-squamosa.

Finora, in questa classe di farmaci solo nivolumab poteva essere impiegato senza il test del livelli di PD-1 perché per pembrolizumab è necessaria la valutazione di questo biomarker. Il prossimo 19 ottobre è attesa l'approvazione dell'FDA che dovrebbe dare il via libera senza necessità di test. L'FDA ha concesso a atezolizumab la designazione di breakthrough therapy (BTD).

Nello studio OAK sono stati coinvolti i pazienti affetti da NSCLC con progressione della malattia durante o dopo il trattamento con uno o più chemioterapici a base di platino (seconda linea

e terza linea). Gli eventi avversi (AE) sono paragonabili a quelli osservati in studi precedenti su atezolizumab.

“I risultati dello studio OAK confermano il valore dell’immunoterapia nel trattamento del carcinoma polmonare. – afferma **Federico Cappuzzo**, primario di oncologia dell’ospedale di Ravenna – Avere a disposizione una terapia che fosse efficace e al tempo stesso con minimi effetti collaterali, era per noi oncologi fino a pochi anni fa insperabile. In particolare, con atezolizumab, si è dimostrato come tutti i pazienti possano beneficiare di questa terapia indipendentemente dal livello di PD-L1 presente. In più, avendo dimostrato una significativa efficacia sia nel carcinoma squamoso, sia nel non squamoso, pone atezolizumab come una delle terapie in grado di diventare standard of care nel trattamento di seconda linea per questa malattia”.

Roche ha attualmente in corso otto studi di fase III disegnati per valutare atezolizumab in monoterapia o in combinazione con altri trattamenti, in pazienti affetti da carcinoma polmonare in fase iniziale o avanzata.

Lo studio OAK

OAK è uno studio internazionale di fase III multicentrico, controllato, randomizzato, in aperto, volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab rispetto a docetaxel in 1225 pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico e con progressione della malattia in seguito a un precedente trattamento chemioterapico a base di platino, con un’analisi primaria che ha incluso i primi 850 pazienti randomizzati. Circa un quarto dei pazienti presentava un tumore squamoso (26 per cento).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere atezolizumab per via endovenosa 1200 mg ogni 3 settimane fino a perdita di beneficio clinico o docetaxel per via endovenosa 75 mg/m² ogni 3 settimane fino a tossicità inaccettabile o progressione della malattia. Gli endpoint co-primari erano la sopravvivenza globale (OS) in tutti i pazienti randomizzati (popolazione intent-to-treat) e in un sottogruppo di pazienti selezionato in base all’espressione di PD-L1 nella popolazione dell’analisi primaria.



Atezolizumab

Atezolizumab è un anticorpo monoclonale progettato per interferire con una proteina chiamata PD-L1 (programmed death ligand-1), espressa sulle cellule tumorali (TC) e sulle cellule immunitarie (IC) impedendo che si leghi a PD-1 e B7.1 sulla superficie delle cellule T. Inibendo la proteina PD-L1, atezolizumab può attivare le cellule T, ripristinando la loro capacità di rilevare in modo efficace le cellule tumorali e di attaccarle.

Per migliorare le possibilità di utilizzo di atezolizumab, si stanno valutando mediante immunistochemica i livelli di PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) basato sull'anticorpo SP142 sviluppato da Roche Tissue Diagnostics.

L'obiettivo dell'utilizzo di PD-L1 come biomarcatore è quello di individuare i pazienti che più di altri possono trarre benefici clinici da atezolizumab in monoterapia rispetto a quelli che possono beneficiare maggiormente di terapie di combinazione; l'obiettivo è quello di fornire informazioni aggiuntive sulle strategie di trattamento in modo da offrire al maggior numero di pazienti terapie che offrano un beneficio significativo. La possibilità di combinare atezolizumab con diverse chemioterapie può, inoltre, offrire nuove opzioni terapeutiche a pazienti affetti da diverse tipologie di tumori, indipendentemente dal loro livello di espressione di PD-L1.

CA AL POLMONE INIZIALE, FATTIBILE E SICURA LA TERAPIA NEOADIUVANTE CON NIVOLUMAB

La terapia neoadiuvante con l'inibitore di PD-1 nivolumab prima dell'intervento chirurgico è sicura e fattibile nei pazienti che hanno un tumore al polmone in stadio iniziale. Lo evidenzia uno studio preliminare presentato al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Copenhagen.

Nello studio, presentato da **Patrick Forde**, del Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Centre della Johns Hopkins University di Baltimora, quasi il 40% dei pazienti con un tumore al polmone non a piccole cellule in stadio precoce asportato ha mostrato segni di regressione del tumore dopo il trattamento neoadiuvante con nivolumab.

Sette dei 18 pazienti valutabili hanno mostrato risposte patologiche significative dopo due somministrazioni di nivolumab prima dell'intervento chirurgico e tre pazienti, tutti con tumori PD-L1 positivi, hanno mostrato evidenze radiografiche di risposta.

I risultati, ha detto Forde, suggeriscono che il trattamento con l'anti-PD-1 prima dell'intervento ha le potenzialità per ottenere la regressione del tumore in una parte sostanziale di pazienti. Inoltre, ha riferito l'autore, il trattamento neoadiuvante con nivolumab in questi pazienti non ha ritardato né ha interferito con la resezione chirurgica e non sono emerse nuove problematiche di sicurezza.

Forde ha anche segnalato che le risposte patologiche maggiori sono risultate associate con l'infiltrazione delle cellule immunitarie nel tumore e che sono già in corso studi di genomica, immunohistochimica, clonalità del recettore delle cellule T e sui

SOCIETY VILLAGE



linfociti infiltranti il tumore (TIL), mentre sono già stati programmati studi clinici più ampi di follow-up.

L'immunoterapia anti-PD-1 si è già dimostrata efficace nei pazienti con un tumore al polmone non a piccole cellule avanzato e in alcuni casi migliora la sopravvivenza. Tuttavia, ha osservato Forde, quando si tratta di chemioterapia adiuvante, la maggior parte dei pazienti continua ad andare male e a trarre benefici minimi, anche se il tumore in stadio precoce resecabile ha una prognosi più favorevole.

L'immunoterapia neoadiuvante offre l'opportunità di eseguire analisi correlate e di valutare la risposta patologica del tumore. Inoltre, l'immunoterapia preoperatoria ha le potenzialità di migliorare l'immunità sistemica contro le metastasi occulte.

In questo studio, realizzato da ricercatori della Johns Hopkins e del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) di New York, è stata fatta una valutazione clinica preliminare dell'immunoterapia neoadiuvante con nivolumab in pazienti con un NSCLC in stadio precoce resecabile, non trattati in precedenza. I pazienti con malattia in stadio I/IIa sono stati trattati con nivolumab 3 mg/kg per infusione 28 e 14 giorni prima della chirurgia. Dopo l'intervento, i partecipanti hanno ricevuto il trattamento post-operatorio standard.

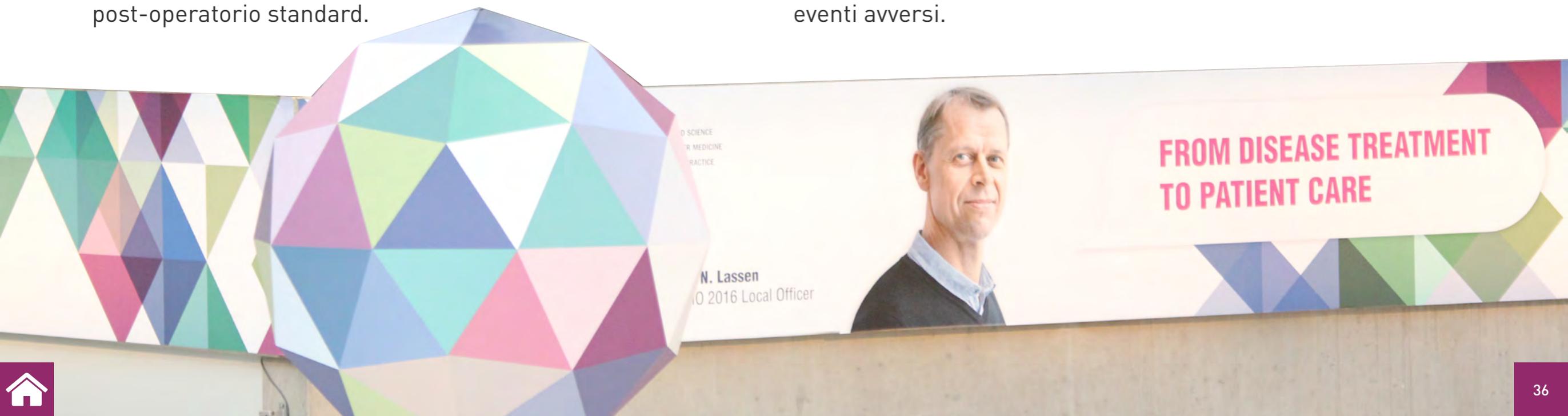
Nei pazienti con tessuto tumore vitale, gli autori hanno analizzato i TIL e le cellule linfonodali, in aggiunta a vari parametri di laboratorio.

Gli endpoint primari erano la sicurezza e la fattibilità di questa immunoterapia neoadiuvante, valutata inizialmente su sei pazienti, mentre erano endpoint esplorativi gli studi correlati sul sangue e sul tessuto tumorale, la risposta patologica, la sopravvivenza libera da recidiva e la sopravvivenza globale.

L'analisi dei dati ha riguardato 18 pazienti, di cui metà uomini e metà donne e tutti, tranne uno, fumatori. L'età media dei partecipanti era di 68 anni e i due terzi avevano un tumore con istologia non squamosa.

La somministrazione neoadiuvante di nivolumab non ha causato alcun ritardo nella resezione chirurgica programmata e il follow-up relativo alla sicurezza ha riguardato i primi 30 giorni dopo l'intervento.

Dei pazienti arruolati, sei hanno manifestato eventi avversi correlati al trattamento, tutti in linea con quelli già segnalati per nivolumab. Un paziente ha manifestato un evento avverso di grado 3/4 e un altro ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi.



Durante la valutazione della sicurezza, un paziente è morto per un'embolia polmonare secondaria a una caduta e al relativo trauma cranico, e il decesso è stato giudicato non correlato al trattamento.

Sulla base dei criteri RECIST radiografici, quattro dei 18 pazienti valutabili hanno ottenuto risposte parziali e 13 una stabilizzazione della malattia; sette hanno ottenuto una diminuzione dello stadio patologico, definito come meno del 10% di tumore vitale residuo alla resezione, e un paziente ha avuto una risposta patologica completa.

Le analisi non sono riuscite a evidenziare fattori predittivi genomici, istologici o clinici di risposta patologica o di mancata risposta.

“Abbiamo scoperto che la somministrazione neoadiuvante di nivolumab è sicura e fattibile nei pazienti con un tumore al polmone non a piccole cellule in stadio I-III e ottenuto anche indicazioni preliminari che l'immunoterapia anti-PD-1 può avere un'attività antitumorale nel carcinoma polmonare in fase iniziale” ha concluso Forde.

L'autore ha anche riferito che “a seguito di questi risultati iniziali il suo gruppo, sempre in collaborazione con il MSKCC, sta ampliando lo studio. Una coorte riceverà una terza dose di nivolumab prima dell'intervento e un'altra coorte la combinazione di nivolumab e ipilimumab. Oltre a Forde e il suo gruppo, anche altri, come il Lung Cancer Mutation Consortium, stanno conducendo studi sull'inibizione dei checkpoint immunitari in fase neoadiuvante nei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule”.

Commentando lo studio, Pieter Postmus, dell'Università di Liverpool, ha osservato che c'è la possibilità di un bias quando si confrontano una piccola biopsia, che potrebbe non rappresentare l'intero tumore, con il tumore asportato, e che questo non è un modo validato per misurare la risposta a un trattamento. “Descrive un effetto biologico, ma non è dimostrato che abbia alcun impatto clinico sulla sopravvivenza” ha detto l'oncologo.

“Anche se non sappiamo per il momento se una risposta patologica maggiore sia correlata con una sopravvivenza superiore, questo metodo potrebbe essere prima validato in una coorte di pazienti con malattia avanzata, confrontando le percentuali di cellule tumorali vitali nelle biopsie tumorali prelevate prima dell'immunoterapia e nelle 4-8 settimane successive” ha continuato Postmus.

“Se in questo modo la regressione correla con la sopravvivenza nei pazienti con un tumore in stadi avanzato, è probabile che lo faccia anche in pazienti con tumori meno avanzati o resecabili. I dati di sopravvivenza a lungo termine rappresenteranno il test definitivo per queste strategie di immunoterapia neoadiuvante” ha concluso lo specialista.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

P. Forde, et al. Neoadjuvant anti-PD1, nivolumab, in early resectable non-small-cell lung cancer. ESMO 2016; abstract LBA41_PR.

CA AL POLMONE AVANZATO, RISPOSTE DURATURE A NIVOLUMAB NEL FOLLOW-UP PIÙ LUNGO CON UN INIBITORE DI PD-1

Al congresso ESMO 2016 sono stati annunciati i risultati aggiornati dei due studi pilota di fase III, CheckMate-057 e CheckMate-017, che dimostrano che più di un terzo dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule metastatico pre-trattati presentava risposte ongoing in entrambi gli studi nel braccio nivolumab, rispetto a nessun caso di risposta ongoing tra i pazienti trattati con docetaxel.

Nello studio CheckMate-057, la durata mediana della risposta (DOR) è risultata di 17,2 mesi (IC 95% 8,4 - NE) con nivolumab e di 5,6 mesi (IC 95% 4,4 - 6,9) con docetaxel, rispettivamente e nello studio CheckMate-017 di 25,2 mesi (IC 95% 9,8 - 30,4) e di 8,4 mesi (IC 95% 8,4 - NE), rispettivamente. Nel CheckMate-057, i pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ presentavano una DOR mediana di 17,2 mesi (IC 95% 8,4 - NE) e quelli con espressione di PD-L1 $< 1\%$ il dato corrispondente era di 18,3 mesi (IC 95% 5,5 - NE). In entrambi gli studi, una risposta duratura è stata osservata sia nei pazienti con tumori esprimenti il PD-L1 sia in quelli che non lo esprimevano e, nello studio CheckMate-057, una risposta completa su quattro si è manifestata in un paziente il cui tumore aveva un livello di espressione di PD-L1 $< 1\%$.

Dall'analisi di sicurezza congiunta di entrambi gli studi, non sono emerse nuove segnalazioni relativamente alla sicurezza di nivolumab. Non si è verificato alcun nuovo decesso correlato al

trattamento tra il primo e il secondo anno di follow-up minimo a fronte dell'esposizione più prolungata al trattamento e nuovi eventi si sono osservati in 11 su 418 pazienti con un ulteriore anno di follow-up.

“Ulteriori valutazioni riguardanti nivolumab nel tumore del polmone non a piccole cellule pre-trattato hanno continuato a dimostrare una sopravvivenza più lunga e la possibilità di ottenere risposte durature rispetto al docetaxel, nelle diverse istologie tumorali, in questa popolazione di pazienti”, ha affermato **Martin Reck**, direttore di oncologia toracica del Hospital Grosshansdorf. “Notoriamente, la durata mediana della risposta con nivolumab risultava essere più che triplicata rispetto a quella osservata con docetaxel”.

I risultati della valutazione della qualità della vita correlata allo stato di salute condotta mediante Patient-reported outcomes relativa allo studio CheckMate-057 sono stati presentati nel corso di una sessione dedicata alla poster discussion nel pomeriggio (Abstract #1217PD). I dati indicano che nivolumab ha favorito una migliore salvaguardia dello stato di salute, una migliore qualità di vita correlata allo stato di salute e un maggior controllo dei sintomi rispetto a docetaxel, come emerso dopo valutazione con scala visiva analogica (VAS) di EuroQoL a 5 dimensioni (EQ-5D) e con il Lung Cancer Symptom Score (LCSS).

CheckMate-057 e CheckMate-017

CheckMate-057 è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, landmark, che ha valutato pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC), non squamoso, avanzato, che erano andati incontro a progressione durante o dopo un precedente regime di chemioterapia mediante una doppietta contenente platino. Lo studio ha incluso pazienti indipendentemente dal livello di espressione tumorale di PD-L1. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza (OS) ed endpoint secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e l'efficacia in relazione ai livelli di espressione tumorale di PD-L1. I pazienti arruolati nello studio hanno ricevuto nivolumab 3 mg/kg ogni due settimane contro docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane.

CheckMate-017 è uno studio clinico randomizzato, di fase III, in aperto, che ha confrontato il trattamento con nivolumab 3 mg/kg ogni due settimane contro docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane, in pazienti con NSCLC squamoso avanzato, in progressione dopo o durante un regime di chemioterapia con una doppietta a base di platino. L'endpoint primario era la Overall Survival (OS) ed endpoint secondari erano la Progression-free Survival (PFS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR). Lo studio ha incluso pazienti indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1.

Nell'analisi congiunta dei due studi CheckMate-057 e CheckMate-017 relativa al profilo di sicurezza di nivolumab, dopo un periodo minimo di follow-up di 2 anni, gli eventi avversi correlati



al trattamento sono stati riportati in una percentuale inferiore di pazienti trattati con nivolumab rispetto a quelli che hanno ricevuto docetaxel (ogni grado: 68% contro 88%; grado 3-4: 10% contro 55%) e hanno condotto meno frequentemente a discontinuazione del trattamento (ogni grado: 6% contro 13%; grado 3-4: 4% contro 7%). La frequenza degli eventi avversi correlati al trattamento più comuni erano inferiori con nivolumab che con docetaxel. La maggioranza degli eventi avversi selezionati correlati al trattamento si è verificato entro i primi tre mesi di terapia con nivolumab e si sono risolti ricorrendo agli algoritmi di gestione standard. Gli eventi avversi selezionati correlati al trattamento, di grado 3-4 complessivamente considerati erano di tipo cutaneo (1%), gastrointestinale (1,2%), endocrino (0%), epatico (1%), polmonare (1,2%), renale (0,2%) e reazioni da ipersensibilità/infusione (0%).

La valutazione della qualità della vita correlata allo stato di salute relativa allo studio CheckMate-057, condotta mediante Patient-reported outcomes, è stata effettuata ricorrendo al Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), alla scala visiva analogica (EQ-5D VAS) e al EQ-5D utility index del European Quality of Life (EuroQol)-5 Dimensions. Tali valutazioni mediante PRO venivano effettuate ogni due cicli per i pazienti trattati con nivolumab, e ad ogni ciclo per i pazienti che ricevevano docetaxel, per i primi sei mesi di terapia e successivamente ogni sei settimane, quindi in due visite di follow-up post-trattamento. L'EQ-5D è stato valutato anche nel corso del follow-up, ogni tre mesi per il primo anno e successivamente ogni sei mesi. Sebbene i progressi dal trattamento si siano osservati più precocemente con LCSS che con EQ-5D VAS, entrambi questi strumenti dei PRO hanno indicato un beneficio prima della separazione delle due curve di sopravvivenza, favorendo nivolumab.



CA AL POLMONE CON KRAS MUTATO, INIBIZIONE DI MEK NON MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA

L'aggiunta dell'inibitore di MEK selumetinib a docetaxel in seconda linea non migliora la sopravvivenza libera da progressione (PFS) né la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con un cancro al polmonare non a piccole cellule con KRAS mutato. È questo il deludente risultato dello studio di fase III SELECT-1, appena presentato al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Copenhagen.

“Il cancro al polmone con KRAS mutato è il più ampio sottoinsieme genomicamente definito di cancro ai polmoni, per il quale non abbiamo terapie mirate efficaci” ha spiegato l'autore principale del trial, **Pasi Janne**, dal Dana-Farber Cancer Institute di Boston.

Selumetinib è un inibitore potente e altamente selettivo di MEK1/2 che inibisce una proteina effettrice immediatamente a valle di KRAS e si pensa che ciò disattivi la trasduzione del segnale mediata da KRAS nei tumori con KRAS mutato.

In uno studio precedente di fase II, l'aggiunta di selumetinib a docetaxel aveva mostrato di migliorare in modo significativo la PFS e la percentuale di risposta obiettiva rispetto al solo docetaxel in pazienti affetti da cancro al polmonare non a piccole cellule con KRAS mutato.

Per confermare questo potenziale beneficio, Janne e i colleghi hanno effettuato lo studio SELECT-1, che è un ampio trial multicentrico, randomizzato, controllato e in doppio cieco, al quale hanno preso parte 202 centri di 25 Paesi.

Lo studio ha coinvolto 510 pazienti affetti da un tumore al polmone non a piccole cellule con KRAS mutato, di cui 254 assegnati al trattamento con selumetinib per os (75 mg, due volte al giorno) più docetaxel per via endovenosa (75 mg/m² il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni) e gli altri 256 al trattamento con docetaxel più un placebo. Tutti i partecipanti sono poi stati sottoposti a una profilassi con il fattore stimolante le colonie granulociti.

I pazienti del gruppo selumetinib hanno mostrato una PFS mediana, che era l'endpoint primario dello studio, più lunga rispetto ai controlli (3,9 mesi contro 2,8 mesi; HR 0,93; P = 0,44), e anche un'OS mediana superiore (8,7 mesi contro 7,9 mesi; HR 1,05, P = 0,64), ma in entrambi i casi la differenza non è risultata statisticamente significativa.

Inoltre, nel gruppo in trattamento attivo si è registrata una tendenza verso una percentuale di risposta obiettiva superiore rispetto al gruppo placebo (20,1% contro 13,7%; OR 1,61; P = 0,051), ma anche in questo caso la differenza tra i due gruppi non è significativa.

Gli eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati più frequenti nei pazienti trattati con la combinazione selumetinib più docetaxel rispetto a quelli trattati con il solo docetaxel più il placebo (67% contro 45%), così come gli eventi avversi gravi (49% contro 32%) e quelli che hanno portato a un ricovero in ospedale (46% contro 30%).

“I risultati di questo studio di fase III dimostrano che l'aggiunta di selumetinib a docetaxel nei pazienti con un tumore polmonare avanzato con KRAS mutato non fornisce un beneficio clinico in

termini di miglioramento della sopravvivenza libera da progressione o della sopravvivenza globale” ha concluso Janne.

“Pertanto, non è un approccio di trattamento che deve essere portato avanti e permangono un disperato bisogno e l’opportunità di sviluppare nuovi trattamenti per questo sottogruppo di pazienti con un cancro al polmone non a piccole cellule” ha aggiunto l’oncologo.

Commentando lo studio, Alex Adjei, della Mayo Clinic di Rochester, ha detto che “Janne e i suoi colleghi meriterebbero le congratulazioni per aver fatto uno studio ben progettato, basato sul genotipo, ma il rationale preclinico per studiare questa combinazione nello specifico nel cancro al polmone non a piccole cellule con KRAS mutato era, nella migliore delle ipotesi, debole”.

“Selumetinib e altri inibitori di MEK non si sono dimostrati efficaci in linee cellulari di cancro al polmone non a piccole cellule con KRAS mutato, mentre ci sono dati preclinici che mostrano la presenza di una sinergia citotossica tra selumetinib e altri inibitori di MEK in combinazione con docetaxel in un certo numero di tipi di tumore, compreso il cancro al polmone non a

piccole cellule con KRAS mutato, e tale sinergia è indipendente dallo stato del gene KRAS” ha aggiunto l’esperto.

Adjei ha poi ricordato che in un precedente studio randomizzato di fase II la combinazione di un altro inibitore di MEK, trametinib, con docetaxel non aveva mostrato alcuna differenza di efficacia tra i pazienti con un cancro al polmone non a piccole cellule con KRAS mutato e quelli con KRAS wild-type.

“Inoltre, lo studio di fase II su cui si è basato il disegno dello studio di fase III aveva un campione molto piccolo e, storicamente, gli studi randomizzati di fase II così piccoli sono stati seguiti da studi di fase III negativi” ha concluso l’oncologo.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

P. Jänne, et al Selumetinib in combination with docetaxel as second-line treatment for patients with KRAS-mutant advanced NSCLC: Results from the phase III SELECT-1 trial. ESMO 2016; abstract LBA47_PR.





Giorgio Vittorio Scagliotti

Tumore del polmone, novità nelle terapie a bersaglio molecolare e nell'immunoterapia

 **GUARDA IL VIDEO**

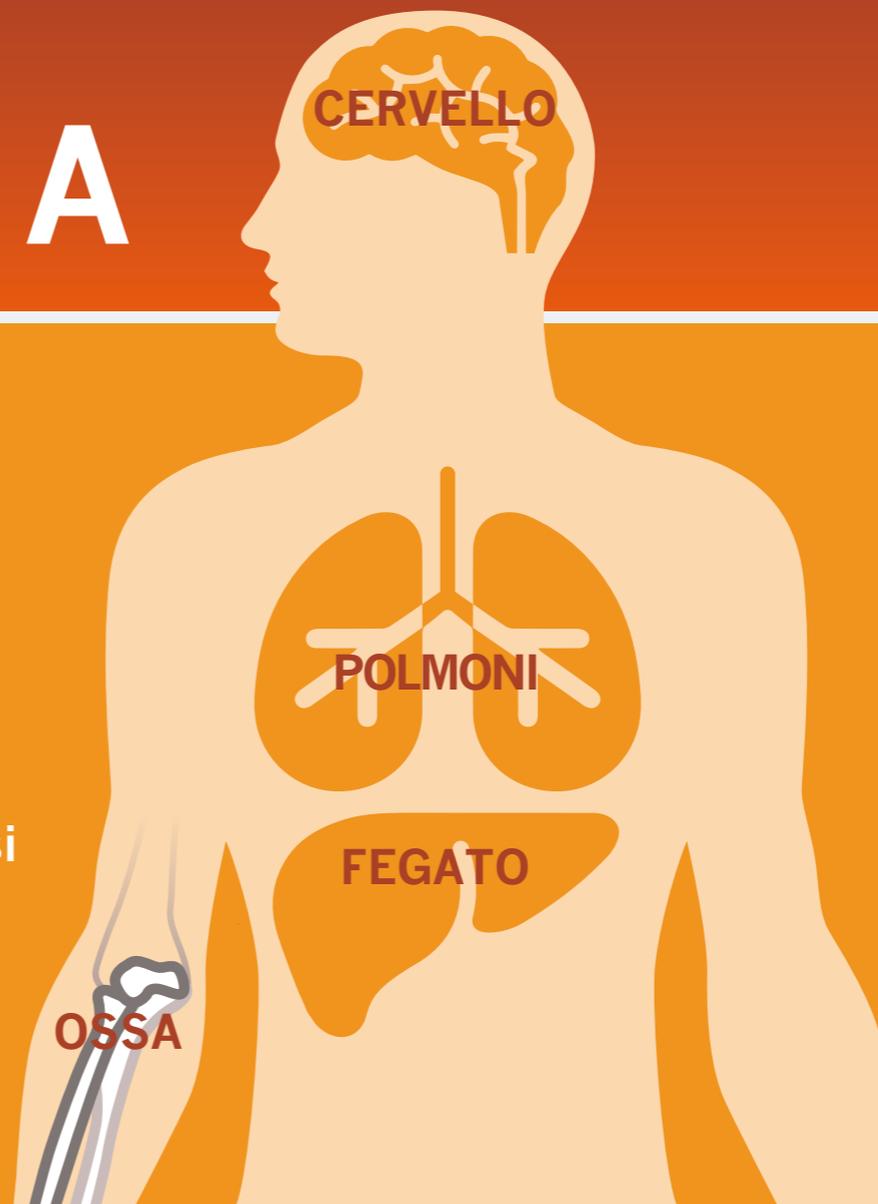


MELANOMA

- Ipilimumab adiuvante migliora la sopravvivenza nel melanoma avanzato ad alto rischio 47
- Melanoma avanzato, pembrolizumab meglio della chemio sulla sopravvivenza anche dopo 3 anni 50
- Melanoma avanzato BRAF-mutato, combinazione dabrafenib + trametinib sicura ed efficace anche a 3 anni 52
- Melanoma metastatico, migliaia di pazienti in Europa non hanno accesso ai nuovi farmaci salva vita 54



COSA È IMPORTANTE SAPERE MELANOMA



Il melanoma è il più grave tra i tumori della pelle e può essere mortale

Si sviluppa quando un danno irreparabile nel DNA delle cellule della pelle innesca mutazioni che si moltiplicano rapidamente portando alla formazione di tumori maligni.

Il melanoma può diffondersi con metastasi in altre parti dell'organismo

Sebbene possa riguardare qualsiasi organo, il melanoma ha metastasi che più spesso riguardano:

MUTAZIONI GENETICHE ANOMALE SPESSO GIOCANO UN RUOLO DECISIVO NELLO SVILUPPO DEL MELANOMA E NELLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA



PER LE PERSONE AFFETTE DA MELANOMA METASTATICO, UN TEST GENETICO PUÒ VERIFICARE SE IL LORO TUMORE COMPORTA UNA MUTAZIONE DEL GENE BRAF



CIRCA LA METÀ DEI CASI DI MELANOMA PRESENTA UNA MUTAZIONE BRAF



Nel melanoma metastatico, V600E e V600K pesano, insieme, per circa il 95% delle mutazioni BRAF

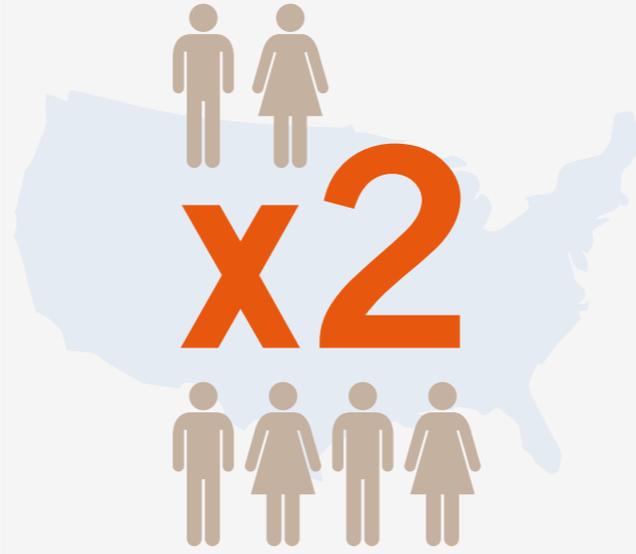


OGNI ANNO SONO DIAGNOSTICATI CIRCA 200,000 CASI DI MELANOMA NEL MONDO



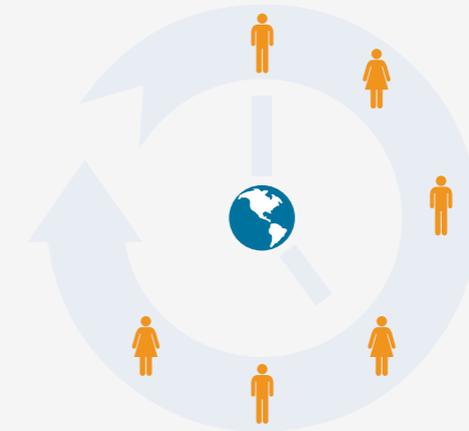
STIME DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ ATTESTANO SU **55,000** IL NUMERO DEI DECESSI ANNUI CAUSATI DA MELANOMA

Negli ultimi 30 anni, negli Stati Uniti il numero dei casi di melanoma è più che raddoppiato



NEGLI ULTIMI 30 ANNI

NEL MONDO CIRCA 6 PERSONE MUOIONO OGNI ORA A CAUSA DI UN MELANOMA.



L'ETÀ E IL TIPO DI PELLE DI UNA PERSONA POSSONO INFLUIRE SUL RISCHIO DI SVILUPPARE UN MELANOMA



Il melanoma è 20 volte più frequente nella popolazione caucasica rispetto alla popolazione afro-americana



Tuttavia, l'eccessiva esposizione a intensa e diretta luce solare può danneggiare TUTTI i tipi di pelle

IL MELANOMA AVANZATO È DIFFICILE DA CURARE



Se diagnosticato precocemente, il melanoma è quasi sempre curabile.

Se la patologia porta a metastasi, diventa difficile da trattare e può essere fatale.



Le terapie targettizzate sulla base delle specifiche caratteristiche della patologia si sono dimostrate promettenti nel trattamento del melanoma metastatico.

IPIILIMUMAB ADIUVANTE MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA NEL MELANOMA AVANZATO AD ALTO RISCHIO

L'anticorpo anti-CTLA-4 ipilimumab, utilizzato come terapia adiuvante, migliora in modo significativo la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con melanoma in stadio III ad alto rischio. Lo evidenziano i dati del follow-up prolungato dello studio multicentrico internazionale di fase III EORTC 18071, presentati per la prima volta durante il Presidential Symposium al congresso ESMO 2016, a Copenhagen, e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Dopo un follow-up mediano di 5,3 anni, il gruppo trattato con ipilimumab ha mostrato una riduzione del 28% del rischio di decesso rispetto al gruppo di controllo, trattato con placebo. Inoltre, l'anticorpo si è dimostrato superiore al placebo anche sugli altri endpoint, quali la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) e la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS).

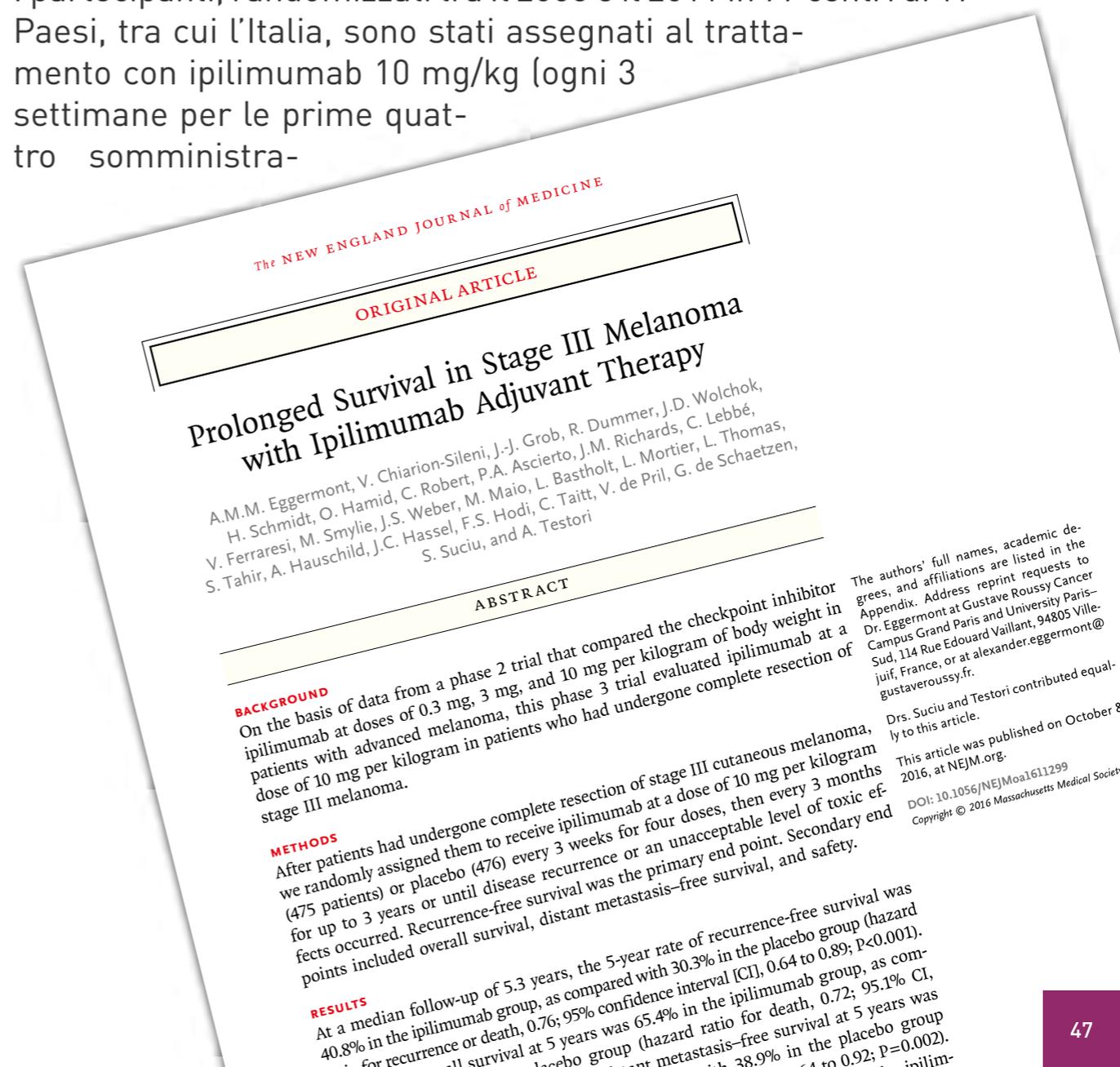
Ipilimumab stato approvato nel 2011 in Europa e negli Stati Uniti per il trattamento di prima linea del melanoma avanzato alla dose di 3 mg/kg. "La domanda successiva che ci siamo posti era quale fosse la sua utilità nel setting adiuvante" ha spiegato il primo firmatario del lavoro, **Alexander Eggermont**, direttore generale dell'Institut Gustave Roussy di Villejuif, in Francia.

Lo studio EORTC 18071

Per rispondere a tale quesito, Eggermont e i colleghi hanno effettuato lo studio EORTC 18071, nel quale hanno valutato l'effetto di ipilimumab come terapia adiuvante in un gruppo di 951

pazienti con melanoma in stadio III, ad alto rischio, che erano stati sottoposti a resezione completa del tumore.

I partecipanti, randomizzati tra il 2008 e il 2011 in 99 centri di 19 Paesi, tra cui l'Italia, sono stati assegnati al trattamento con ipilimumab 10 mg/kg (ogni 3 settimane per le prime quattro somministra-



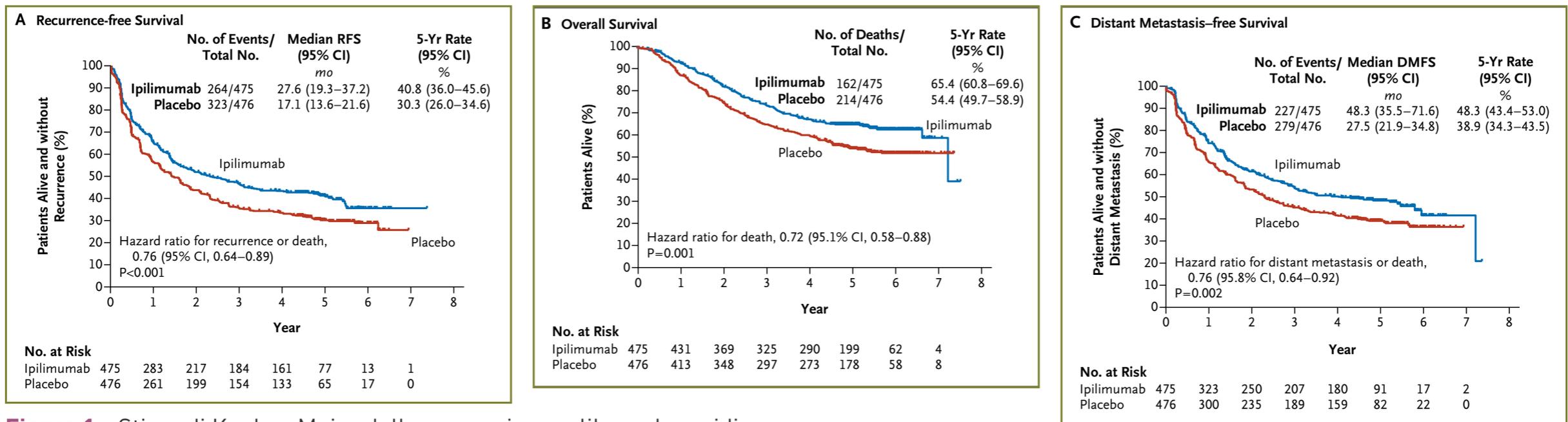


Figura 1 - Stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da recidiva.

zioni e poi ogni 3 mesi, per un massimo di 3 anni) o un placebo. Non si è utilizzato come confronto l'interferone perché in Europa non è di uso comune né accettato come standard di cura.

Come riportato nel 2015 su *The Lancet*, lo studio ha raggiunto l'endpoint primario dopo un follow-up mediano di 2,3 anni, dimostrando che ipilimumab ha migliorato in modo significativo l'RFS. E proprio sulla base di questi risultati il farmaco ha avuto il via libera dalle agenzie del farmaco come terapia adiuvante per il melanoma in stadio III.

I nuovi risultati

Ora, dopo 5,3 anni follow-up mediano, la superiorità dell'anticorpo rispetto al placebo in termini di RFS è stata confermata (HR 0,76; P < 0,001) e si è tradotta in miglioramenti significativi anche degli endpoint secondari, con una riduzione del 28% del rischio relativo di morte (HR 0,72; P = 0,001) e del 24% del rischio di metastasi a distanza (HR 0,76%; P = 0,002) (figura 1).

In termini assoluti, l'RFS a 5 anni è risultata del 40,8% nel braccio ipilimumab contro 30,3% nel gruppo placebo, mentre l'OS a

5 anni è risultata rispettivamente del 65% contro 54% e la DMFS rispettivamente del 48,3% contro 38,9%.

Nessuna sorpresa sul fronte della sicurezza e tollerabilità. Dopo 5,3 anni non si sono evidenziate tossicità aggiuntive o decessi successivi rispetto a quanto riferito dopo i primi 2,3 anni. Gli eventi avversi più importanti di grado 3-4 sono stati quelli gastrointestinali (con un'incidenza del 16%), epatici (11%) ed endocrini (8%). Tali eventi sono stati gestiti mediante algoritmi stabiliti e generalmente si sono risolti entro 4-8 settimane, tranne quelli endocrini, che hanno richiesto molto più tempo o il ricorso a terapie ormonali sostitutive permanenti.

“Ipilimumab adiuvante porta a un miglioramento significativo della sopravvivenza globale e ha un rapporto rischio-beneficio favorevole. Il farmaco rappresenta chiaramente una seria opzione per i pazienti con melanoma in stadio III” ha concluso Eggermont.

Tappa importante nel trattamento del melanoma
Olivier Michielin, del Centre hospitalier universitaire vaudois



(CHUV) di Losanna, in Svizzera, ha sottolineato che lo studio è stato il primo tentativo di utilizzare il blocco di un checkpoint immunitario nel setting adiuvante per il melanoma. “L’effetto è stato una riduzione del 28% del rischio di morte, che è statisticamente e clinicamente significativa, e un guadagno assoluto dell’11% nella sopravvivenza globale a 5 anni” ha rimarcato l’oncologo.

“Questi dati rappresentano anche un’importante scoperta scientifica” ha aggiunto Michielin. “Ipilimumab agisce stimolando il sistema immunitario contro antigeni tumorali. Nel trattamento adiuvante c’è una malattia microscopica residua e, fino ad ora, non era chiaro se ci fosse una quantità sufficiente di antigeni per innescare una risposta”.

L’esperto ha quindi esortato i colleghi a discutere con i propri pazienti i rischi e i benefici di quest’opzione. “La tossicità non è trascurabile e i pazienti devono essere consapevoli del profilo degli eventi avversi. I 10 mg/kg utilizzati nel trial sono associati a effetti tossici potenzialmente gravi e l’impiego di questo dosaggio dovrebbe essere riservato a centri con sufficiente esperienza” ha avvertito.

Michielin ha concluso dicendo che “questo studio rappresenta una tappa importante nel trattamento del melanoma” e “questi risultati aprono la porta per altri studi basati sul blocco di un checkpoint immunitario per cercare di migliorare le percentuali di guarigione nel setting adiuvante del melanoma, così come in altri tipi di malattia”.

Attualmente si stanno aspettando i risultati di diversi trial, tra cui l’EORTC 1325, in cui si sta confrontando l’anti PD-1 pembrolizumab con un placebo nel setting adiuvante.

Alessandra Terzaghi



Paola Queirolo

Melanoma metastatico, novità sull’impiego di ipilimumab

 **GUARDA IL VIDEO**

Bibliografia

A. Eggermont, et al. Ipilimumab (IPI) contro placebo (PBO) after complete resection of stage III melanoma: final overall survival results the EORTC 18071 randomized, double-blind, phase 3 trial. ESMO 2016; abstract LBA2_PR.

A.M.M. Eggermont, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *New Engl J Med.* 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1611299.

MELANOMA AVANZATO, PEMBROLIZUMAB MEGLIO DELLA CHEMIO SULLA SOPRAVVIVENZA ANCHE DOPO 3 ANNI

Nei pazienti con melanoma avanzato refrattario a ipilimumab, dopo un follow-up mediano di 35 mesi l'inibitore di PD-1 pembrolizumab continua a dimostrarsi superiore alla chemioterapia in termini di sopravvivenza. Lo dimostrano i risultati dell'analisi finale della sopravvivenza globale dello studio KEYNOTE-002, presentati a Copenhagen al congresso ESMO 2016.

L'OS mediana è risultata, infatti, di 13,4 mesi con pembrolizumab 2 mg/kg, 14,7 mesi con pembrolizumab 10 mg/kg e 11 mesi con la chemioterapia, mentre l'OS a 2 anni è risultata rispettivamente del 35,9% e 38,2% contro 29,7%.

Omid Hamid, direttore del Melanoma Center at The Angeles Clinic and Research Institute (abstract: # 11070).

KEYNOTE-002 è uno studio multicentrico di fase II, randomizzato e controllato in cui si sono confrontati due diversi dosaggi di pembrolizumab (2 mg/kg o 10 mg/kg ogni 3 settimane) con la chemioterapia scelta dello sperimentatore (paclitaxel e carboplatino, paclitaxel, carboplatino, dacarbazina o temozolomide) in 540 pazienti con melanoma avanzato refrattario a ipilimumab.

Gli endpoint primari dello studio erano l'OS e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), mentre gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di risposta complessiva (ORR), la durata della risposta e la sicurezza. La risposta del tumore è stata valutata alla settimana 12, poi ogni 6 settimane fino alla

settimana 48, e poi ogni 12 settimane, con una revisione centrale indipendente sulla base dei criteri RECIST v1.1.

Il protocollo prevedeva che dopo 3 mesi i pazienti assegnati alla chemioterapia che mostravano una progressione della malattia potevano passare al trattamento con pembrolizumab e complessivamente il 55% dei pazienti del braccio trattato con la chemioterapia (98 su 179) sono passati a pembrolizumab.

Nell'ultima analisi, comprendente anche i 98 pazienti che avevano fatto il crossover, l'OS mediana è stata di 13,4 mesi con pembrolizumab 2 mg/kg (IC al 95% 11,0-16,4 mesi) e 14,7 mesi con pembrolizumab 10 mg/kg (IC al 95% 11,3-19,5 mesi) contro 11 mesi con la chemioterapia (IC al 95% 8,9-13,8 mesi) (HR 0,86 con IC al 95% 0,67-1,10 e $P = 0,1173$; HR 0,74 con IC al 95% 0,57-0,96 e $P = 0,0106$); mentre l'OS a 2 anni è stata rispettivamente del 35,9% e 38,2% contro 29,7% con la chemioterapia).

Anche se i miglioramenti dell'OS osservati con entrambi i dosaggi di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia non hanno raggiunto la soglia della significatività specificata dal protocollo, il follow-up prolungato ha continuato a mostrare un miglioramento clinicamente significativo della PFS.

La PFS a 2 anni è risultata rispettivamente del 16% e 21,9% con pembrolizumab 2 mg/kg e pembrolizumab 10 mg/kg contro meno dell'1% con la chemioterapia.

Anche l'ORR è stata notevolmente superiore con l'anticorpo: 22,2% con 2 mg/kg e 27,6% con 10 mg/kg contro 4,5% con la chemioterapia. Al momento dell'analisi, il 50% dei pazienti che avevano risposto a pembrolizumab 2 mg/kg e il 58% di quelli che avevano risposto a pembrolizumab 10 mg/kg erano vivi senza segni di progressione della malattia e senza aver dovuto fare un'altra terapia antitumorale contro il 12% di quelli che avevano risposto alla chemioterapia.

Sul fronte della sicurezza, anche prolungando il follow-up i dati sugli eventi avversi sono rimasti in linea con quelli riportati in precedenza. Gli eventi avversi immuno-mediati di grado 3-4 correlati al trattamento sono stati polmonite, colite (solo nel gruppo trattato con 10 mg/kg), insufficienza surrenalica, tossicità cutanea grave, ipofisite, epatite, nefrite (solo nel gruppo trattato con 2 mg/kg), pancreatite (solo nel gruppo trattato con 10 mg/kg) e miastenia (solo nel gruppo trattato con 10 mg/kg).



MELANOMA AVANZATO BRAF-MUTATO, COMBINAZIONE DABRAFENIB + TRAMETINIB SICURA ED EFFICACE ANCHE A 3 ANNI

La combinazione di dabrafenib e trametinib ha dimostrato di essere sicura nel lungo periodo ed efficace nei pazienti con melanoma metastatico non resecabile, con mutazione V600 del gene BRAF, nello studio di fase III due COMBI-v presentato ad ESMO 2016.

I risultati precedenti dello studio III, randomizzato, in doppio cieco, avevano mostrato che la combinazione dei due farmaci migliorava il tasso di sopravvivenza globale a 2 anni rispetto al solo vemurafenib.

Nella nuova analisi, gli esperti hanno analizzato i risultati a lungo termine per valutare la sicurezza della combinazione a 3 anni.

Lo studio ha coinvolto 704 pazienti con melanoma non resecabile in stadio IIC o IV con mutazione V600E/K del gene BRAF. I partecipanti sono stati trattati con 150 mg di dabrafenib due volte al giorno e 2 mg di trametinib una volta al giorno o 960 mg di vemurafenib una volta al giorno.

La nuova analisi ha riguardato 16 mesi di follow-up aggiuntivi rispetto ai 2 anni dell'analisi precedente. In questo periodo di tempo si sono verificati 411 decessi e 34 soggetti sono passati alla terapia con dabrafenib e trametinib. In totale, dei 134 pazienti assegnati alla combinazione, 66 stanno ancora facendo il trattamento, così come 10 dei 61 soggetti assegnati alla terapia con vemurafenib.

I risultati della nuova analisi hanno mostrato che il beneficio di sopravvivenza si estende fino a 3 anni.



Il tasso di sopravvivenza a 3 anni è risultato pari al 45% (IC al 95% 39-50) nel gruppo dabrafenib + trametinib e 32% (IC 95% 27-37) nel gruppo vemurafenib. La sopravvivenza globale media è risultata di 26 mesi con la combinazione dei farmaci e 17,8 mesi con il farmaco singolo (HR 0,61; IC al 95% 0,51-0,73).

Il maggior beneficio in termini di sopravvivenza globale è stato osservato nei pazienti con valori basali di lattato deidrogenasi inferiori o uguali al limite superiore di normalità e con meno di tre organi interessati da metastasi (OS a 3 anni pari al 70% contro 46%; HR 0,47; IC al 95% 0,33-0,67).

I partecipanti assegnati alla combinazione hanno mostrato un tasso superiore di sopravvivenza senza progressione a 3 anni (25% contro 11%), di risposta generale (67% contro 53%) e di risposta completa (19% contro 12%), così come una maggior durata della risposta (13,8 contro 7,9 mesi).

La combinazione ha continuato a dimostrarsi sicura, senza che siano comparsi nuovi segnali di sicurezza. Il tasso di interruzione della terapia a causa di eventi avversi con la combinazione dei farmaci è rimasto praticamente stabile: dal 13% nel 2014 al 16% nel 2015 e nel 2016.

“Questi dati confermano i miglioramenti degli outcome dopo il follow-up addizionale ottenuti con la combinazione di dabrafenib e trametinib” spiegano gli autori. “I benefici sono stati in tutti i gruppi di pazienti analizzati, ma ovviamente sono stati maggiori nei soggetti con le caratteristiche migliori al basale. Questi dati supportano l'utilizzo a lungo termine della combinazione dei farmaci come terapia di prima linea standard per i pazienti con melanoma metastatico e mutazione di BRAF”.

Elisa Spelta

Bibliografia

Robert C, et al. Abstract LBA40. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; Oct. 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark.



MELANOMA METASTATICO, MIGLIAIA DI PAZIENTI IN EUROPA NON HANNO ACCESSO AI NUOVI FARMACI SALVA VITA

Ogni anno, oltre 5mila pazienti con melanoma metastatico in Europa non hanno accesso ai nuovi farmaci salva-vita. Il dato emerge da un'indagine dell'Accademia medica militare di Belgrado presentata al congresso della Società europea di oncologia medica (ESMO) in corso a Copenaghen.

Il melanoma metastatico è un tumore molto aggressivo, ma con le nuove terapie personalizzate e l'immunoterapia i pazienti possono sopravvivere per molti anni. Questi trattamenti sono però molto costose e molti pazienti restano esclusi dalle nuove cure.

“Ciò accade soprattutto nei Paesi dell'Europa dell'est e del sud-est”, afferma la ricercatrice **Lidija Kandolf-Sekulovic**. “In questi paesi la maggioranza dei pazienti è ancora trattata con la chemioterapia palliativa che non prolunga la sopravvivenza globale”.

In Europa, circa 1 ogni 100 persone svilupperà un melanoma ad un certo punto della vita, ma importanti variazioni esistono da un paese all'altro. Questo numero è in aumento in quasi tutti i paesi europei. Il melanoma è più frequente nella popolazione femminile rispetto a quella maschile ed è più frequente in Svizzera, Olanda e paesi scandinavi (Norvegia, Svezia e Danimarca), dove circa 20 su 100.000 persone ricevono una diagnosi di melanoma ogni anno. In Germania, dal 1999 al 2012 vi è stato un incremento del 78% del diagnosi di melanoma. Un aumento simile dei casi è stato registrato anche negli Stati Uniti, Australia, Norvegia e Danimarca, così come nei paesi dell'Europa sud-orientale.

Dalla ricerca emerge che mentre in Europa occidentale il 70% dei pazienti è trattato con i nuovi farmaci, in Europa dell'est lo è solo il 10%. “L'indagine, sottolinea l'esperta, solleva questioni etiche circa le disuguaglianze nell'accesso alle cure nei vari paesi europei. Tenendo conto del fatto che i nuovi farmaci possono portare a un allungamento consistente della sopravvivenza nel 20% dei



pazienti, è fondamentale superare tali differenze intollerabili”.

Come spiegano gli esperti, la combinazione degli inibitori di BRAF e MEK, uno dei trattamenti di prima linea per i pazienti con melanoma metastatico con mutazione di BRAF, è registrata nel 75% dei paesi dell'Europa occidentale e pienamente rimborsata nel 58% di questi ultimi. Nell'Europa dell'est, la combinazione è registrata nel 42% dei paesi e rimborsata solamente nel 18%.

L'analisi ha stimato che circa 19.250 pazienti con melanoma metastatico vengono trattati ogni anno in Europa e circa 7450 (39,7%) in Europa dell'est e del sud est. Di questi pazienti, 5128 (69%) non hanno accesso alla terapia di prima linea raccomandata dalle linee guida europee. In generale, è stato stimato che in Europa 5228/19.250 (27%), ovvero quasi un terzo di tutti i pazienti con melanoma metastatico non hanno accesso alle terapie innovative.

Una situazione, in termini di differenze tra i vari paesi Ue, rileva l'ESMO, che si ripropone anche per altre forme di cancro, come le neoplasie rare, e ciò è inaccettabile. Da qui la necessità, si rileva nell'indagine, di “procedure comuni di rimborsabilità dei farmaci in Europa e prezzi sostenibili per i nuovi farmaci salva-vita”.

Elisa Spelta

Bibliografia

Abstract 13890_PR “More than 5000 patients with metastatic melanoma in Europe per year do not have access to the new life-saving drugs” will be presented by Dr Lidija Kandolf-Sekulovic during the Proffered Paper Session, Public Health and Health Economics on 10 October 2016, 16:30 to 18:00 (CEST) in Room Oslo.





Paola Queirolo

Melanoma metastatico,
novità sull'impiego delle terapie a bersaglio molecolare



Paolo Ascierto

Approvata la combinazione di vemurafenib e cobimetinib,
target therapy per il melanoma metastatico

 **GUARDA IL VIDEO**

 **GUARDA IL VIDEO**

MAMMELLA

- Ca al seno, ribociclib aumenta del 44% il tempo senza progressione di malattia 58
- Tumore al seno in stadio avanzato, fulvestrant supera anastrozolo nel trattamento di prima linea 61
- Carcinoma della mammella metastatico, efficacia del trattamento si riduce a ogni successiva linea di terapia 63
- Ca al seno HR+, HER2-, riduzione significativa di Ki-67 con abemaciclib 68
- Ca mammario avanzato, beneficio clinico con la combinazione everolimus/anastrozolo 70

CA AL SENO, RIBOCICLIB AUMENTA DEL 44% IL TEMPO SENZA PROGRESSIONE DI MALATTIA

Arriva dal congresso dell'ESMO tenutosi a Copenhagen la conferma definitiva sull'efficacia clinica e il ruolo terapeutico di ribociclib, il nuovo inibitore di CDK4/6 sviluppato da Novartis.

Aggiunto all'inibitore dell'aromatasi letrozolo, ribociclib ha migliorato del 44% la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di malattia rispetto al solo letrozolo in un gruppo di pazienti con carcinoma mammario avanzato positivo ai recettori ormonali (HR+), ma negativo per il recettore HER2 (HER-2).

È questo il risultato principale dello studio di fase III MONALEESA-2, presentato all'ESMO e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine (Njm).

“Questo è lo studio definitivo che dimostra la superiorità della combinazione di ribociclib e letrozolo rispetto al solo letrozolo” ha dichiarato **Gabriel N. Hortobagyi**, dello University of Texas MD Anderson Cancer Center e sperimentatore responsabile dello studio MONALEESA-2. “I risultati dello studio MONALEESA-2 dimostrano che la combinazione di ribociclib più letrozolo rappresenta un significativo passo avanti nella gestione del carcinoma mammario metastatico HR+ e che, se approvata, potrà diventare un'importante nuova opzione terapeutica a disposizione di queste pazienti”, “Le donne che convivono con il carcinoma mammario metastatico dovranno rimanere in trattamento per tutto il resto della loro vita, pertanto è di fondamentale importanza sviluppare opzioni terapeutiche che siano efficaci nel ritardare la progressione” ha aggiunto l'oncologo.

“Ribociclib fa parte della classe degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6 che contribuiscono alla crescita delle cellule tumorali – hanno affermato **Lucia Del Mastro**, direttore dell'Unità Sviluppo Terapie Innovative al San Martino-Istituto Tumori di Genova, e Michelino De Laurentiis, direttore dell'Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica Senologica dell'Istituto Nazionale Tumori 'Fondazione Pascale' di Napoli –. La molecola ha dimostrato, in associazione alla terapia ormonale, di migliorare i risultati ottenuti con



la sola terapia ormonale e di prolungare la sopravvivenza libera da progressione. Oggi questi tipi di tumore vengono curati sin dall'inizio con la terapia ormonale. Se funziona si può fare una seconda e una terza terapia ormonale oppure si passa alla chemioterapia. Questi nuovi farmaci invece raddoppiano l'efficacia dell'ormono-terapia e ritardano il ricorso alla chemioterapia, migliorando la qualità di vita delle pazienti”.

I ricercatori hanno randomizzato 668 donne in postmenopausa con recettori ormonali positivi, carcinoma mammario avanzato HER2-negativo, che in precedenza non avevano ricevuto alcun trattamento sistemico. Le pazienti hanno ricevuto ribociclib (600 mg / die, 3 settimane / 1 settimana di riposo) e letrozolo (2,5 mg / die , continuo), o letrozolo più placebo.

L'endpoint primario dello studio era la PFS, mentre gli outcome secondari comprendevano la sopravvivenza globale (OS), la percentuale di risposta complessiva e la sicurezza.

Nel braccio ribociclib, c'è stato un miglioramento del 44% dell'end point primario, la sopravvivenza libera da progressione, rispetto al braccio placebo (HR: 0,556, P = 0,000329) (Figura 1). La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 14,7 mesi nel braccio placebo, e al momento del cut-off dei dati non è stata raggiunta nel braccio ribociclib.

Inoltre, dopo 18 mesi, la PFS è risultata del 63% con ribociclib contro 42,2% con il placebo. “I risultati di questo studio rappresentano una prova convincente della validità del farmaco e del suo meccanismo di azione, e suggeriscono un cambiamento di paradigma nel carcinoma mammario metastatico HR+. Essi suggeriscono anche la necessità di valutare combinazioni di ribociclib con altri inibitori della varie vie di segnalazione che potrebbero portare a ulteriori progressi nella gestione dei diversi sottotipi di cancro al seno”, ha detto Hortobagyi.



Michelino De Laurentiis

Ca al seno, lo studio MONALEESA-2 su ribociclib in aggiunta a letrozolo

 **GUARDA IL VIDEO**

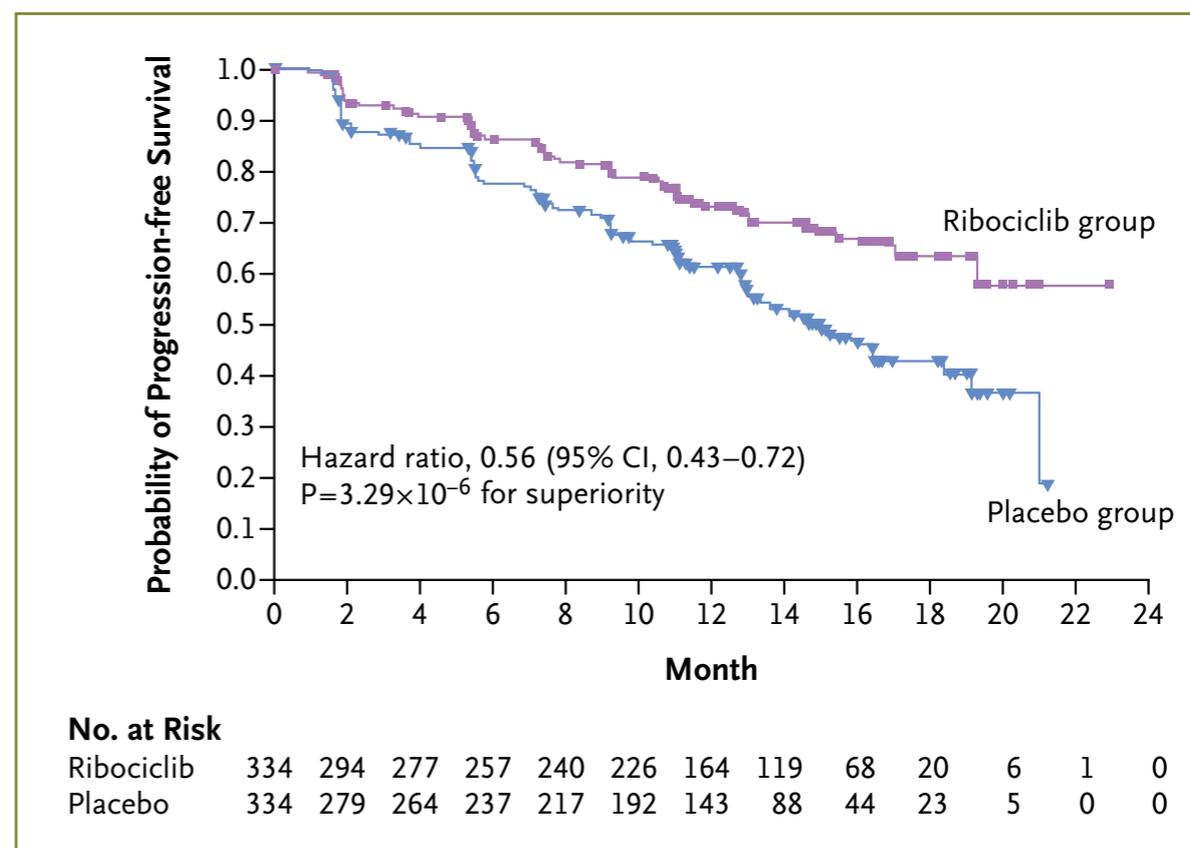


Figura 1 - Analisi di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione.

I pazienti con malattia misurabile al basale hanno mostrato un tasso di risposta obiettiva significativamente superiore con ribociclib più letrozolo rispetto al solo letrozolo (53% contro 37%; $P = 0,00,028$ mila), e una maggiore tasso di beneficio clinico (80% contro 72% $P = 0,02$).

Eventi avversi gravi si sono verificati in meno del 5% dei pazienti in entrambi i bracci, ma altri eventi avversi sono risultati significativamente più comune nel braccio ribociclib. La neutropenia si è verificata nel 59% dei pazienti nel braccio ribociclib rispetto all' 1% del braccio placebo; leucopenia si è verificata nel 21% contro 1%; linfopenia nel 7% contro 1%, ed i pazienti nel braccio ribociclib avevano valori più alti degli enzimi epatici (ALT e AST).

Il numero di morti nel corso dello studio era troppo basso per consentire un'analisi attendibile degli effetti della terapia con ribociclib sulla sopravvivenza globale.

Commentando i risultati, **Giuseppe Curigliano**, direttore del centro sui nuovi farmaci presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, ha detto, "Credo che i risultati di questo studio sono significativi perché ora abbiamo un nuovo inibitore CDK4 / 6 per i pazienti con recettori estrogeni positivi carcinoma mammario metastatico, oltre a palbociclib (già approvato da Fda ed Ema) e abemaciclib (in fase di sviluppo)."

"L'aggiunta di ribociclib al letrozolo fa aumentare il tasso di tossicità, ma nel complesso, se si valuta l'entità del beneficio clinico, c'è sicuramente un vantaggio da guadagnare nell'aggiungere ribociclib." Curigliano ha anche suggerito che ulteriori studi su ribociclib dovrebbero esaminare l'uso di biomarcatori tumorali per meglio identificare i pazienti che potrebbero rispondere alla combinazione.

Alessandra Terzaghi



Dott.ssa Lucia Del Mastro

Ca al seno, ribociclib aumenta il tempo senza progressione di malattia

 **GUARDA IL VIDEO**



TUMORE AL SENO IN STADIO AVANZATO, FULVESTRANT SUPERA ANASTROZOLO NEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

Nelle donne con un carcinoma mammario avanzato con recettori ormonali (HR) positivi, in particolare quelle con malattia meno aggressiva, di piccolo volume, fulvestrant aumenta in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto ad anastrozolo come terapia di prima linea. Il dato emerge dallo studio FALCON, un trial di fase III presentato da poco a Copenhagen al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

“Per le pazienti con malattia non viscerale che non sono a rischio immediato di decesso a causa del tumore al seno, un gruppo per il quale i medici tipicamente sceglierebbero la terapia endocrina come primo approccio, sembra che fulvestrant potrebbe essere un nuovo standard di cura” dichiara in un comunicato stampa diffuso dall’ESMO il primo autore dello studio, **Matthew Ellis**, direttore del Lester and Sue Smith Breast Center presso il Baylor College of Medicine di Houston.

Fulvestrant è un antagonista del recettore per gli estrogeni non provvisto di effetti agonisti. A differenza del tamoxifene o degli inibitori dell’aromatasi, fulvestrant non interferisce con i livelli degli estrogeni, ma agisce bloccando l’azione degli estrogeni a livello recettoriale ed interrompendo la trasduzione del segnale attraverso il recettore per gli estrogeni, provocando in tal modo una sottoregolazione dei recettori degli estrogeni a livello tumorale e un’interruzione di altri pathway coinvolti nella proliferazione della crescita tumorale.

Nello studio FALCON, che è un trial multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, Ellis e i colleghi hanno messo a confronto fulvestrant e anastrozolo in 462 donne con un cancro al seno localmente avanzato o metastatico, positivo per i recettori ormonali, ma HER2-negativo, non sottoposte in precedenza alla terapia ormonale.

I ricercatori hanno assegnato in modo casuale 230 pazienti al trattamento con fulvestrant 500 mg per via intramuscolare nei giorni 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni, e 232 pazienti al trattamento con anastrozolo 1 mg al giorno.

Dopo un follow-up mediano di 25 mesi, le donne trattate con fulvestrant hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo, del 21%, della PFS (endpoint primario del trial) rispetto a quelle trattate con anastrozolo: 16,6 mesi contro 13,8 mesi (P = 0,048).

L’analisi dei sottogruppi ha evidenziato, inoltre, un impatto ancora maggiore di fulvestrant sulla PFS nelle pazienti che al basale non mostravano una diffusione della malattia al fegato o ai polmoni (22,3 mesi contro 13,8 mesi).

Le donne trattate con fulvestrant hanno mostrato anche una percentuale di risposta superiore (46,1% contro 44,9%; OR 1,07; IC al 95% 0,72-1,61) così come una percentuale più alta di beneficio clinico (78,3% contro 74,1%; OR 1,25; IC al 95% 0,82-1,93), ma queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica.

I ricercatori hanno inoltre osservato una durata della risposta significativamente maggiore nel gruppo trattato con fulvestrant rispetto al gruppo trattato con l'inibitore dell'aromatasi (20 mesi contro 13,2 mesi) nonché una durata mediana superiore del beneficio clinico (22,1 mesi contro 19,1 mesi) ed Ellis ha suggerito che questo potrebbe spiegare l'aumento della PFS osservato con fulvestrant.

L'effetto del trattamento sulla qualità di vita correlata alla salute è apparso comparabile nei due gruppi di trattamento, anche se quello trattato con fulvestrant ha mostrato un'incidenza leggermente superiore di artralgia (16,7% contro 10,3%) e vampate di calore (11,4% contro 10,3%).

“Fulvestrant è tollerato bene quanto l'anastrozolo, e meglio di altri farmaci che potrebbero essere utilizzati in questo setting, come la chemioterapia o gli inibitori di CDK4” osserva Ellis, aggiungendo che “nelle pazienti in cui si cerca un approccio a bassa tossicità, come ad esempio quelle più anziane o con una malattia di piccolo volume, sembra una buona opzione”.

Commentando lo studio, **Nicholas Turner**, oncologo medico del Royal Marsden Hospital di Londra ha detto che questi risultati rappresentano un importante passo avanti nel trattamento della forma

più comune di cancro al seno, e suggeriscono un potenziale beneficio dell'utilizzo di fulvestrant in una fase più precoce del trattamento.

“Tuttavia due fattori complicano la traslazione di questi nuovi dati nella pratica clinica di routine: in primo luogo, lo studio ha arruolato solo donne che non avevano fatto in precedenza nessun trattamento ormonale, mentre molte pazienti che si presentano con un carcinoma mammario avanzato sono state già trattate in precedenza per il tumore primario” ha sottolineato Turner.

“In secondo luogo, da quando è stato disegnato lo studio, lo standard di cura per queste donne è cambiato: ora per questo gruppo di pazienti sia negli Stati Uniti sia in Europa è stato approvato l'inibitore di CDK4/6 palbociclib, in combinazione con un inibitore dell'aromatasi. Ulteriori studi potranno aiutare a definire la sequenza terapeutica migliore per le donne con un carcinoma mammario avanzato” ha concluso l'esperto.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Ellis, et al. *FALCON: a phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg contro. anastrozolo for hormone receptor-positive advanced breast cancer. ESMO 2016; abstract LBA14_PR.*

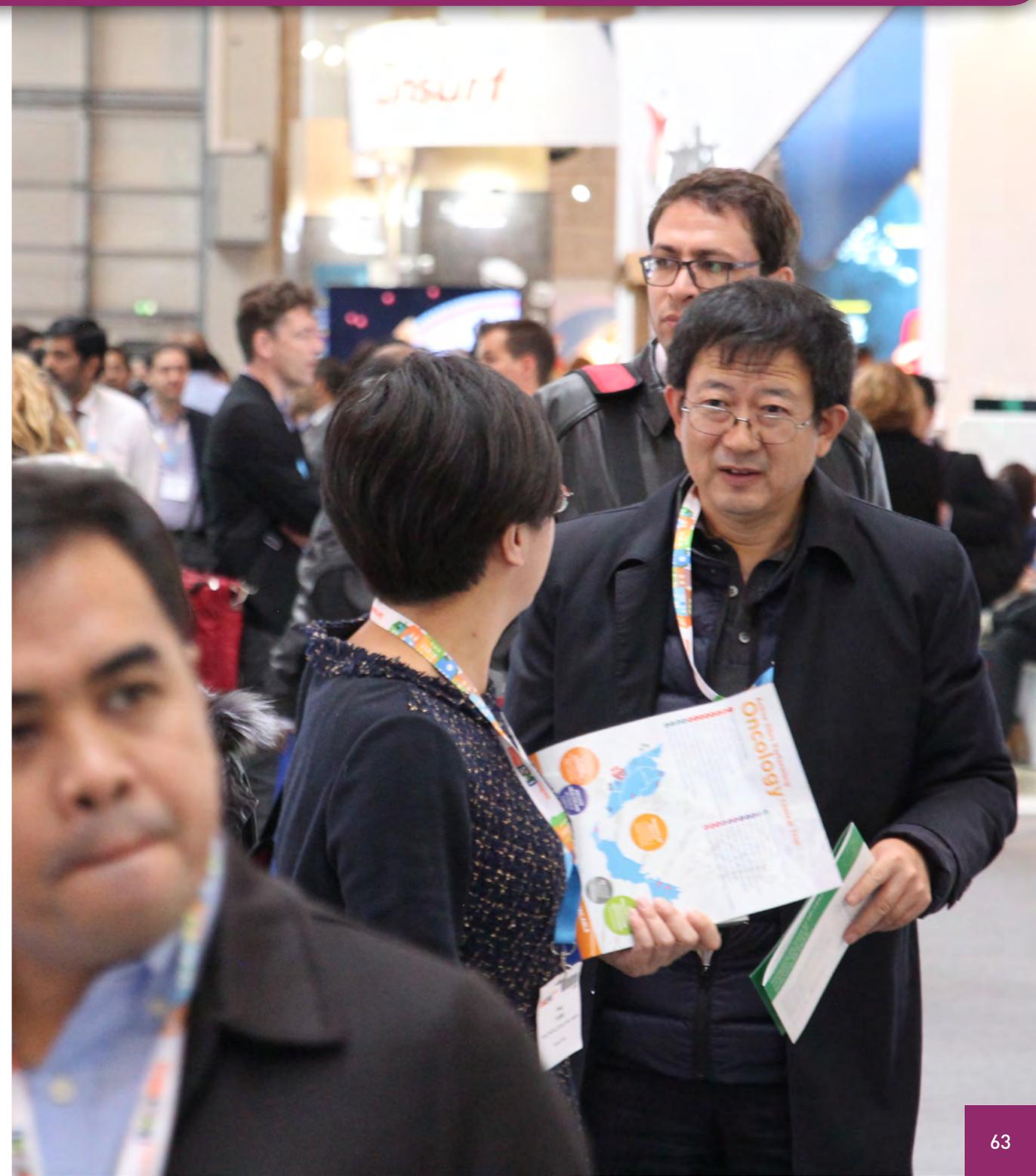


CARCINOMA DELLA MAMMELLA METASTATICO, EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON SI RIDUCE A OGNI SUCCESSIVA LINEA DI TERAPIA

I risultati forniti dallo studio epidemiologico CASCADE dimostrano che l'efficacia degli agenti attivi sul carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico diminuisce progressivamente a ogni successivo ciclo di terapia. Lo si evince dai dati presentati al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) del 2016.

I ricercatori hanno raccolto dati per 443 donne, in Spagna, affette da carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, per valutare l'effetto di linee di terapia successive sui tassi di risposta obiettiva (objective response rates, ORR) e sui tassi di controllo della malattia (disease control rate, DCR) per immunotipo tumorale. I tassi di risposta obiettiva e di beneficio clinico sono stati analizzati dalla prima all'ottava linea di terapia. All'aggiunta di ogni linea di terapia si è osservato un relativo declino graduale sia per quanto riguarda ORR che DCR, indipendentemente dalla scelta di trattamento.

Rispettivamente, nella prima e seconda linea, le pazienti con tutti gli immunotipi hanno continuato a mostrare una risposta clinicamente significativa al trattamento¹ (HER2-/HR+ 40,6-10,7; triplo negativo 40,3-17,7; HER2+/HR+ 37,9-41,3; HER2+/HR- 49,1-38,2). Le pazienti con carcinoma della mammella triplo negativo hanno avuto risultati particolarmente negativi dopo linee successive di terapia, con assenza di risposta al trattamento già dalla terza linea, rispetto al 21,8% delle pazienti con carcinoma della mammella HER2-/HR+, al 24,3% delle pazien-



ti HER2+/HR+ e al 30,8% delle pazienti HER2+/HR+. Quando le pazienti erano alla loro ottava linea di terapia, solo quelle con carcinoma della mammella HER2-/HR+ o HER2+/HR+ rispondevano al trattamento (16,7% e 14,3% rispettivamente).

“Questo studio dimostra che le pazienti con carcinoma della mammella metastatico presentano maggiori probabilità di rispondere meglio ai trattamenti delle linee precedenti di terapia. È quindi importante che gli specialisti diano priorità ai farmaci più attivi nelle linee precedenti, in quanto è più probabile che si ottengano benefici clinici più a lungo termine” commenta **Javier Cortes**, specialista al Dipartimento di oncologia dell’Ospedale universitario Vall d’Hebron, Barcellona, Spagna.

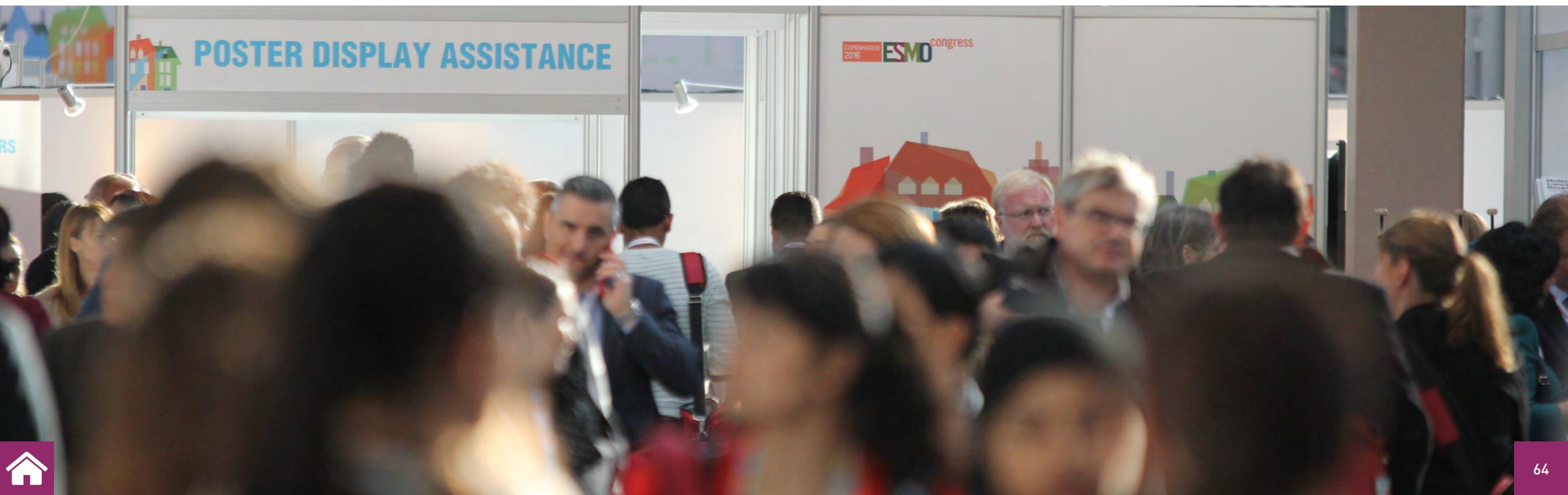
Un ulteriore studio presentato all’ESMO ha valutato la sicurezza di eribulina nella chemioterapia di terza linea in pazienti affette da carcinoma della mammella HER2-negativo metastatico o localmente avanzato (n=59).

L’endpoint primario dello studio era la sicurezza e gli endpoint secondari includevano il tasso di beneficio clinico, la sopravvi-

venza complessiva e la sopravvivenza libera da progressione. Gli eventi avversi ematologici di grado 3 o 4 comprendevano neutropenia febbrile (n=3, 5%) e neutropenia (n=10, 17%). Gli eventi avversi non ematologici più comuni comprendevano astenia di grado 3-4, alopecia (n=3, 5%) e stipsi (n=2, 3%). È stato osservato un beneficio clinico nel 56% delle pazienti (n=33), la sopravvivenza libera da progressione mediana era 4,03 mesi (95% IC; 3,07-5,93) e dopo venti mesi il 77,8% delle pazienti era ancora in vita (n=44).[2]

Eribulina è attualmente indicata nell’Unione Europea nel trattamento di donne affette da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico che abbiano manifestato progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia in stadio avanzato.[3]

La terapia precedente deve aver previsto l’impiego di un’antraciclina e un taxano, nel contesto adiuvante o metastatico, a meno che le pazienti risultino non idonee a ricevere questi trattamenti. Uno studio clinico di fase II, multicentrico, a braccio singolo (MERIBEL) ha valutato eribulina come terapia di prima linea per



il carcinoma della mammella HER2- metastatico resistente ai taxani.[4]

In un gruppo di pazienti con prognosi negativa (n=53), il tempo mediano alla progressione (time to progression, TTP) era 4,1 mesi [95% IC 3,2-6,2] e il tasso di TTP a un anno era pari al 16,2% [95% IC 7-37,5]. La sopravvivenza complessiva a un anno (overall survival, OS) era del 68,3% [95% IC 56,5-82,5] mentre la OS mediana non era stata raggiunta. Il tasso di risposta obiettiva era del 20,8% [95% IC 9,8-31,7] e il tasso di beneficio clinico pari al 26,4% [95% IC 14,5-38,3]. Gli eventi avversi più comuni di grado 3 e 4 rispettivamente erano neutropenia (18,9% e 0%), anemia (3,8 e 0%), neuropatia periferica (7,5% e 0%) ed astenia (5,7% e 0%). Una paziente ha riportato neutropenia febbrile.[4]

I dati presentati all'ESMO 2016, relativi a un'analisi per sottogruppi pre-pianificata dello studio 309 in pazienti (n=309) con leiomiomasarcomi avanzati confermati istologicamente, non hanno dimostrato alcuna differenza di attività tra il braccio trattato con eribulina e quello trattato con dacarbazina⁵ La sopravvivenza complessiva mediana era 12,7 mesi per l'eribulina contro 13,0 mesi per la dacarbazina (HR=0,93 [95% IC 0,71-1,20]). Lo studio 309 è un trial randomizzato di fase III che confronta l'efficacia e la sicurezza dell'eribulina rispetto alla dacarbazina nei sarcomi dei tessuti molli (liposarcomi e leiomiomasarcomi) in 452 pazienti (di età pari o superiore a 18 anni).[6]

I risultati dello studio 309 pubblicati dimostrano un miglioramento della sopravvivenza complessiva mediana di 2,6 mesi (13,5 mesi contro 11,5 mesi) in pazienti con leiomiomasarcomi o liposarcomi trattati con eribulina contro dacarbazina (HR=0,768, 95% IC 0,618-0,954; P=0,017).⁶ In un sottoinsieme di pazienti con liposarcomi non resecabili avanzati o metastatici trattati con eribulina la sopravvivenza complessiva mediana risultava aumentata di 7,2 mesi rispetto ai casi trattati con dacarbazina (OS mediana 15,6 mesi contro 8,4 mesi, HR=0,511; 95% IC 0,346-



0,753; P=0,0006). Nello studio 309, gli eventi avversi più comuni di grado 3 o 4 (superiore al 5%) osservati nel braccio trattato con eribulina sono stati anemia, leucopenia e neutropenia, mentre nel braccio trattato con dacarbazina sono stati anemia, neutropenia e trombocitopenia.[6]

Nel mese di maggio 2016 la Commissione europea ha approvato una variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eribulina per includervi il trattamento dei pazienti adulti con liposarcomi non resecabili precedentemente sottoposti a terapia con antracicline (tranne nei pazienti non idonei a questo trattamento) per la malattia avanzata o metastatica.[3]

“L'eribulina ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza complessiva in due tipi di tumore solido. Questi dati sottolineano l'importanza dell'uso di terapie attive nelle prime linee di trattamento. In particolare, le evidenze real world confermano i benefici dei nostri farmaci in situazioni di vita reale”, afferma **Gary Hendler**, Chief Commercial Officer di Eisai Oncology Business Group, Presidente e CEO di Eisai EMEA.

Eribulina è un inibitore della dinamica dei microtubuli e un analogo strutturale di alicondrina B, composto isolato inizialmente dalla spugna marina *Halichondria okadae*. Il suo meccanismo di azione si distingue da quello di altri inibitori della tubulina e si esplica nel legame con siti specifici posti sulle estremità positive dei microtubuli, inibendone la crescita. Alcuni dati sulla perfusione ematica ottenuti recentemente mostrano come eribulina possa portare a un rimodellamento della vascolatura tumorale, producendo una riossigenazione delle aree tumorali deossigenate (ipossiche)[7] Un microambiente tumorale ipossico incide in modo significativo sulla progressione e la gestione del tumore: un miglioramento della perfusione tumorale può quindi portare a una riduzione della potenzialità metastatica del tumore stesso.[8]

Lo sviluppo continuo del portafoglio oncologico è il riflesso della missione hhc (human health care) di Eisai nel campo della salute umana, l'impegno dell'azienda a sviluppare soluzioni innovative per la prevenzione e la cura delle malattie e per l'assistenza e il benessere e la salute a livello globale. Eisai opera nel settore terapeutico oncologico, dedicandosi a soddisfare le esigenze insoddisfatte dei pazienti affetti da carcinoma e delle loro famiglie.

Carcinoma mammario metastatico

Ogni anno, in Europa il carcinoma mammario viene diagnosticato a oltre 300.000 donne, circa un terzo delle quali sviluppa in seguito malattia metastatica.[9] Si tratta di uno stadio avanzato della malattia, che si verifica quando il cancro si è diffuso oltre la mammella ad altre parti dell'organismo.

Informazioni sui sarcomi dei tessuti molli

Sarcoma dei tessuti molli è un termine generico, che indica un gruppo diversificato di tumori maligni. A differenza di altri tumori, i sarcomi dei tessuti molli vengono diagnosticati spesso come malattia localizzata e molti sono idonei alla rimozione chirurgica completa; i tassi di recidiva possono tuttavia arrivare anche al 50% [10] Solo nel 50% delle persone affette da sarcomi dei tessuti molli l'aspettativa di vita raggiunge un massimo di 5 anni.[11] Gli esiti per i pazienti con malattia in stadio avanzato sono infausti, con una sopravvivenza mediana pari o inferiore a 1 anno circa.[12]

I leiomiomasarcomi sono una delle tipologie di sarcoma più comuni negli adulti. Questa forma tumorale si sviluppa a partire dalle cellule dei muscoli lisci e può avere origine in qualsiasi parte del corpo.[13] I liposarcomi (sarcomi adipocitici) si sviluppano a partire dalle cellule adipose e anch'essi possono avere origine in qualsiasi parte del corpo. I leiomiomasarcomi e i liposarcomi costituiscono all'incirca il 30% di tutti i casi di sarcoma dei tessuti molli.



CA AL SENO HR+, HER2-, RIDUZIONE SIGNIFICATIVA DI KI-67 CON ABEMACICLIB

L'inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6) abemaciclib, somministrato da solo o aggiunto a anastrozolo come terapia neoadiuvante a donne in postmenopausa con un cancro al seno positivo ai recettori ormonali (HR+) e negativo per il recettore HER2 (HER2-), ha portato a una riduzione significativamente maggiore dei livelli tissutali del marker della proliferazione Ki-67 rispetto alla monoterapia con anastrozolo. È quanto emerge da un'analisi ad interim pianificata dal protocollo dello studio di fase II neoMONARCH, presentata al congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO) a Copenhagen.

L'analisi eseguita a 9 mesi ha mostrato che la variazione percentuale media geometrica rispetto al basale di Ki-67 dopo 2 settimane di trattamento è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con la combinazione che non nel gruppo trattato con abemaciclib in monoterapia e in quello trattato con il solo anastrozolo: -93,5% contro -93% e -71% ($P < 0,001$).

Inoltre, un maggior numero di pazienti trattate con abemaciclib da solo o in combinazione con anastrozolo aveva livelli di Ki-67 al di sotto del 2,7% alla settimana 2: il 69,6% nel gruppo trattato con abemaciclib più anastrozolo e il 68,4% nel gruppo trattato con il solo abemaciclib contro il 22,7% in quello trattato con il solo anastrozolo.

“Livelli di Ki-67 inferiori al 2,7% sono correlati a un arresto completo del ciclo cellulare” ha spiegato **Sara Hurvitz**, a capo del Breast Cancer Program presso il Jonsson Comprehensive Cancer Center dell'Università della California di Los Angeles.

Inoltre, ha aggiunto l'oncologa, “la variazione degli mRNA dei geni della proliferazione dopo 2 settimane di trattamento, nel sangue o nel tumore, è sembrata correlare con la variazione dei livelli di Ki67, con una riduzione maggiore nei gruppi trattati con abemaciclib”.

Abemaciclib ha dimostrato in studi precedenti di avere attività antitumorale come agente singolo in pazienti con un tumore al seno metastatico HR+ e la combinazione del farmaco con un inibitore dell'aromatasi ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile in questo setting.

Nello studio neoMONARCH, la Hurvitz e i colleghi hanno quindi provato a valutare gli effetti di un trattamento neoadiuvante con abemaciclib, da solo o in combinazione con anastrozolo, rispetto al solo inibitore dell'aromatasi in 173 donne con un cancro al seno in stadio iniziale HR+ ed HER2-, non trattate in precedenza.

In questa coorte, 56 pazienti sono state assegnate al trattamento neoadiuvante con la combinazione di abemaciclib più anastrozolo, 59 al trattamento con abemaciclib in monoterapia (150 mg per via orale ogni 12 ore) e 58 al trattamento con anastrozolo in monoterapia (1 mg per os al giorno) per 2 settimane. Al termine di questo trattamento è stata effettuata una biopsia, dopodiché tutte le partecipanti sono state trattate con la combinazione abemaciclib/anastrozolo per 14 settimane. Le pazienti sono state anche sottoposte a una profilassi antiemetica con loperamide ad ogni somministrazione di abemaciclib.

L'età media della coorte era di 63 anni e la maggior parte delle donne (161) aveva un performance status ECOG pari a 0; l'85,5% aveva un tumore in stadio III e il 14,5% era in stadio II.

L'endpoint primario era la variazione dei livelli tissutali di Ki-67 rispetto al basale alla settimana 2, mentre gli endpoint secondari comprendevano la risposta clinica, radiologica e patologica, la sicurezza, e le variazioni rispetto al basale nei geni associati alla proliferazione. Inoltre, è stata eseguita un'analisi esplorativa dei geni associati ciclo cellulare che utilizzano la piattaforma Modaplex.

“Sono state osservate riduzioni simili nei livelli degli mRNA dei geni associati alla proliferazione dopo 2 settimane di trattamento con abemaciclib nelle pazienti con malattia in stadio iniziale e in quelle in stadio più avanzato” ha riferito la Hurvitz.

Durante lo studio non sono emerse nuove problematiche di sicurezza né a carico di abemaciclib né di anastrozolo. Gli eventi avversi più frequenti sono stati diarrea nel 45,7% delle pazienti (di grado 3 nel 2,9%) e costipazione nel 35,8% (di grado 3 nell'1,2%).

La Hurvitz ha riferito che sono attualmente in corso ulteriori analisi sul valore predittivo degli mRNA tumorali nelle pazienti trattate con abemaciclib e che i risultati finali dello studio neo-MONARCH, compresi quelli relativi agli esiti clinici e alle analisi esplorative degli mRNA dei geni associati al ciclo cellulare dovrebbero essere presentati alla fine di quest'anno.

Negli Stati Uniti abemaciclib ha ricevuto all'inizio dell'anno dalla Food and Drug Administration la designazione di 'breakthrough therapy' come monoterapia per le pazienti con carcinoma mammario avanzato refrattario HR+, pesantemente pretrattate.

Il farmaco è attualmente oggetto di studio in combinazione con fulvestrant nel trial di fase III MONARCH-2 su pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario HR+/ HER2- localmente avanzato o metastatico. Il trial dovrebbe coinvolgere 630 donne e le partecipanti saranno trattate in rapporto 2: 1 con abemaciclib più fulvestrant o con il solo fulvestrant dopo essere già state sottoposte a non più di una terapia endocrina, mentre saranno escluse le donne già trattate in precedenza con la chemioterapia.

Inoltre, nello studio MONARCH-3 si sta valutando abemaciclib in combinazione con un inibitore dell'aromatasi non steroideo in pazienti con carcinoma mammario HR+/ HER2- con recidiva locoregionale o metastatico. L'obiettivo è di arruolare 450 pazienti.

Oltre che nel cancro al seno, abemaciclib si è dimostrato finora promettente anche in molti altri tipi di tumore, compreso il cancro al polmone non a piccole cellule, il glioblastoma, il melanoma e il cancro del colon-retto.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

E. Van Cutsem, et al. Interim results from neoMONARCH: A neoadjuvant phase II study of abemaciclib in postmenopausal women with HR + /HER2- breast cancer. ESMO 2016; abstract LBA13.

CA MAMMARIO AVANZATO, BENEFICIO CLINICO CON LA COMBINAZIONE EVEROLIMUS/ANASTROZOLO

Colpire il recettore degli estrogeni (ER) e il pathway di mTOR combinando l'inibitore dell'aromatasi anastrozolo ed everolimus ha migliorato in modo significativo gli outcome nello studio di fase II BOLERO-4, effettuato su donne in postmenopausa con un cancro al seno in stadio avanzato, con recettori ormonali positivi (HR+) ed HER2-negativo (HER2-).

Lo studio, oggetto di una presentazione al congresso della (ESMO) a Copenhagen, è stato il primo a valutare l'aggiunta di everolimus alla terapia endocrina come trattamento di prima linea per queste pazienti.

La percentuale di risposta complessiva (ORR) ottenuta con la combinazione è stata del 42,6% nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato e del 51,8% nelle pazienti con malattia misurabile. La migliore risposta complessiva è stata una risposta completa in tre donne, che avevano tutte una malattia misurabile. Nell'intera coorte, 83 pazienti (il 41,1%) hanno raggiunto una risposta parziale e 91 (il 45%) una stabilizzazione della malattia, mentre in 14 si è avuta una progressione e in 11 non si è potuto determinare il risultato. La percentuale di beneficio clinico è risultata del 74,3% nella popolazione complessiva e 75,5% nella coorte delle pazienti con malattia misurabile.

Il pathway di mTOR gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi del cancro al seno e gli studi del programma BOLERO hanno sancito l'efficacia dell'inibitore di mTOR everolimus in alcune popolazioni di pazienti.

Lo studio BOLERO-2 ha mostrato che everolimus combinato con l'inibitore dell'aromatasi exemestane prolunga la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al solo exemestane più un placebo nelle donne in postmenopausa con un cancro al seno HR+, HER2- in stadio avanzato, progredito nonostante la terapia endocrina.

Nello studio BOLERO-4 i ricercatori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della combinazione everolimus più letrozolo come terapia di prima linea in pazienti con un cancro al seno metastatico o localmente avanzato ER+, HER2.

Le partecipanti dovevano avere una malattia misurabile o la presenza di lesioni ossee e non dovevano aver già fatto un precedente trattamento per la malattia avanzata. Tutti le 202 pazienti dello studio hanno ricevuto everolimus 10 mg/die più letrozolo 5 mg. Una volta in progressione, potevano essere trattate con everolimus più exemestane fino alla successiva progressione o alla comparsa di una tossicità inaccettabile.

L'età media delle partecipanti era di 65 anni; il 52,5% aveva un performance status ECOG pari a 0, il 43,1% pari a 1 e il 5,4% pari a 2; 154 donne avevano una malattia metastatica e 38 un tumore localmente avanzato.

Dopo un follow-up di 17,5 mesi, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana (che era l'endpoint primario del trial) non era ancora stata raggiunta e gli autori hanno stimato una PFS a 6 mesi e a 12 mesi rispettivamente dell'83,6% e 71,4%.

Everolimus e letrozolo hanno mostrato profili di sicurezza simili a quelli già noti dai precedenti trial e non sono emerse problematiche nuove a carico della combinazione dei due farmaci. Gli eventi avversi più frequenti sono stati la stomatite, manifestata dal 67,8% dei pazienti, oltre alla perdita di peso (nel 42,6%) e alla diarrea (nel 36,1%).

Eventi avversi gravi si sono manifestati in 56 pazienti, 15 hanno interrotto lo studio a causa di un evento avverso di grado 3 e cinque a causa di un evento avverso di grado 4.

Gli autori dello studio stanno anche valutando se sciacqui a base di desametasone senza alcol possano aiutare a ridurre la gravità della stomatite rispetto alla terapia locale standard.

“I risultati dello studio BOLERO-4 supportano il razionale dell’inibizione di mTOR con everolimus in combinazione con varie terapie endocrine per il trattamento delle donne in postmenopausa con un carcinoma mammario avanzato HR+ e confermano che la doppia inibizione è un approccio di trattamento efficace anche se le donne sono andate in progressione nonostante una precedente terapia con un inibitore dell’aromatasi non steroideo” ha detto la prima autrice dello studio, **Melanie Royce**, della University of New Mexico.

La Royce ha anche sottolineato che lo studio BOLERO-4 è ancora in corso e che saranno presentati prossimamente ulteriori dati sulla sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale e la stomatite in seconda linea, e in un secondo momento saranno aggiornati i risultati di efficacia della prima linea.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Royce, et al. BOLERO-4: Phase 2 trial of first-line everolimus (EVE) plus letrozole (LET) in estrogen receptor-positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC). ESMO 2016; abstract 2220 (BC).





Antonino Musolino

Come si cura il carcinoma mammario HER2+

 **GUARDA IL VIDEO**



TESTA-COLLO

- Tumore testa e collo in fase avanzata, nivolumab migliora la qualità di vita 74
- Tumore al polmone e testa-collo: dall'ESMO dati promettenti per l'anti PD-L1 durvalumab 77



TUMORE TESTA E COLLO IN FASE AVANZATA, NIVOLUMAB MIGLIORA LA QUALITÀ DI VITA

Nuovi dati sulla qualità di vita riferita dai pazienti, un endpoint esplorativo, sono emersi dallo studio di fase III CheckMate-141, che ha valutato nivolumab in pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo recidivo o metastatico dopo regime contenente platino, rispetto alla terapia scelta dagli sperimentatori (metotrexato, docetaxel o cetuximab). Questi risultati sono stati presentati il 9 ottobre al congresso ESMO (European Society for Medical Oncology) 2016 nel corso del Presidential Symposium e contemporaneamente pubblicati sul *The New England Journal of Medicine*.

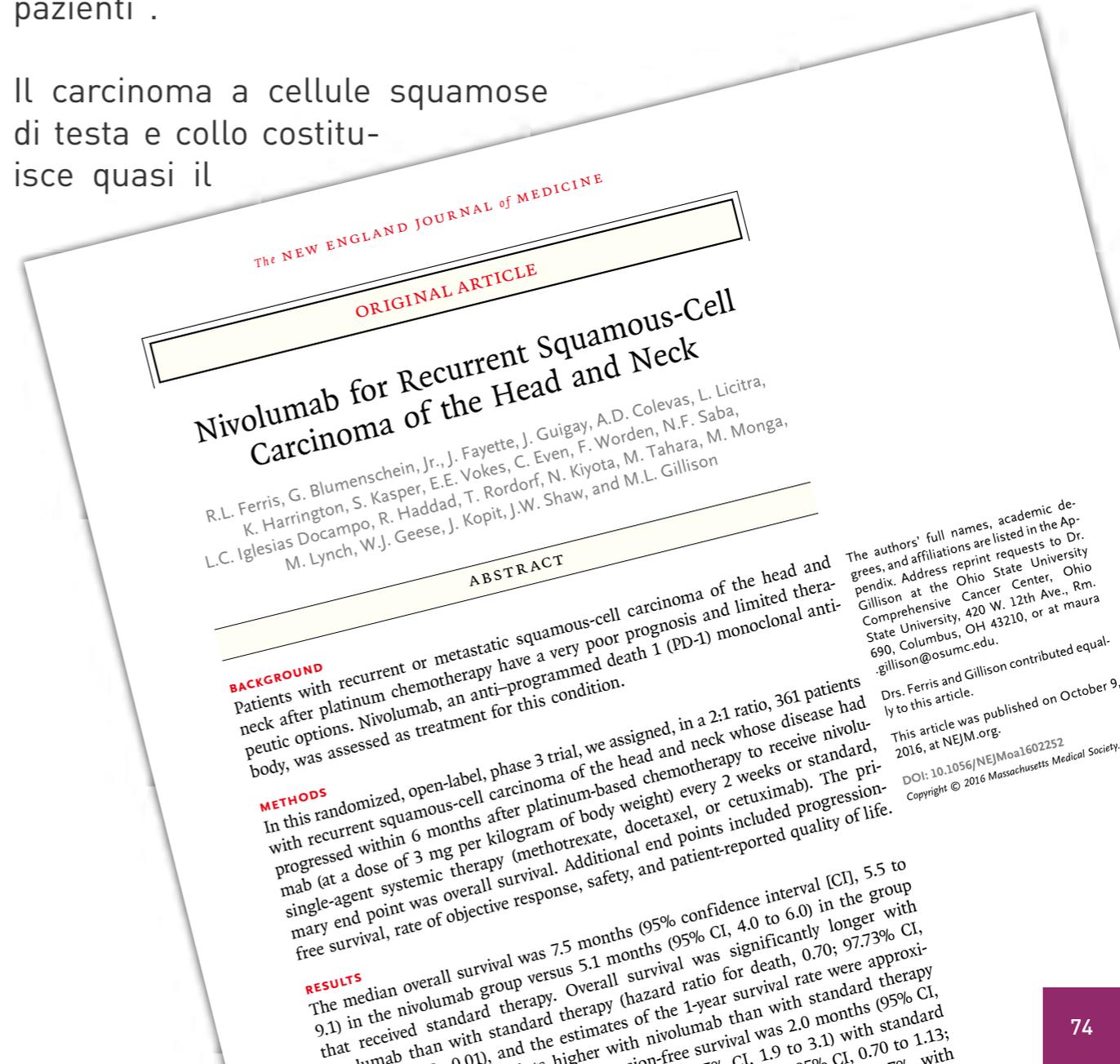
Le valutazioni degli outcome hanno mostrato come nivolumab abbia stabilizzato i sintomi descritti dei pazienti, le funzioni fisiche e il funzionamento di ruolo e sociale, determinati con tre strumenti separati. Indipendentemente dall'espressione di PD-L1, i pazienti trattati con la terapia scelta dagli sperimentatori hanno manifestato un peggioramento statisticamente significativo degli outcome riportati dal paziente dal basale alla 15ma settimana rispetto a nivolumab.

Inoltre nivolumab ha più che raddoppiato il tempo al deterioramento della maggior parte dei parametri funzionali misurati e ha significativamente rallentato il tempo al peggioramento dei sintomi, tra cui fatigue, dispnea e insonnia, rispetto alla terapia scelta dagli sperimentatori.

“I pazienti che convivono con questa forma avanzata di tumore testa-collo spesso manifestano effetti fisiologici debilitanti e al contempo affrontano sfide emotive e sociali causate dalla malattia nonostante le attuali opzioni di trattamento”, ha afferma-

to **Kevin Harrington**, Professore in Biological Cancer Therapies all'Institute of Cancer Research e Consultant Clinical Oncologist al Royal Marsden NHS Foundation Trust di Londra. “Questi outcome riferiti dai pazienti sono incoraggianti perché ci aiutano a comprendere il potenziale di nivolumab per migliorare importanti aspetti della qualità di vita in questa popolazione di pazienti”.

Il carcinoma a cellule squamose di testa e collo costituisce quasi il



90% di tutti i tumori del distretto testa-collo e può avere un forte impatto sulle funzioni fisiologiche dei pazienti (es. respirazione, deglutizione, alimentazione, idratazione), sulle caratteristiche personali (es. aspetto, modo di parlare, voce), sulle funzioni sensitive (es. gusto, odore, udito), così come sul funzionamento psicologico e sociale.

Lo studio CheckMate-141

CheckMate-141 è uno studio randomizzato di fase III, in aperto, che ha valutato nivolumab rispetto alla terapia scelta dal medico in pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo (SCCHN) recidivo o metastatico con progressione del tumore entro 6 mesi dalla terapia contenente platino, in ambito adiuvante, primario, recidivo o metastatico.

I dati degli outcome riferiti dal paziente (PRO) sono stati raccolti utilizzando i seguenti questionari: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), EORTC Head and Neck Cancer-Specific Module (EORTC QLQ-H&N35) e l'EQ-5D a tre livelli (EQ-5D). I questionari sono stati somministrati al momento basale (ciclo 1, giorno 1), alla nona settimana e successivamente a intervalli di 6 settimane finché i pazienti erano in trattamento. La rilevanza clinica è stata valutata utilizzando una differenza minimamente importante (MID) prefissata 10 punti per le sottoscale EORTC.

Entrambi i questionari EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-H&N35 hanno indicato l'esistenza di differenze significative negli outcome riferiti dai pazienti tra il braccio trattato con nivolumab e quello in cui è stata utilizzata la terapia scelta dagli sperimentatori, dopo 15 settimane. Nell'EORTC QLQ-C30, mentre i pazienti trattati con nivolumab hanno riferito outcome stabili rispetto al basale, quelli trattati con la terapia di scelta mostravano un peggioramento clinico significativo del funzionamento fisico, di ruolo e sociale ($P < 0,001$ contro nivolumab), di fatigue ($P < 0,001$ contro nivolumab), dispnea ($P < 0,001$ contro nivolumab)

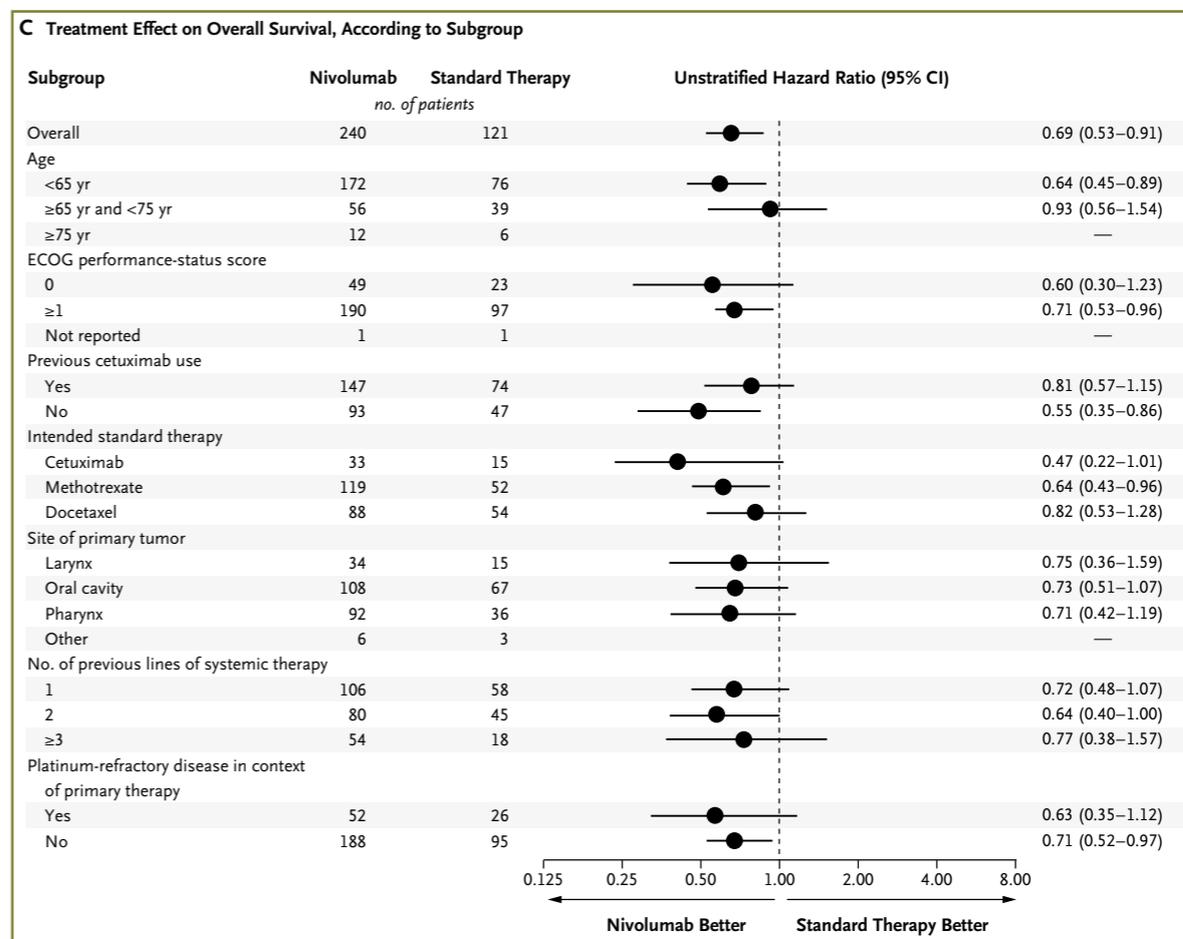


Figura 1 - Qualità di vita e impatto dei sintomi. Analisi multivariate delle variazioni medie aggiustate rispetto al basale degli outcome riferiti dai pazienti, a seconda del gruppo di trattamento (in blu nivolumab; in arancione terapia standard). Tutte le scale andavano da 0 a 100 e punteggi più alti indicavano un funzionamento migliore o un minor impatto dei sintomi. È stata ritenuta significativa una variazione del punteggio di almeno 10 punti.

e perdita di appetito ($P = 0,004$ contro nivolumab) (figura 1). Nivolumab ha più che raddoppiato il tempo mediano al deterioramento dello stato di salute globale (7,7 contro 3,0 mesi), del funzionamento fisico (7,8 contro 3,6 mesi), di ruolo (8,6 contro 3,8 mesi), cognitivo (7,8 contro 3,3 mesi) e sociale (7,7 contro 3,0 mesi), rispetto alla terapia scelta dallo sperimentatore. Nel funzionamento emotivo, nivolumab ha mostrato un tempo mediano al deterioramento di 6,7 mesi contro 4,7 mesi con la terapia di scelta. Nivolumab ha anche ridotto il tasso di deterioramento clinicamente significativo di fatigue, insonnia e dispnea del 50% ($P = 0,008$).

Le risposte al questionario QLQ-H&N35 hanno mostrato che mentre i pazienti trattati con nivolumab riferivano outcome stabili rispetto al basale, quelli trattati con la terapia di scelta avevano un peggioramento significativo in termini di dolore ($P = 0,022$ contro nivolumab), così come un peggioramento significativo e clinicamente importante in termini di problemi sensoriali ($P < 0,001$ contro nivolumab) e di contatto sociale ($P = 0,001$ contro nivolumab). Rispetto alla terapia di scelta degli sperimentatori, nivolumab ha ridotto il tasso di deterioramento clinico sul dolore del 74% ($P < 0,001$ contro terapia scelta dallo sperimentatore), sui problemi sensoriali del 62% ($P = 0,002$ contro terapia scelta dallo sperimentatore) e sui problemi di apertura della bocca del 51% ($P = 0,029$ contro terapia scelta dallo sperimentatore).

I pazienti trattati con nivolumab hanno mostrato stabilizzazione dello stato di salute, misurato con EQ-5D VAS, mentre quelli trattati con terapia di scelta avevano un peggioramento dello stato di salute, con una differenza statisticamente significativa a 15 settimane ($P = 0,037$). Il tempo mediano al deterioramento dello stato di salute era quasi triplicato, con 9,1 mesi nei pazienti trattati con nivolumab contro 3,3 mesi in quelli che ricevevano la terapia scelta dagli sperimentatori.

Tumori del distretto testa e collo

I tumori del distretto testa e collo normalmente hanno inizio nelle cellule squamose che ricoprono le superfici mucose umide all'interno di testa e collo, come la bocca, il naso e la gola. Rappresentano il settimo tipo di cancro più comune al mondo, con una stima di circa 600.000 nuovi casi e 223-300.000 decessi ogni anno. Si stima che l'incidenza globale del carcinoma a cellule squamose di testa e collo (SCCHN) aumenterà del 17% tra il 2012 e 2022. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 4% per la malattia in stadio IV metastatica. I fattori di rischio per il SCCHN sono il tabacco e il consumo di alcol; anche l'infezione da Papilloma virus (HPV) è riconosciuta come fattore di rischio che ha portato a un rapido incremento di SCCHN orofaringeo in Europa e Nord America.



TUMORE AL POLMONE E TESTA-COLLO: DALL'ESMO DATI PROMETTENTI PER L'ANTI PD-L1 DURVALUMAB

Al congresso 2016 della European Society for Medical Oncology (ESMO) sono stati presentati nuovi dati di sicurezza ed efficacia di durvalumab. I risultati provengono da due distinte coorti di pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) o con carcinoma testa-collo a cellule squamose (HNSCC). Al congresso sono stati presentati anche i nuovi dati di uno studio comparativo su quattro test diagnostici per PD-L1 nel carcinoma testa-collo a cellule squamose (HNSCC).

Noto in precedenza con la sigla MEDI4736, durvalumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il ligando 1 di morte cellulare programmata (PD-L1). Il farmaco viene sviluppato da Astra-Zeneca.

Tumore al polmone

I risultati di follow-up dello Studio 1108 di fase I/II sulla monoterapia con durvalumab nei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule in fase avanzata hanno mostrato che i pazienti con neoplasie ad alta espressione di PD-L1* avevano un tasso di risposta obiettiva (ORR) e una sopravvivenza globale (OS) più alti rispetto a quelli dei pazienti con espressione di PD-L1 più bassa o assente¹.

Il tasso di risposta obiettiva (n=287†) è stato pari al 25% (intervallo di confidenza (CI) del 95%: 19%-33%) nei pazienti con tumori ad alta espressione di PD-L1 (n=154) rispetto al 6% (CI del 95%: 3%-12%) nei pazienti con carcinomi a bassa espressione

di PD-L1 (n=116). La sopravvivenza globale stimata a 6 mesi in base alla linea di terapia è riportata nella tabella di seguito:

Linea di terapia	Alta espressione di PD-L1	Bassa espressione di PD-L1
1L (n=58)	80% [CI del 95%: 65% - 89%]	56% [CI del 95%: 20% - 80%]
2L (n=79)	69% [CI del 95%: 54% - 81%]	66% [CI del 95%: 43% - 81%]
3L (n=150)	66% [CI del 95%: 52% - 77%]	53% [CI del 95%: 41% - 64%]

† Include 17 pazienti con carcinomi con espressione di PD-L1 sconosciuta

*Alta espressione di PD-L1, colorazione \geq al 25% delle cellule tumorali; bassa espressione di PD-L1, colorazione $<$ al 25% delle cellule tumorali

Per tutti i pazienti di questa coorte, durvalumab ha dimostrato un profilo di sicurezza coerente con l'esperienza precedente. Gli eventi avversi (AE) più frequenti correlati a questo trattamento sono stati astenia (17%), diminuzione dell'appetito (9%) e diarrea (9%). Il 5% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi¹.

Tumore testa-collo

Nella coorte dello Studio 1108 di pazienti con tumore testa-collo a cellule squamose metastatico/recidivante, il tasso di risposta obiettiva è stato dell'11% (CI del 95%: 5%-22%) in tutti i pazienti valutabili (n=62) e del 18% (CI del 95%: 5%-40%) nei pazienti con carcinoma ad alta espressione di PD-L1 (n=22).

Il tasso di sopravvivenza globale a 6 e a 12 mesi è stato rispettivamente del 62% (CI del 95%: 48%-74%) e del 42% (CI del 95%:

27%-55%) in tutti i pazienti valutabili. Gli eventi avversi (AE) più comuni riportati nel $\geq 5\%$ dei pazienti sono stati astenia (18%), diarrea e nausea (8% ciascuno), prurito, eruzione cutanea e rash cutaneo maculopapulare (7% ciascuno). Cinque pazienti (8%) hanno riportato per eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento.

Si studiano anche nuove combinazioni di molecole

Sono stati inoltre presentati i risultati iniziali del trial di fase Ib/IIa (SCORES), che ha valutato la sicurezza e l'attività di durvalumab in combinazione con AZD9150, inibitore di STAT3, o con AZD5069, antagonista di CXCR2, nei pazienti con neoplasie in stadio avanzato.

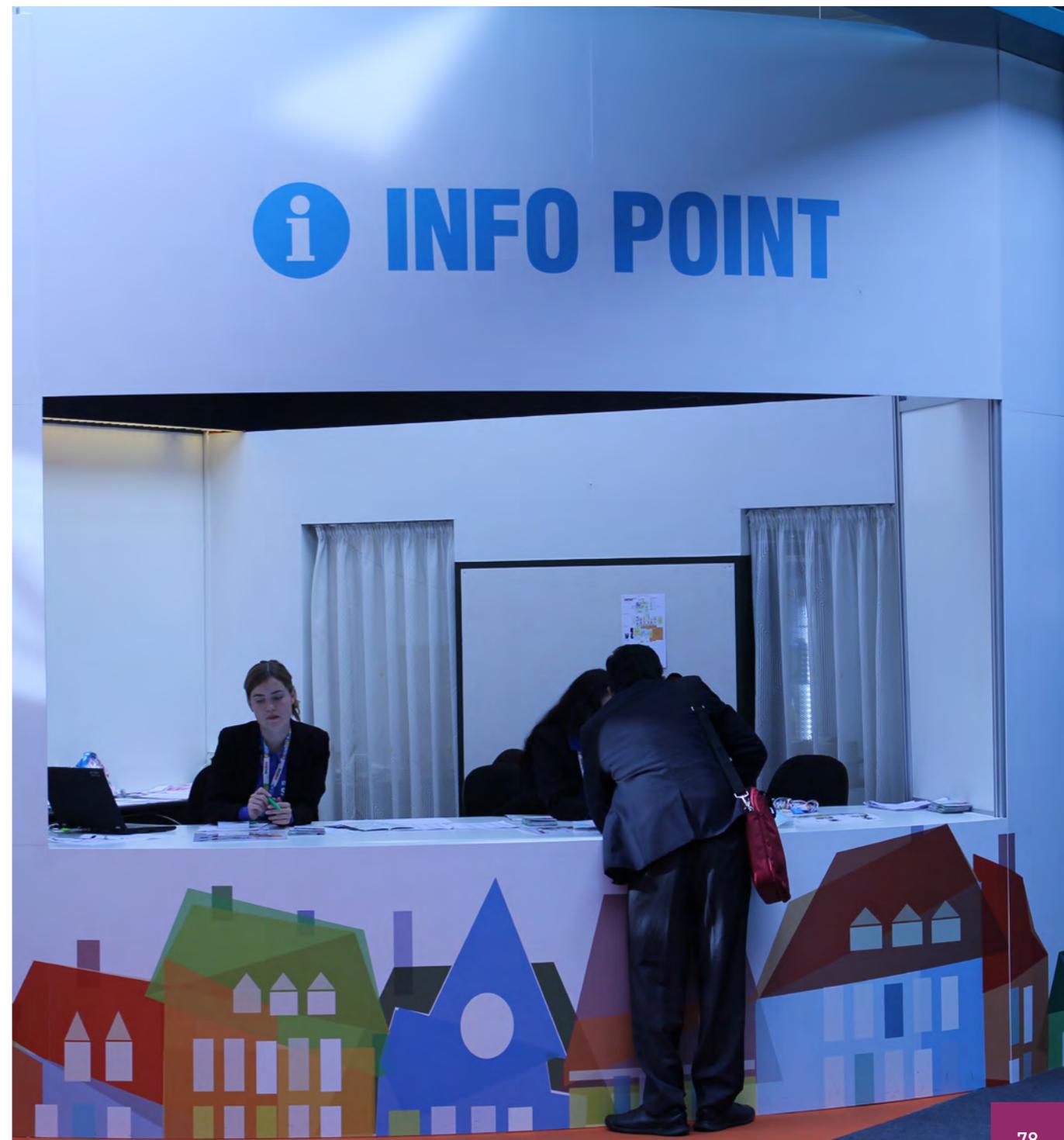
I risultati hanno mostrato come le combinazioni di durvalumab con questi due nuovi potenziali farmaci determinino un'attività anti-tumorale incoraggiante. Tra tutti i pazienti che hanno ricevuto durvalumab e AZD9150 (n=11), due soggetti hanno ottenuto una risposta parziale e cinque hanno mostrato una stabilizzazione della malattia. Tra tutti i pazienti che hanno ricevuto AZD5069 (n=20), un soggetto ha ottenuto una risposta completa, due hanno ottenuto una risposta parziale e cinque hanno mostrato una stabilizzazione della malattia. In entrambi i bracci è stata determinata la dose raccomandata per i successivi trials di fase II.

Gli eventi avversi più comuni tra i pazienti che hanno ricevuto AZD9150 sono stati piastrinopenia (64%), aumento di ALT/AST (46%), nausea (36%) e neutropenia (36%), mentre quelli più comuni tra i pazienti che hanno ricevuto AZD5069 sono stati neutropenia (35%), astenia (25%) e anemia, anoressia, nausea o dolore (tutti al 15%)⁴.

È stata registrata una tossicità dose-limitante di grado 3 alla dose di 40 mg/kg di AZD5069 e sono state osservate due tossicità simili alla dose di 80 mg/kg.

Bibliografia

- 1 Antonia S et al. Phase 1/2 study of the safety and clinical activity of durvalumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Congresso 2016 European Society for Medical Oncology (poster).
- 2 Segal NH et al. Updated safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort. Congresso 2016 European Society for Medical Oncology.
- 3 Ratcliffe MJ et al. A comparative study of PD-L1 diagnostic assays in squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Congresso 2016 European Society for Medical Oncology (abstract poster).



COLON RETTO

- Ca al colon-retto metastatico, nintedanib prolunga la sopravvivenza libera da malattia 80
- Ca al colon, il lato dove si forma il tumore fa la differenza 82
- Miglior poster ESMO 2016 - Intervista a Sara Lonardi 85



CA AL COLON-RETTO METASTATICO, NINTEDANIB PROLUNGA LA SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA

Lo studio LUME-Colon 1 di valutazione su nintedanib in aggiunta alla miglior terapia di supporto (best supportive care - BSC), rispetto alla terapia di supporto da sola, ha raggiunto uno degli endpoint primari, il miglioramento della sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS), in pazienti pre-trattati con tumore del colon-retto metastatico (mCRC), che non rispondevano più o non tolleravano altre terapie a disposizione.

Nintedanib ha dimostrato una chiara attività antitumorale e ha ridotto in maniera significativa il rischio di progressione della malattia del 42%, rispetto alla miglior terapia di supporto, ma questo non si è tradotto in un beneficio in termini di sopravvivenza complessiva (OS), il secondo endpoint primario. I risultati indicano anche che gli eventi avversi sono stati in linea con quelli osservati in precedenti studi oncologici, senza che siano emersi elementi nuovi o inattesi riguardo alla sicurezza.

“I risultati confermano che nintedanib è un principio attivo ben tollerato, che ha avuto un effetto significativo nello stabilizzare la malattia in pazienti con tumore del colon-retto avanzato - ha dichiarato **Eric Van Cutsem**, Professore di Medicina Interna presso l'Università di Lovanio e principale sperimentatore dello studio - Purtroppo, questo beneficio non ha portato a un aumento della sopravvivenza complessiva, per questo stiamo analizzando i risultati per capire meglio questo esito”.

I risultati di LUME-Colon 1 sono stati presentati oggi in occasione del congresso 2016 della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) che si tiene a Copenaghen dal 7 all'11 ottobre (abstract #LBA20_PR - Proffered Paper, Gastrointestinal tumours, colorectal 1, - tumori gastrointestinali, t. del colon-retto 1), presentazione: domenica 9 ottobre, dalle 14:45 alle 16:15 - Ora Legale Europa Centrale).

Mehdi Shahidi, Vice President and Global Head of Medicine, Oncology di Boehringer Ingelheim ha dichiarato che “l'obiettivo ultimo dei nostri programmi in ambito oncologico è quello di sviluppare terapie che trasformino la pratica clinica a beneficio della vita dei pazienti e delle loro famiglie. L'esito di LUME-Colon 1 non è quello che avevamo sperato, ma con ogni nuovo risultato degli studi del nostro programma di sviluppo continueremo ad aumentare le nostre conoscenze e ad evolvere la nostra strategia di ricerca”.

Nintedanib è stato approvato nella UE nel 2014 in associazione a docetaxel per l'impiego in adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), ad istologia adenocarcinoma, localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente, dopo chemioterapia di prima linea.

Nintedanib continua a essere studiato come terapia in altri tipi di tumore, tra cui il mesotelioma pleurico maligno (MPM). I risultati dello studio di fase II LUME-Meso [NCT01907100] di va-

lutazione di nintedanib in pazienti con MPM verranno presentati in occasione della Conferenza Mondiale sul Tumore Polmonare (WCLC) che si terrà il prossimo dicembre. Per la fase III di questo studio internazionale è attualmente in corso il reclutamento dei pazienti.

Lo Studio LUME-Colon 1

LUME-Colon 1 [NCT02149108] è uno studio di fase III, randomizzato in doppio cieco, con gruppo di controllo a placebo, strutturato per valutare efficacia e sicurezza di nintedanib in associazione alla miglior terapia di supporto (best supportive care - BSC), rispetto a placebo associato alla miglior terapia di supporto, in pazienti pre-trattati con tumore del colon-retto metastatico (mCRC) refrattario alle altre terapie disponibili. LUME-Colon 1

ha arruolato 768 pazienti con mCRC, ed è stato condotto in 150 centri in tutto il mondo tra cui Stati Uniti, Europa e Asia. I pazienti hanno ricevuto terapia orale con nintedanib 200mg due volte al giorno, in aggiunta alla miglior terapia di supporto, oppure placebo associato alla miglior terapia di supporto. La migliore terapia di supporto viene definita come “la migliore terapia palliativa” a giudizio dello sperimentatore. I risultati indicano che è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione della malattia o PFS (HR=0,58, P<0,0001, valore mediano di PFS: nintedanib 1,51 mesi contro placebo 1,38 mesi), ma nessuna differenza di sopravvivenza complessiva o OS (HR=1,01, P=0,8659, valore mediano di OS: nintedanib 6,44 mesi contro placebo 6,05 mesi). Gli eventi avversi \geq Grado 3 più frequenti sono stati innalzamento dei valori epatici (16% contro 8%) e spossatezza (9% contro 6%).



CA AL COLON, IL LATO DOVE SI FORMA IL TUMORE FA LA DIFFERENZA

Il lato del colon retto su cui si sviluppa un tumore può fare la differenza ai fini degli outcome? Sembra proprio di sì. Ci sono infatti evidenze crescenti che la posizione del tumore primario - sul lato destro o sul lato sinistro del colon - sia un valido biomarker prognostico e predittivo che potrebbe portare a un cambiamento radicale del trattamento per i pazienti affetti da un cancro del colon-retto metastatico.

Già all'inizio dell'anno era stato suggerito che i tumori del lato destro sono piuttosto diversi da quelli del lato sinistro, ma ora ci sono nuove evidenze di questa disparità, come dimostra un'analisi retrospettiva degli studi randomizzati CRYSTAL e FIRE-3 presentata a Copenhagen in occasione del congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) e pubblicata in contemporanea su JAMA Oncology.

I risultati di quest'analisi indicano che nei pazienti con un cancro del colon-retto metastatico con il gene RAS wild-type, quelli con tumori sul lato sinistro trattati con la chemioterapia più un biologico hanno avuto una sopravvivenza libera da progressione (PFS), una sopravvivenza globale (OS), e una percentuale di risposta obiettiva (ORR) nettamente migliore rispetto ai pazienti con tumori primari sul lato destro sottoposti allo stesso trattamento.

L'analisi di questi studi, ha detto la prima firmataria del lavoro, **Sabine Tejpar**, dell'Università di Lovanio, in Belgio, indica che c'è "una necessità clinica significativa non soddisfatta di nuove strategie di trattamento per i pazienti con un cancro del colon-retto metastatico posizionato sul lato destro".

Inoltre, ha osservato l'oncologa, la localizzazione del tumore primario dovrebbe essere inclusa tra i criteri di stratificazione dei futuri trial sui pazienti con un cancro del colon-retto metastatico, in particolare quelli in cui si valuti un inibitore del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR). "L'influenza della posizione del tumore sulla risposta a particolari terapie è ancora tutta da capire" ha affermato la specialista.

Per la loro analisi, la Tejpar e colleghi hanno identificato tra i partecipanti allo studio di randomizzato fase III CRYSTAL (Cetuximab Combined With Irinotecan in First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer) 142 pazienti con un cancro del colon-retto metastatico con gene KRAS wild-type e posizionato sul lato sinistro nella flessura splenica, nel colon discendente, nel sigma o nel retto e 33 pazienti con il tumore sul lato destro.

Tra i pazienti trattati con l'anti-EGFR cetuximab in aggiunta regime FOLFIRI (fluorouracile, leucovorina e irinotecan), quelli con il tumore sul lato sinistro hanno "chiaramente beneficiato" di più del trattamento rispetto a quelli con il tumore sul lato destro, mostrando una PFS, un'OS e un'ORR significativamente migliori.

Nello studio di fase III FIRE-3 (3 (FOLFIRI Plus Cetuximab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab as First-Line Treatment For Patients With Metastatic Colorectal Cancer), nel quale si sono confrontati FOLFIRI più cetuximab con FOLFIRI più bevacizumab, la Tejpar e altri ricercatori hanno identificato 157 pazienti con un cancro del colon-retto metastatico con KRAS wild-type sul lato sinistro e 38 con il tumore sul lato destro.

Nei pazienti con il tumore sul lato sinistro, l'OS è risultata significativamente superiore nel gruppo trattato con cetuximab, mentre la PFS e l'ORR sono risultate simili nei due gruppi di trattamento.

Sia nello studio CRYSTAL sia nello studio FIRE-3, i pazienti con tumori sul lato destro originatisi dall'appendice, dal cieco, dal colon ascendente, dalla flessura epatica o dal colon trasverso non sono risultati altrettanto responsivi al trattamento. Questi pazienti "hanno tratto benefici limitati dai trattamenti standard" ha detto la Tejpar.

Tenendo conto di variabili come il sesso, la terapia adiuvante precedente e lo stato mutazionale del gene BRAF, l'analisi di

entrambi gli studi ha rivelato un impatto significativo sull'OS della localizzazione del tumore primario (nello studio CRYSTAL: HR 1,95; nello studio FIRE-3: HR 0,40).

"Questi dati suggeriscono ulteriormente un'interazione tra sede del tumore e trattamento, nella quale i tumori sul lato destro, che hanno una prognosi sfavorevole, non beneficiano in modo significativo dell'aggiunta di cetuximab, mentre quelli sul lato sinistro sì" ha detto la Tejpar.

L'analisi dello studio FIRE-3 indica che "FOLFIRI più cetuximab sarebbe l'opzione preferibile per i pazienti con tumori con RAS wild-type sul lato sinistro, in termini di OS, mentre i tumori sul lato destro rimangono tumori a prognosi infausta con qualunque dei regimi studiati".



Questi risultati sono “sostanzialmente in linea con quelli di altre analisi” ha osservato l'oncologa.

Nei pazienti con tumori sul lato sinistro sembra essere più prevalente un fenotipo sensibile agli inibitori dell'EGFR e ci vorrebbero ulteriori studi per capire se i pazienti con un cancro del colon-retto metastatico con RAS wild-type sul lato destro possono beneficiare di cetuximab, ha aggiunto la Tejpar.

I pazienti con tumori sul lato destro erano in misura maggiore di sesso femminile e avevano diversi siti metastatici, mentre in quelli con tumori sul lato sinistro era più alta la percentuale di pazienti con solo metastasi epatiche. Questi risultati, ha spiegato la Tejpar, probabilmente riflettono le differenze biologiche e prognostiche note tra i tumori del lato sinistro e quelli sul lato destro.

Secondo **Kristen K. Ciombor** e **Richard M. Goldberg**, dell'Ohio State University Comprehensive Cancer Center di Columbus, che firmano un editoriale di commento, quest'analisi fornisce “un'ulteriore validazione” di una variabile che potrebbe cambiare il volto della pratica clinica.

La localizzazione del tumore primario “ha le potenzialità per essere sia prognostica sia predittiva, una circostanza che potrebbe far cambiare non solo il disegno delle sperimentazioni cliniche, ma anche la pratica clinica nei pazienti con carcinoma coloretale metastatico” scrivono i due esperti.

“Tejpar e i colleghi sostengono in modo convincente che gli effetti prognostici e predittivi del lato dove si trova il tumore primario ... sono reali, in particolare alla luce di altri dati recenti che confermano questi risultati” aggiungono gli editorialisti.

Ciombor e Goldberg scrivono, inoltre, che resta da vedere se il lato su cui si trova il tumore primario sia predittivo anche nei pazienti trattati con panitumumab.

I due commentatori concordano poi con la Tejpar e i colleghi circa il fatto che negli studi in corso e quelli futuri si dovrebbe stratificare i pazienti in base alla posizione del tumore.

Analisi molecolari più dettagliate di campioni ottenuti da trial clinici già esistenti potrebbero fornire “informazioni chiave” sui meccanismi alla base di questi effetti prognostici e predittivi, ma bisognerà stabilire se questi dati potranno essere applicati al cancro del colon-retto in stadio più precoce o con il gene RAS mutante o altre caratteristiche genetiche definite.

Oltre all'analisi della Tejpar e i due colleghi, ci sono anche altri dati che suggeriscono l'importanza della posizione del tumore primario ai fini dell'outcome. All'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology, a Chicago, per esempio, sono stati presentati i risultati di un'analisi secondaria dello studio Alliance, che potrebbero “cambiare il modo in cui affrontiamo il trattamento del cancro del colon-retto e la ricerca sul tumore” ha detto l'autore principale del lavoro, Alan Venook, dell'Università della California di San Francisco.

Nei 1137 pazienti studiati, l'OS mediana è stata di 33,3 mesi per i pazienti con tumori sul lato sinistro contro 19,4 mesi per quelli con tumori sul lato destro (HR 1,55; P < 0,001) e Venook ha detto che “l'effetto osservato è stato di gran lunga maggiore rispetto a quello atteso”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S. Tejpar, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol.* 2016; doi:10.1001/jamaoncol.2016.3797. [Link](#)

MIGLIOR POSTER ESMO 2016

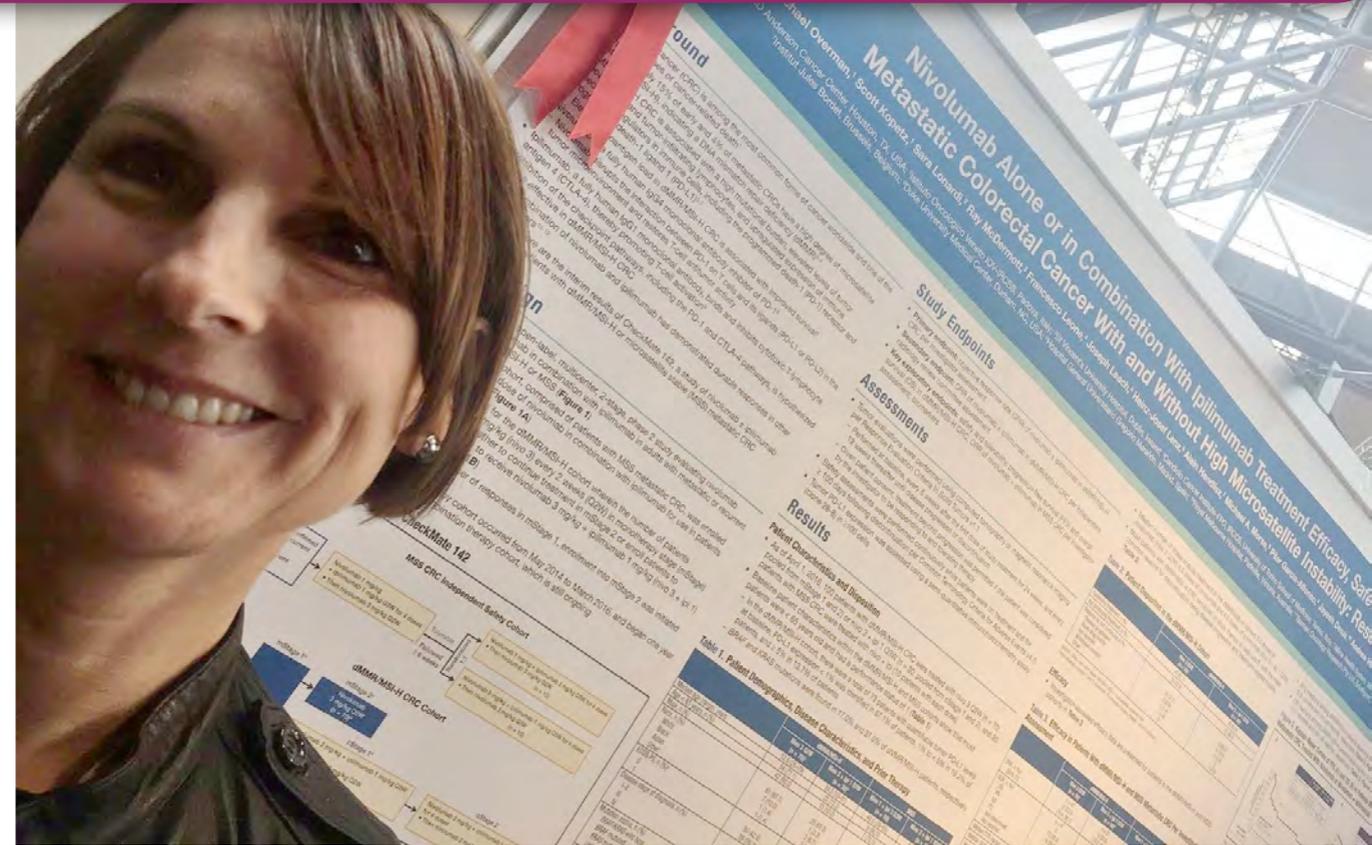
INTERVISTA A SARA LONARDI

SS Trattamento Multidisciplinare dei Tumori Colorettali
SC Oncologia Medica 1
Istituto Oncologico Veneto - IRCCS - Padova

A Copenaghen è stato premiato come “Miglior Poster 2016” uno studio che vede tra i suoi autori anche una giovane oncologa italiana, **Sara Lonardi**, dell'Istituto Oncologico Veneto. Il poster ha confermato l'efficacia dell'immunoterapia anche nel tumore coloretale attraverso l'update dello studio Check-Mate 142 (“*Nivolumab ± ipilimumab treatment (Tx) efficacy, safety, and biomarkers in patients (Pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): results from the CheckMate-142 study*”). Lo studio in questione ha come primi presentatori Michael Overman e Scott Kopetz, dell'Anderson Cancer Center di Houston e la dottoressa Lonardi, che abbiamo intervistato.

Dottoressa Lonardi: può sintetizzarci il tema del poster sull'immunoterapia in ambito dei tumori coloretali di cui lei è tra gli autori e che è stato premiato all'ESMO 2016?

Il poster ha presentato i dati preliminari sulla efficacia dell'immunoterapia nel tumore del colon metastatico. L'immunoterapia è un trattamento che rende visibile, e attaccabile, il tumore da parte delle cellule del nostro sistema immunitario, che rimane invece normalmente non riconoscibile (e pertanto non aggredibile come “corpo estraneo”). In un sottogruppo di tumori del



colon caratterizzati da una elevata immunogenicità, definiti “ad alta instabilità microsatellitare”, il trattamento con nivolumab da solo o in associazione a ipilimumab consente di ottenere un elevato tasso di risposta e lungo controllo di malattia nel tempo anche in pazienti che abbiano già ricevuto tutte le terapie standard. Inoltre, tale terapia è gravata da solo minimi effetti collaterali che raramente portano alla sospensione definitiva. Per questi motivi, se gli studi finali confermeranno quelli presentati, i dati sull'immunoterapia meritano di essere definiti “practice changing”, ovvero tale trattamento cambierà la pratica clinica nel tumore coloretale metastatico. Speriamo questo avvenga prima possibile.

Quando si parla di immunoterapia in ambito colon-rettale, il posizionamento scientifico dell'Istituto Oncologico Veneto e del gruppo di lavoro guidato da Vittorina Zagonel è tra i più rilevanti e distintivi. Come avete fatto ad acquisire in circa 10 anni esperienze e riconoscimenti così prestigiosi?

In primis credo ci sia da sottolineare il grosso investimento che la dottoressa Zagonel ha fatto in noi medici che componiamo la sua squadra: investimento in termini di stimolo quotidiano, fiducia nelle nostre capacità, spazi di autonomia, visibilità nel mondo oncologico.. talora anche facendo un passo indietro lei stessa per favorire il suo team, come nel caso di questo studio di cui lei era Principal Investigator ma nel quale ha sempre consentito a me di seguire il lavoro in prima persona ed in qualche modo prendermene meriti che invece sono di tutto il gruppo. Dando per scontate le capacità individuali e la voglia di lavorare bene sia nella clinica che nella ricerca, la differenza al giorno d'oggi la fa la squadra: da soli non si arriva da nessuna parte. Con il nostro gruppo di patologia gastroenterica siamo riusciti a diffondere la possibilità di offrire l'immunoterapia ai paziente attraverso la rete di oncologie con cui collaboriamo, e abbiamo quindi preso in carico anche pazienti precedentemente seguiti da altri per inserirli nel protocollo. Questo, con grande beneficio dei pazienti e anche nostro, che abbiamo arruolato a livelli molto alti e paragonabili a ben più blasonati Cancer centers come l'MD Anderson di Houston, Texas.

Lei fa parte di un team giovane, ma già ben conosciuto a livello internazionale: quale è la “reputazione” di cui godono i giovani oncologi italiani nello scenario della ricerca?

Diciamo così: in miglioramento! Purtroppo, benché ci siamo molti giovani professionisti di elevatissimo livello, si fatica ad emergere anche a causa di alcune limitazioni culturali (in Italia generalmente si tende ancora a privilegiare la visibilità dei “capelli bianchi”...) nonché circostanze ostili come la difficoltà di condurre la ricerca indipendente. L'impressione è che l'aria stia cambiando, e molti di noi giovani oncologi siamo coinvolti in gruppi di experts a livello internazionale. Speriamo che questo trend sia sempre più in miglioramento.



Fortunato Ciardiello

Tumore del colon retto,
principali novità dalla ricerca clinica e preclinica



Roberto Labianca

Ruolo della chemioterapia nelle fasi avanzate
del tumore del colon retto

 **GUARDA IL VIDEO**

 **GUARDA IL VIDEO**



OVAIO

- Carcinoma ovarico ricorrente, niraparib migliora gli outcome nel mantenimento 89
- Ca ovarico altamente pretrattato, alte percentuali di risposta con rucaparib 94

CARCINOMA OVARICO RICORRENTE, NIRAPARIB MIGLIORA GLI OUTCOME NEL MANTENIMENTO

Una terapia di mantenimento con l'inibitore orale di PARP1/2 niraparib ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS), riducendo del 73% il rischio di progressione o morte rispetto al placebo nelle donne con un carcinoma ovarico ricorrente platino-sensibile.

È questo il risultato principale dello studio di fase III ENGOT-OV16/NOVA, presentato a Copenhagen al congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO) e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Dopo un follow-up mediano di 16,9 mesi, infatti, nelle pazienti con mutazioni della linea germinale di BRCA la PFS mediana è

risultata di 21 mesi nel gruppo sottoposto al mantenimento con niraparib contro 5,5 mesi nel gruppo di controllo trattato con un placebo (HR 0,27; IC al 95% 0,17-0,41; $P < 0,001$) (Figura 1) e questi risultati sono rimasti coerenti anche negli altri sottogruppi, compreso quello delle donne non portatrici di mutazioni di BRCA.

“È un importante passo avanti per le pazienti con un carcinoma ovarico” afferma il primo autore dello

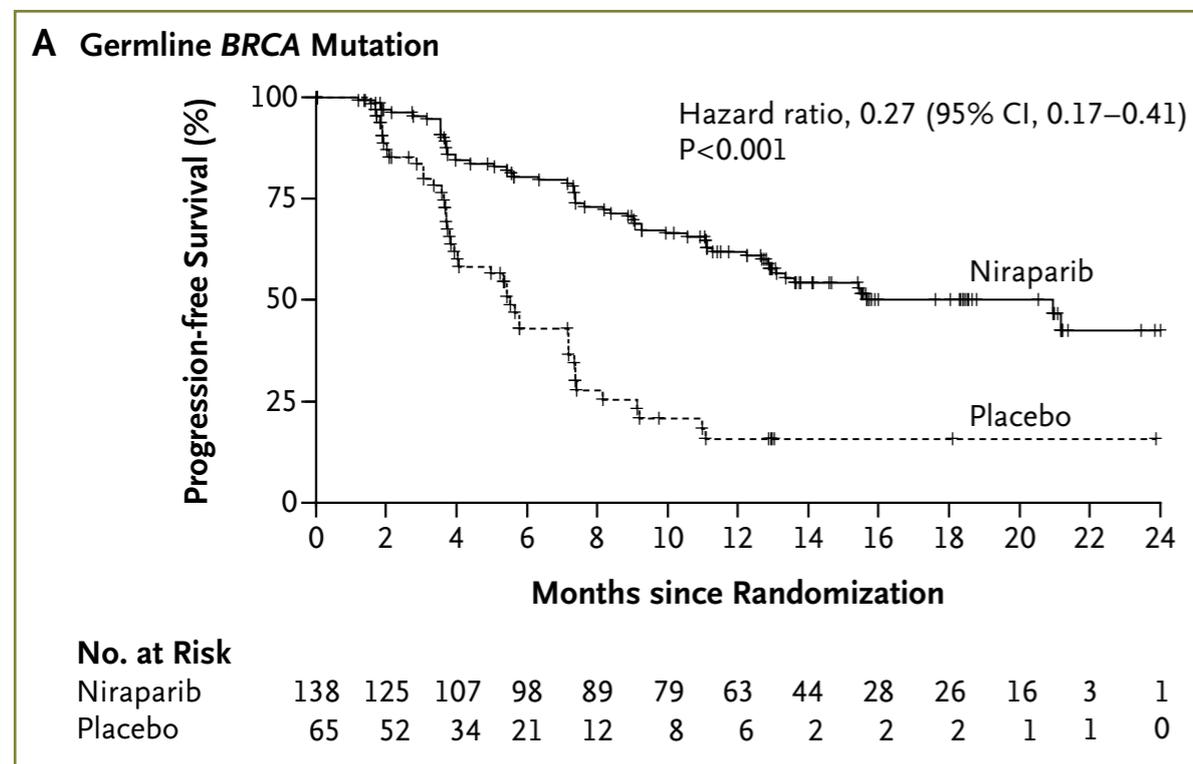
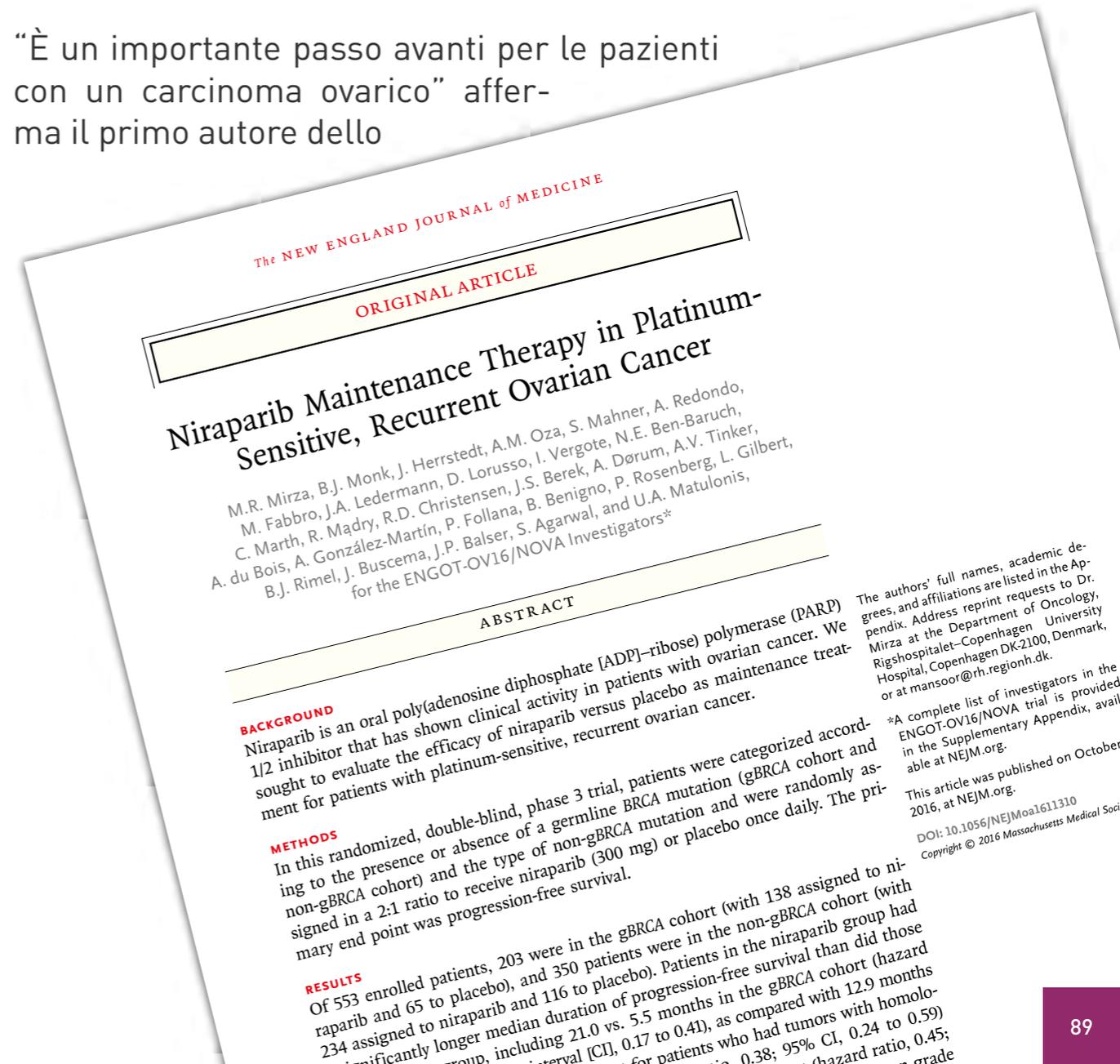


Figura 1 - Stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione nel sottogruppo di pazienti con mutazioni di BRCA della linea germinale.



studio, **Mansoor Raza Mirza**, del Rigshospitalet di Copenhagen, in un comunicato stampa diffuso dall'ESMO. "Non abbiamo mai visto benefici così grandi in termini di sopravvivenza libera da progressione nel carcinoma ovarico ricorrente. Una volta che niraparib sarà approvato dalle autorità regolatorie, lo prenderò in considerazione per tutte le mie pazienti con un carcinoma ovarico ricorrente che rispondono al platino, indipendentemente dallo stato di BRCA" aggiunge l'oncologo.

In conferenza stampa, Mirza ha spiegato che le donne affette da un tumore ovarico tipicamente fanno sei cicli di chemioterapia, aspettano fino all'eventuale recidiva e poi fanno la terapia successiva. "L'intervallo fra i trattamenti diventa via via più breve, fino ad arrivare al decesso della paziente. Pertanto, c'è un reale bisogno di prolungare il tempo da una terapia alla successiva con trattamenti meno tossici" ha detto l'autore.

Sulla base dei promettenti risultati ottenuti in fase I e II, Mirza e i colleghi hanno quindi effettuato in collaborazione con lo European Network of Gynaecological Oncology Trial groups (ENGOT) lo studio ENGOT-OV16/NOVA, un trial multicentrico internazionale, randomizzato e in doppio cieco, nel quale hanno valutato l'efficacia di un mantenimento con niraparib rispetto a un placebo in 553 donne con un carcinoma ovarico ricorrente platino-sensibile.

La maggior parte delle partecipanti (il 60%) aveva già fatto due linee di terapia e il 40% ne aveva fatte almeno tre. Inoltre, circa tre quarti (il 76%) avevano un tumore in stadio IIIC o in stadio IV.

Gli sperimentatori hanno assegnato in modo casuale le pazienti in rapporto 2: 1 al trattamento con niraparib 300 mg o un placebo una volta al giorno, stratificando risultati sulla base della presenza o meno di mutazioni della linea germinale di BRCA.

L'analisi ha riguardato 203 pazienti con mutazioni della linea germinale di BRCA, di cui 138 assegnate a niraparib e 65 al pla-



cebo, e 350 non portatrici di tali mutazioni, di cui 234 trattate con l'inibitore PARP e 116 con il placebo.

Oltre ad avere una PFS più lunga, le pazienti trattate con niraparib hanno mostrato anche un intervallo libero da chemioterapia e un tempo alla terapia successiva significativamente superiori rispetto a quelle trattate con il placebo. Nel gruppo con mutazioni della linea germinale di BRCA, l'intervallo libero da chemioterapia è risultato di 22,8 mesi nel braccio niraparib contro 9,4 mesi nel braccio placebo (HR 0,26; IC al 95% 0,17-0,41; $P < 0,001$), mentre il tempo alla terapia successiva è stato rispettivamente di 21 mesi contro 8,4 mesi (HR 0,31; IC al 95% 0,21-0,48).

“L'efficacia della chemioterapia a base di platino diminuisce nel tempo, e la PFS e gli intervalli liberi da platino in generale diventano più brevi dopo ogni ciclo di trattamento con il platino. Inoltre, l'incidenza delle infezioni e il rischio di neuropatia e ipersensibilità correlato ad alcuni agenti chemioterapici aumenta via via che si prosegue con i cicli di terapia” ha osservato Mirza. “Un trattamento di mantenimento orale in grado di allungare la PFS tra i cicli di chemioterapia a base di platino sarebbe molto significativo per le pazienti con un carcinoma ovarico, che spesso vivono con la paura di una recidiva dopo la fine del trattamento attivo” ha aggiunto il ricercatore.

Il tempo mediano alla progressione o al decesso durante la prima terapia successiva dopo lo

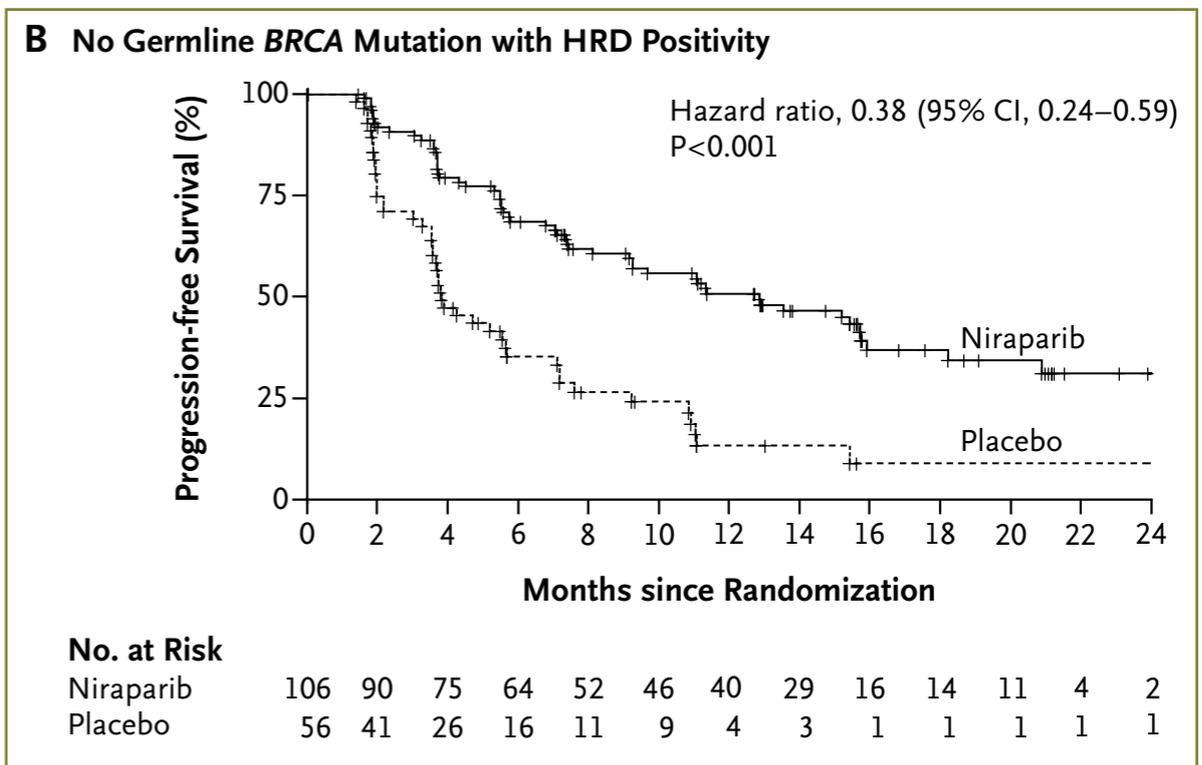


Figura 2 - Stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione nel sottogruppo di pazienti con BRCA wild-type, HRD-positivo.

studio (PFS2) è stato di 25,8 mesi nel gruppo trattato con niraparib contro 19,5 mesi nel gruppo placebo (HR 0,48; IC al 95% 0,28-0,82; $P = 0,006$).

I risultati relativi alla sopravvivenza globale non sono ancora maturi. Al momento dell'analisi, niraparib aveva ridotto il rischio di morte del 27% rispetto al placebo, ma questo risultato non è statistica-



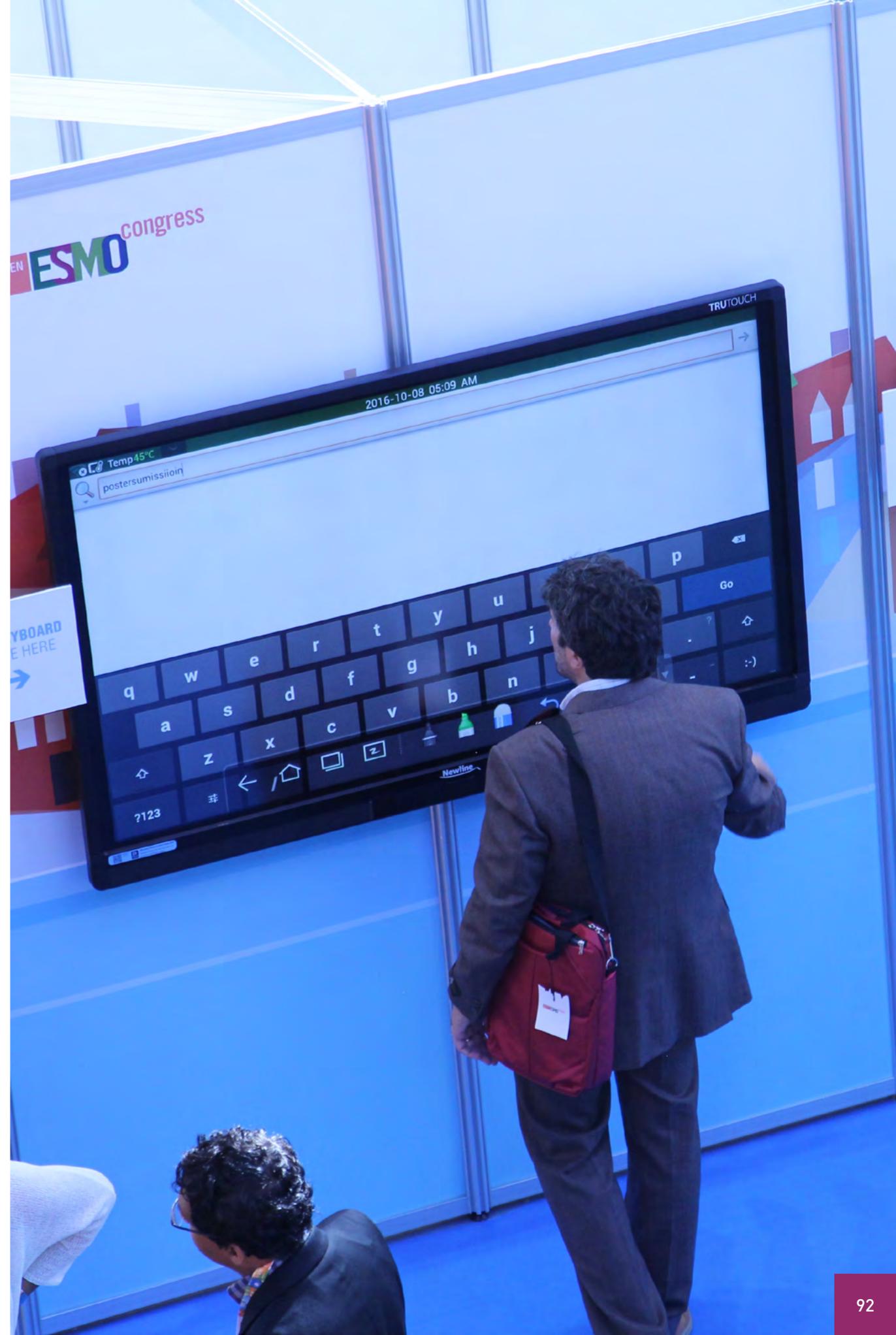
mente significativo (HR 0,73; IC al 95% 0,480-1,125; P = 0,1545).

“Niraparib ha migliorato in modo significativo tutti gli endpoint in una vasta popolazione di pazienti, che rappresentano il 70% di tutti le donne con un tumore ovarico” e “questi risultati fondamentali potrebbero cambiare il modo in cui trattiamo questa malattia” ha detto Mirza.

Nel sottogruppo di pazienti con BRCA *wild-type*, ma con un deficit di ricombinazione omologa (HRD-positive) la PFS mediana è risultata di 9,3 mesi nel braccio niraparib contro 3,7 mesi nel braccio di controllo (HR 0,38; IC al 95% 0,23-0,63; P < 0,001) (Figura 2). In quello con mutazioni somatiche di BRCA, HRD-positive, la PFS mediana è stata rispettivamente di 20,9 mesi contro 11 mesi (HR 0,27; IC al 95% 0,08-0,90; P = 0,02), mentre in quello con mutazioni di BRCA non della linea germinale, HRD-negative, è stata rispettivamente di 6,9 mesi contro 3,8 mesi (HR, 0,58; IC al 95% 0,36-0,92; P = 0,02).

Nel sottogruppo di pazienti con mutazioni di BRCA non della linea germinale, indipendentemente dallo stato dell'HRD, la intervallo libero da chemioterapia mediano è risultato di 12,7 mesi con niraparib contro 8,6 mesi con il placebo (HR 0,50; IC al 95% 0,37-0,67; P < 0,001). Il tempo mediano alla successiva terapia è stato rispettivamente di 11,8 mesi contro 7,2 mesi (HR 0,55; IC al 95% 0,41-0,72; P < 0,001), mentre la PFS2 mediana è stata rispettivamente di 18,6 mesi contro 15,6 mesi (HR 0,69; IC al 95% 0,49-0,96; P = 0,03).

Nel complesso, il 14,7% delle pazienti trattate con niraparib ha interrotto la terapia a causa di un evento avverso contro il 2,2% di quelle trattate con il placebo, ma non ci sono stati decessi correlati al trattamento durante lo studio. Durante il follow-up, una paziente nel braccio niraparib e due nel braccio di controllo sono morte per una sindrome mielodisplastica o una leucemia mieloide acuta e uno di questi decessi in ogni braccio è stato ritenuto correlato al trattamento.



Gli eventi avversi più comuni di qualsiasi grado sono stati nausea (73,6% con niraparib contro 35,2% con il placebo), trombocitopenia (rispettivamente 61,3% contro 5,6%), affaticamento (59,4% contro 41,3%), anemia (50,1% contro 6,7%), stipsi (39,8% contro 20,1%), vomito (34,3% contro 16,2%) e neutropenia (30,2% contro 6,1%).

I più comuni eventi avversi di grado 3/4 nel braccio niraparib sono stati di tipo ematologico e, tra questi, ci sono stati la trombocitopenia (33,8%), l'anemia (25,3%) e la neutropenia (19,6%). Gli eventi avversi non ematologici più comuni sono stati l'ipertensione (8,2%), l'affaticamento (8,2%) e la nausea (3%). La maggior parte degli eventi avversi ematologici si sono manifestati durante i primi tre cicli.

“Le opzioni attualmente approvate per la terapia di mantenimento nell'Unione Europea sono bevacizumab, che può essere dato solo una volta e migliora la sopravvivenza libera da progressione solo di pochi mesi, e l'inibitore di PARP olaparib, che è approvato per le pazienti con una mutazione della linea germinale di BRCA (dal 10% al 15% circa di tutte le pazienti con tumore ovarico). Al di fuori dell'Ue, invece, non vi sono terapie di mantenimento approvate per queste pazienti” ha ricordato Mirza.

Tesaro, l'azienda che sta sviluppando niraparib, ha depositato alla Food and Drug Administration alcuni dati dello studio ENGOT-OV16/NOVA nel settembre scorso e prevede di inviarli tutti entro la fine dell'anno, oltre che di fare domanda di autorizzazione all'immissione in commercio anche alla European Medicines Agency.

Secondo **Andrés Poveda**, dell'Istituto Valenciano de Oncología di Valencia, in attesa del via libera delle autorità regolatorie a niraparib, questo studio potrebbe raddoppiare il numero delle pazienti che potrebbero trarre beneficio da un inibitore di PARP.

“La medicina personalizzata è arrivata anche nel trattamento del carcinoma ovarico sieroso di alto grado” commenta Poveda nel comunicato dell'ESMO. “Questo è stato il primo studio in cui si è utilizzato l'HRD per selezionare le pazienti per il trattamento e ha dimostrato che si tratta di una strategia utile. Sappiamo anche che gli inibitori di PARP offrono un beneficio alle pazienti con mutazioni di BRCA”.

Poveda aggiunge che sono ora necessari nuovi studi per capire quali pazienti con deficit di ricombinazione omologa non rispondono agli inibitori PARP e perché, e quali, invece, rispondono a lungo e perché. “Abbiamo anche bisogno di sapere se ci sono altri fattori diversi dal deficit di ricombinazione omologa, come la positività alla ciclina E, che possono predire quali pazienti risponderanno al trattamento”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M.R. Mirza, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1611310. [Leggi](#)

CA OVARICO ALTAMENTE PRETRATTATO, ALTE PERCENTUALI DI RISPOSTA CON RUCAPARIB

La maggior parte delle pazienti con un carcinoma ovarico di alto grado pesantemente pretrattate e con mutazioni somatiche o della linea germinale di BRCA hanno mostrato una risposta duratura all'inibitore di PARP rucaparib, stando ai risultati di un'analisi dei dati di due studi di fase II (lo studio 10 e lo studio ARIEL2) presentati al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Copenhagen.

Nella coorte in cui è stata valutata l'efficacia, formata da 106 pazienti, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 10 mesi (range: da 0 a 22,1). In questa coorte, 50 donne non hanno mostrato alcuna progressione della malattia e al momento del cutoff dei dati non erano stati registrati decessi. Inoltre, 32 di queste 50 pazienti erano ancora in trattamento col farmaco, mentre 18 avevano interrotto la terapia per motivi diversi dalla progressione della malattia.

Con rucaparib, la percentuale di risposta obiettiva (ORR) secondo i criteri RECIST v1.1 valutata dagli sperimentatori è risultata del 53,8% (IC al 95% 43,6-63,5) e in 9 pazienti (l'8,5%) si è avuta una risposta completa confermata, in 48 (il 45,3%) si è osservata una risposta parziale e 36 (il 34%) hanno raggiunto una stabilizzazione della malattia; soli 9 pazienti hanno mostrato una progressione della malattia e quattro non sono risultate valutabili. La durata mediana della risposta confermata valutata dagli sperimentatori è stata di 9,2 mesi (IC al 95% 6,6-11,7 mesi).

L'analisi per sottogruppi ha rivelato che la risposta è stata inferiore nelle pazienti refrattarie al platino, nelle quali l'ORR è stata pari allo 0%, e in quelle resistenti al platino, nelle quali l'ORR è risultata del 25% contro il 65,8% registrato nelle platino-sensibili.

“Circa il 14-18% dei tumori ovarici epiteliali è portatore di una mutazione della linea germinale di BRCA 1 o BRCA 2, e un'ulteriore 5-7% di una mutazione somatica di BRCA” ha spiegato la prima autrice del lavoro, **Rebecca Kristeleit**, dello University College-London Cancer Institute.

L'analisi presentata dalla Kristeleit si riferisce, per quanto riguarda l'efficacia, ai dati combinati di 144 pazienti affette da un carcinoma ovarico di alto grado che avevano partecipato allo Studio 10 e allo studio ARIEL 2 su rucaparib, di cui 42 dello Studio 10 e 64 dello studio ARIEL 2. In entrambi i trial tutte le partecipanti avevano già fatto in precedenza almeno due regimi chemioterapici, tra cui due o più regimi a base di platino, e avevano mutazioni somatiche o della linea germinale di BRCA. L'analisi di sicurezza, invece, è stata effettuata utilizzando i dati di 62 pazienti dello Studio 10 e 315 dello studio ARIEL 2.

Tutti le partecipanti erano state sottoposte ad almeno una somministrazione di rucaparib 600 mg due volte al giorno in cicli di 21 o 28 giorni o fino alla progressione della malattia o all'interruzione dello studio.

Nell'analisi di efficacia, il 62,3% delle pazienti aveva mutazioni di BRCA 1 e il 36,8% mutazioni di BRCA 2, che nell'83% dei casi erano della linea germinale, nel 12,3% somatiche e nel 4,7% di origine non definita. La maggior parte delle pazienti su cui è stata fatta l'analisi di efficacia (l'85,8%) e l'80,9% di quelle dell'analisi di sicurezza avevano un carcinoma ovarico epiteliale.

L'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento è risultata del 95,5% e quella degli eventi avversi correlati al tratta-

mento di grado ≥ 3 del 46,9%. Nel 58,6% delle pazienti si sono verificati eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento e il 44,3% ha avuto bisogno di una riduzione del dosaggio a causa di un evento avverso. In 9 donne (il 2,4%) gli eventi avversi hanno portato al decesso e 8 (il 2,1%) sono morte a causa della progressione della malattia.

Gli eventi avversi più comuni di grado ≥ 3 sono stati astenia/affaticamento (con un'incidenza del 10,9%), anemia (24,9%), nausea (5%), vomito (4%) e trombocitopenia (4,5%). Inoltre, nel 23,5% delle pazienti si è registrato un calo dell'emoglobina di grado 3 o 4 e rispettivamente nel 12,5% e 4,5% una riduzione di grado 3 o 4 dell'ALT e dell'AST.

“Rucaparib ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile e la maggior parte degli eventi avversi è risultata gestibile con interruzioni del trattamento o cambiamenti del dosaggio” ha detto la Kristeleit, la quale ha anche riferito che sono già in corso due studi di verifica di fase III su pazienti con carcinoma ovarico di alto grado. “Nello studio ARIEL3 SI sta valutando rucaparib nel setting del mantenimento, mentre nell'ARIEL4 si sta valutando

rucaparib rispetto alla chemioterapia standard”. I dati dell'ARIEL3 sono attesi entro la fine del 2017.

L'azienda produttrice del farmaco, Clovis, ha già fatto domanda di approvazione accelerata di rucaparib alla Food and Drug Administration per il trattamento delle donne con carcinoma ovarico avanzato con BRCA mutato, già trattate con non meno di due chemioterapie. L'agenzia ha concesso lo status di revisione prioritaria e dovrebbe comunicare la sua decisione nel febbraio 2017, mentre la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio alla European Medicines Agency dovrebbe essere presentata entro la fine dell'anno.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

R.S. Kristeleit, et al. Clinical activity of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor rucaparib in patients (pts) with high-grade ovarian carcinoma (HGOc) and a BRCA mutation (BRCAmut): Analysis of pooled data from Study 10 (parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (parts 1 and 2). ESMO 2016; abstract 8560.



RENE

- Ca al rene, efficace la combinazione nivolumab + ipilimumab 97
- Carcinoma renale avanzato, cabozantinib supera sunitinib in pazienti non trattati in precedenza 99
- Ca al rene, sunitinib adiuvante migliora la sopravvivenza libera da malattia 101



CA AL RENE: EFFICACE LA COMBINAZIONE NIVOLUMAB E IPILIMUMAB

È efficace la combinazione di nivolumab e ipilimumab nel carcinoma a cellule renali metastatico (mRCC): il 70% dei pazienti è vivo a 2 anni. Lo dimostrano i risultati aggiornati dello studio di fase I CheckMate-016, che ha valutato la sicurezza e tollerabilità (endpoint primario) di nivolumab a diversi dosaggi come parte di un regime di combinazione con ipilimumab, sunitinib o pazopanib in pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico precedentemente trattati o naïve al trattamento.

Questi risultati sono stati presentati il 9 ottobre al congresso ESMO (European Society for Medical Oncology) 2016 durante una sessione poster.

Questi dati includono i risultati con la combinazione di nivolumab e ipilimumab (braccio con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg e braccio con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg) dopo un follow-up di circa 2 anni, che hanno mostrato un tasso di risposta globale (ORR; endpoint secondario) del 40,4% (n = 47) in entrambi i bracci.

Dei 38 responder in entrambi i bracci, il 39,5% (n = 15) presentava una risposta ancora in atto, con una durata mediana della risposta di 20,4 mesi nel braccio con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg e di 19,7 mesi nel braccio con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg. Il tasso di sopravvivenza globale a 12 mesi è risultato pari all'81% e 85% rispettivamente nel braccio con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg e in quello con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg, e un tasso a 24 mesi rispettivamente del 67% e 70%.

Sono stati osservati meno eventi avversi di grado 3/4 correlati al trattamento nel braccio con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg (38,3%) che in quello con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg (61,7%).

“Rimane un significativo bisogno insoddisfatto di opzioni terapeutiche che offrano risposte continuative e che aumentino la sopravvivenza dei pazienti con carcinoma a cellule renali, la più comune forma di tumore del rene”, ha affermato **Asim Amin** del Levine Cancer Institute, Carolinas HealthCare System. “I risultati dello studio CheckMate-016 sono incoraggianti e stimolano il proseguimento degli studi, perché mostrano che, a un follow-up di quasi 2 anni, ciascun braccio di combinazione con nivolumab e ipilimumab presentava una risposta ancora in atto nel 40% dei pazienti”.

Quasi un terzo delle diagnosi di carcinoma a cellule renali (RCC) avviene quando la malattia è già metastatizzata o si è diffusa ad altre parti del corpo. Allo stadio IV, i tassi di sopravvivenza sono bassi, con circa il 12% dei pazienti con tumore avanzato del rene ancora vivi dopo 5 anni.

Lo studio CheckMate-016

CheckMate-016 è uno studio multicentrico, in aperto, di fase I, con nivolumab in combinazione con ipilimumab, sunitinib o pazopanib, in pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico (mRCC) precedentemente trattati o naïve al trattamento. Nei bracci che hanno valutato il regime di combinazione di nivolumab e ipilimumab, che includevano 47 pazienti ciascuno, i pa-

zienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg oppure nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg in infusione endovenosa ogni 3 settimane per 4 dosi, seguite da nivolumab 3 mg/kg in infusione endovenosa ogni 2 settimane fino a progressione o tossicità.

Una precedente terapia sistemica è stata somministrata al 46,8% e al 55,3% dei pazienti rispettivamente nel braccio con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg e in quello con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg. Endpoint primari erano la valutazione della sicurezza e della tollerabilità ed endpoint secondari erano il tasso di risposte obiettive (ORR), la durata della risposta (DOR), la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Nello studio, un numero più basso di pazienti trattati con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg ha manifestato eventi avversi di grado 3/4 correlati al trattamento rispetto al braccio di nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg (38,3% contro 61,7%). L'aumento della lipasi era l'evento avverso più comune di grado 3/4 correlato al trattamento in entrambi i bracci (14,9% con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg; 27,7% con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg). Gli eventi avversi riportati di grado 3/4, correlati al trattamento nei bracci con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg e con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg erano a livello gastrointestinale (rispettivamente 4,3% contro 23,4%), epatico (6,4% contro 21,3%), renale (4,3% contro 4,3%), endocrino (4,3% contro 0,0%) e cutaneo (0,0% contro 2,1%). La sospensione della terapia per eventi avversi correlati al trattamento ha interessato 5 e 13 pazienti rispettivamente

nel braccio con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg e con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg. Gli eventi avversi correlati al trattamento che hanno portato alla sospensione in > 5% dei pazienti erano un aumento di alanina aminotransferasi (ALT; 10,6%) e colite (6,4%) nel braccio con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg. In entrambi i bracci, non è stato registrato alcun decesso correlato al trattamento. Sulla base di questi risultati, non è proseguito lo sviluppo del regime con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg.

Carcinoma a cellule renali

Il carcinoma a cellule renali (RCC) è la più comune forma di tumore del rene negli adulti, responsabile ogni anno di più di 100.000 decessi nel mondo. Il carcinoma renale a cellule chiare è il tipo di tumore renale a prevalenza più alta e costituisce l'80 - 90% dei casi totali. Il carcinoma a cellule renali è circa due volte più comune negli uomini che nelle donne, con i tassi più alti di malattia nel Nord America e in Europa. Globalmente, il tasso di sopravvivenza a 5 anni, nei pazienti che ricevono diagnosi di tumore del rene avanzato, è del 12%.

CARCINOMA RENALE AVANZATO CABOZANTINIB SUPERA SUNITINIB IN PAZIENTI NON PRECEDENTEMENTE TRATTATI

Al congresso dell'ESMO sono stati presentati i risultati dello studio randomizzato di fase II CABOSUN che ha valutato cabozantinib verso sunitinib nei pazienti con carcinoma renale avanzato (RCC) precedentemente non trattati, a rischio intermedio o alto secondo l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium).

Lo studio CABOSUN è stato condotto da The Alliance for Clinical Trials in oncologia all'interno della collaborazione di Exelixis con il National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP).

Nello studio CABOSUN, che comprendeva un follow-up medio di 20,8 mesi, cabozantinib ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante del 31% del tasso di progressione della malattia o morte [HR, 0,69; 95% CI (.48-,99), P = 0,012 ONE SIDED].

La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) con cabozantinib era 8,2 mesi contro 5,6 mesi con sunitinib, che corrisponde a un miglioramento di 2,6 mesi (46%) a favore di cabozantinib rispetto a sunitinib. I benefici in termini di sopravvivenza libera da progressione era indipendente dal gruppo di rischio DCMI (rischio intermedio o alto) e la presenza o assenza di metastasi ossee al basale.

I risultati per sunitinib erano coerenti con quelli ottenuti da un'analisi retrospettiva già pubblicata su 1174 pazienti con carcinoma renale a rischio intermedio o alto dal database IDMC, che ha registrato una PFS mediana di 5,6 mesi con un trattamento mirato di prima linea, soprattutto sunitinib, in questa popolazione di pazienti.¹ Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è significativamente migliorato al 46% (95% CI 34% - 57%) per cabozantinib contro il 18% (95% CI 10% al 28%) per sunitinib. Con un follow-up mediano di 22,8 mesi, la sopravvivenza mediana globale è stata 30,3 mesi per cabozantinib contro 21,8 mesi per sunitinib [HR 0,80, IC 95% (0,50-1,26)].

“I risultati presentati oggi confermano il potenziale di cabozantinib per diventare un nuova opzione di trattamento per i pazienti non precedentemente trattati con diagnosi di carcinoma avanzato del rene”, dice **Toni K. Choueiri**, M.D., Direttore del Centro Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, e investigatore principale dello studio CABOSUN. “Cabozantinib non solo ha sorpassato sunitinib, attuale terapia standard di riferimento, nella sopravvivenza libera da progressione e tasso di risposta obiettiva, ma gli effetti di cabozantinib sulla sopravvivenza libera da progressione sono positivi in tutti i sottogruppi di pazienti, compresi i gruppi a rischio DCMI intermedio e alto, e presenza o assenza di metastasi ossee”.

“L’Alliance for Clinical Trials in Oncology è lieta che lo studio CABOSUN ha contribuito a dimostrare che cabozantinib ha il potenziale per fornire un beneficio clinico come prima linea di trattamento per i pazienti con carcinoma avanzato del rene”, ha detto **Michael J. Morris, M.D.**, membro associato del Memorial Sloan Kettering Cancer Center e Presidente del Alliance Genitourinary Committee. “Siamo grati a tutti coloro che hanno partecipato a questo studio, in particolare i medici, i pazienti e le loro famiglie”.

Studio CABOSUN

CABOSUN è un trial di fase II randomizzato aperto controllato condotto in 157 pazienti con carcinoma renale avanzato a rischio medio o alto secondo i criteri DCMI. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere cabozantinib (60 mg una volta al giorno) o sunitinib (50 mg, una volta al giorno per 4 settimane, seguite da 2 settimane di pausa).

L’outcome primario era la sopravvivenza libera da progressione. Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale ed il tasso di risposta obiettiva.

I pazienti eleggibili dovevano essere con diagnosi di RCC localmente avanzato o metastatico a cellule chiare con un indice funzionale ECOG tra 0 e 2 e rischio intermedio o alto secondo i criteri IDMC (JCO Heng 2009). I pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per il trattamento dell’RCC avanzato non erano autorizzati all’inclusione.

L’80,9% dei pazienti era a rischio intermedio secondo criteri DCMI e 19,1%, a rischio elevato, il 36,3% dei pazienti presen-

tavano metastasi ossee, il 46% dei pazienti avevano un performance status (PS) ECOG 0, 41% ECOG PS 1 e il 13%, ECOG PS 2.

Tutti i pazienti sono stati inclusi nell’analisi di efficacia secondo il principio di intent-to-treat. Le valutazioni del tumore sono state eseguite dagli investigatori sulla base dei criteri RECIST. Al momento della valutazione dell’endpoint primario di sopravvivenza libera da progressione, la durata mediana del trattamento nello studio CABOSUN era 6,9 mesi con cabozantinib e 2,8 mesi con sunitinib; 13 pazienti hanno continuato il trattamento con cabozantinib contro 2 pazienti trattati con sunitinib.

È stata effettuata una riduzione di dosaggio nel 58% e 49% pazienti, rispettivamente. La percentuale di interruzione per eventi avversi è stata 20% con cabozantinib e 21% con sunitinib. Centocinquanta pazienti sono stati inclusi nell’analisi di sicurezza. Novantanove per cento dei pazienti in entrambi i gruppi ha manifestato almeno un evento avverso.

Gli eventi avversi più frequentemente osservati di grado 3 o 4, tutte le cause osservate in più del 5% dei pazienti erano ipertensione (28%), diarrea (10%), eritrodismetria palmo-plantare (8%) e affaticamento (6%) nel gruppo cabozantinib, e ipertensione (22%), affaticamento (15%), diarrea e trombocitopenia (11% per entrambi), e infiammazione della mucosa orale (mucosite) (6%) nel gruppo sunitinib. Eventi di grado 5 correlati al trattamento si sono manifestati in tre pazienti del gruppo cabozantinib (danni renali, setticemia acuta e perforazione del digiuno) e due pazienti del gruppo sunitinib (sepsi e disturbi vascolari).

CA AL RENE, SUNITINIB ADIUVANTE MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA

Il trattamento adiuvante con l'inibitore delle tirosin chinasi (TKI) sunitinib prolunga in modo significativo la sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto al placebo nei pazienti con carcinoma renale a cellule chiare locoregionale, ad alto rischio di recidiva tumorale dopo la nefrectomia. Il dato emerge da uno studio di fase III presentato a Copenhagen durante i lavori del congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

Nel trial, inoltre, sunitinib ha mostrato un profilo di sicurezza in linea con la vasta esperienza di trattamento col farmaco nel carcinoma renale metastatico.

“Questi risultati rappresentano un importante passo in avanti nella gestione clinica del carcinoma renale a cellule chiare” ha detto il primo autore dello studio, **Alain Ravaud**, dell'Università di Bordeaux, in conferenza stampa.

Sunitinib, che ha come bersaglio diversi recettori tirosin chinasi, tra cui il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine e quello del fattore di crescita endoteliale vascolare, è approvato dalla European Medicines Agency per il trattamento di prima linea del carcinoma renale avanzato/metastatico, oltre che per il trattamento del tumore stromale del tratto gastrointestinale e dei tumori neuroendocrini pancereatici.

Tuttavia, non esiste alcun trattamento adiuvante standard per il setting valutato nello studio e le percentuali di recidiva dopo la nefrectomia in alcuni sottogruppi di pazienti raggiungono il 50%.

Nel trial presentato al congresso europeo, Ravaud e colleghi hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di sunitinib in 615 pazienti affetti da un carcinoma a cellule renali locoregionale ad alto rischio di recidiva dopo la nefrectomia, di cui 309 assegnati a sunitinib 50 mg/die e 306 a un placebo.

I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati per quanto riguarda età mediana (57 anni nel gruppo sunitinib, 58 anni nel gruppo placebo), sesso e gruppo dell'UCLA Integrated Staging System. Inoltre, la maggior parte dei pazienti in ciascun gruppo aveva un ECOG performance status basale pari a 0 (rispettivamente 73,8% e 71,9%) o 1 (25,6% e 27,5%).

I partecipanti sono stati trattati secondo una schedula che prevedeva 4 settimane di terapia e 2 settimane di pausa per un anno, e sono rimasti in trattamento fino alla comparsa di una recidiva di malattia, di una tossicità inaccettabile o alla revoca del consenso.

La DFS valutata da revisori centrali indipendenti in cieco era l'endpoint primario dello studio, mentre la DFS valutata dagli sperimentatori, la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza erano endpoint secondari.

I pazienti assegnati a sunitinib hanno mostrato una DFS significativamente più lunga rispetto ai controlli: 6,8 anni contro 5,6 anni (HR 0,76; IC al 95% 0,59-0,98); inoltre, nel gruppo in trattamento attivo la DFS a 3 anni è risultata superiore (64,9% contro 59,5%), così come pure la DFS a 5 anni (59,3% contro 51,3%).

I dati relativi all'OS non erano ancora maturi al momento dell'analisi.

Sul fronte della sicurezza e tollerabilità, l'incidenza degli eventi avversi di grado ≥ 3 è risultata più alta con sunitinib che con il placebo (62,1% contro 21,1%), ma l'incidenza degli eventi avversi gravi è stata simile nei due gruppi di trattamento (21,9% contro 17,1%). Gli eventi gravi più comuni nei pazienti trattati con il TKI sono stati ipertensione (2,6%), trombocitopenia (2,3%), embolia polmonare (1,6%) e piressia (1,6%). Inoltre, nel gruppo sunitinib un maggior numero di pazienti ha avuto bisogno di ridurre il dosaggio del farmaco (34,3% contro 2%), interrompere il trattamento (46,4% contro 13,2%) o sospenderlo (28,1% contro 5,6%). Nessun paziente, tuttavia, è deceduto a causa di una tossicità correlata al trattamento.

“Sunitinib è una potenziale nuova opzione per la terapia adiuvante del carcinoma a cellule renali, visto l'aumento della sopravvivenza libera da malattia e il profilo di sicurezza gestibile. I risultati di questo studio potrebbero portare a un cambiamento della pratica clinica, perché attualmente non esiste alcun trattamento standard in questo setting” ha detto Ravaud.

“Speriamo che sunitinib sia approvato dalle autorità regolatorie anche per la terapia adiuvante nel carcinoma a cellule renali. I medici dovrebbero quindi utilizzare il farmaco in base allo studio. In altre parole, in pazienti con carcinoma a cellule renali prevalentemente a cellule chiare senza metastasi e ad alto rischio di recidiva si dovrebbe usare una dose iniziale di 50 mg e una dose minima di 37,5 mg al giorno, con la stessa schedula. Questo è particolarmente importante in quanto sunitinib non è risultato utile in un altro studio in cui si era usata una metodologia diversa” ha concluso l'autore.

Secondo **Thomas Powles**, del Barts Cancer Institute di Londra, i risultati dovrebbero essere valutati nel contesto dello studio ASSURE, un trial di fase III randomizzato e controllato con placebo, nel quale né sunitinib né sorafenib hanno migliorato la DFS o l'OS in pazienti con un tumore al rene localmente avanzato.

“La sopravvivenza libera da malattia è un utile endpoint surrogato, ma i risultati di diversi studi sono stati contraddittori” afferma Powles in un comunicato stampa diffuso dall'ESMO. “E non si riflette necessariamente nella sopravvivenza globale, che è il gold standard. I risultati preliminari in questo setting non indicano un beneficio di sopravvivenza. Ci sono altri studi in corso in questo ambito e sarei felice che uno di questi desse un risultato positivo per far pendere la bilancia verso il beneficio” ha aggiunto l'oncologo.

“Senza un segnale costantemente positivo sulla sopravvivenza libera da malattia, sarebbe prematuro raccomandare sunitinib come terapia adiuvante per i nostri pazienti, in particolare se si considera la tossicità” ha concluso Powles, sottolineando che ci vorrebbe un segnale positivo sulla sopravvivenza o una meta-analisi per la DFS e che si attendono altri studi in questo campo.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Ravaud, et al. Phase III trial of sunitinib (SU) contro placebo (PBO) as adjuvant treatment for high-risk renal cell carcinoma (RCC) after nephrectomy (S-TRAC). ESMO 2016; abstract LBA11_PR.

PHARMASTAR 

il Giornale on-line sui Farmaci



SARCOMI

- Sarcomi dei tessuti molli ad alto rischio di recidiva: aumento significativo della sopravvivenza grazie alla chemioterapia neoadiuvante

104



SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA: AUMENTO SIGNIFICATIVO DELLA SOPRAVVIVENZA GRAZIE ALLA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

La chemioterapia neoadiuvante con epirubicina e ifosfamide è stata associata a un aumento di sopravvivenza significativo nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli del tronco o delle estremità ad alto rischio di recidiva. Lo evidenziano i risultati di un'analisi ad interim, presentata oggi al congresso ESMO 2016 di Copenaghen, che ha portato alla interruzione anticipata di un trial in corso. L'analisi ad interim condotta dal dottor Gronchi dell'Istituto Nazionale dei Tumori potrebbe rivoluzionare i protocolli di cura.

Lo studio ha confrontato questa chemioterapia con regimi chemioterapici scelti in base ai sottotipi istologici, sulla base di evidenze di differenti attività riscontrate nella malattia avanzata. "Il vantaggio della chemioterapia adiuvante nel sarcoma dei tessuti molli è stato molto dibattuto negli ultimi anni a causa di risultati contraddittori nella ricerca", ha detto il principal investigator dello studio, **Alessandro Gronchi**, responsabile della Chirurgia dei Sarcomi dell'Istituto Nazionale dei Tumori. In questo studio multicentrico, i ricercatori hanno reclutato 287 pazienti con alto rischio metastatico di sarcoma dei tessuti molli delle estremità o del tronco superficiale, suddivisi in cinque sottotipi istologici che rappresentano circa l'80% di tutti i sarcomi dei tessuti molli.



Alessandro Gronchi

Sarcomi, più sopravvivenza con la chemioterapia standard neoadiuvante

 **GUARDA IL VIDEO**

I pazienti sono stati randomizzati a tre cicli di epirubicina (120 mg / mq) più ifosfamide (9 g / mq), o a uno dei cinque regimi definiti su misura in base al profilo istologico: gemcitabina + docetaxel nel sarcoma pleomorfo indifferenziato; trabectedina nel liposarcoma mixoide ad alto grado; infusione prolungata ad alte dosi di ifosfamide nel sarcoma sinoviale; etoposide + ifosfamide in tumori maligni della guaina dei nervi periferici o gemcitabina + dacarbazina nel leiomiomasarcoma.

Dopo un follow-up mediano di 12,3 mesi, i pazienti randomizzati a epirubicina più ifosfamide hanno mostrato una probabilità significativamente più alta di non avere metastasi (0,62 contro 0,38, $P = 0,004$) e una probabilità di sopravvivenza (0,89 contro 0,64, $P = 0,033$) rispetto ai pazienti randomizzati a un regime suggerito dal profilo istologico e quindi, in ultima analisi, di essere guariti.

“In questo 80 per cento di pazienti che hanno un sarcoma dei tessuti molli delle estremità o del tronco superficiale ad alto rischio, è utile considerare la chemioterapia con epirubicina più ifosfamide perché la loro probabilità di cura è migliorata del 20% - ha commentato il dottor Gronchi - Attendiamo la conferma di questi risultati ad un follow-up più lungo, ma non ci aspettiamo sorprese data la stabilità delle curve osservate e la loro coerenza con studi precedenti con follow-up molto lunghi”.

Passando alla singola analisi dei 5 diversi sottogruppi, si è potuto constatare come il beneficio in favore del trattamento standard venisse riprodotto in maniera coerente in tutti, con l'eccezione del liposarcoma mixoide. Il trattamento individualizzato infatti a base di trabectedina si è dimostrato equivalente a quello standard. “La trabectedina è di gran lunga meno tossica rispetto alla chemioterapia convenzionale, per cui ora ampliaremos questo sottogruppo per confermare la sua equivalenza per promuoverne il suo impiego in questo particolare sottogruppo in prima linea”, ha concluso il dottor Gronchi.

Bibliografia

Abstract LBA6_PR Full-dose neoadjuvant anthracycline+ifosfamide chemotherapy is associated with a relapse-free survival and overall survival benefit in localized high-risk adult soft tissue sarcom of the extremities and trunk wall: interim analysis of a prospective randomized trial



TIROIDE

→ Dall'ESMO conferme per lenvatinib in molti tumori solidi

107



DALL'ESMO CONFERME PER LENVATINIB IN MOLTI TUMORI SOLIDI

I pazienti con carcinoma tiroideo differenziato, refrattario al radioiodio, trattati con lenvatinib hanno avuto maggiore riduzione del tumore nei siti bersaglio delle metastasi (polmone, fegato, linfonodi e ossa), nei sottogruppi di analisi esplorativa dello studio pilota di fase III SELECT, presentato al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) del 2016.

Nell'Unione europea lenvatinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma tiroideo differenziato (DTC) avanzato o metastatico, (papillare, follicolare, a cellule di Hürthle) refrattario allo iodio radioattivo (RAI).

In queste subanalisi, i pazienti hanno mostrato maggiore riduzione del tumore in tutti i siti bersaglio a seguito del trattamento con lenvatinib rispetto al placebo.

La variazione massima media nella somma delle lesioni bersaglio rispetto al basale nei pazienti trattati con lenvatinib rispetto al placebo è stata: nei polmoni -15,1mm contro 1,4mm, nel fegato -17,7mm contro 2,5mm, nei linfonodi -17,4mm contro 0,8mm e nelle ossa -6,7mm contro 3,4mm. I tumori sono stati valutati tramite analisi radiologica indipendente al basale e a intervalli di otto settimane.

“Questi dati forniscono un approfondimento circa l'attività di lenvatinib nelle sedi specifiche di metastasi del carcinoma tiroideo differenziato refrattario. La popolazione dello studio ha registrato una riduzione del tumore in tutti le sedi di metastasi studiate durante il trattamento con lenvatinib” commenta **Martin Schlumberger**, autore principale dello studio SELECT e Professore di oncologia presso l'Istituto Gustave Roussy dell'Università di Parigi Sud, Parigi, Francia.



In uno studio sperimentale di fase II, lenvatinib ha mostrato attività in pazienti con adenocarcinoma polmonare fusione-RET positivo. L'adenocarcinoma è un tipo di carcinoma polmonare non a cellule piccole, una delle forme di tumore al polmone più comuni.

Le fusioni-RET attivano il recettore tirosin chinasi del gene RET e avvengono solo nell'1-2% dei pazienti.

Lenvatinib è un inibitore multichinasico che comprende il gene RET tra i suoi bersagli. Venticinque pazienti con adenocarcinoma polmonare fusione-RET positivo hanno ricevuto lenvatinib 24mg/die in cicli di 28 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario era il tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR) e i pazienti trattati con lenvatinib hanno registrato un valore pari al 16%.

Ventitré pazienti (92%) hanno registrato eventi avversi emergenti dal trattamento (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) di grado ≥ 3 . Gli eventi avversi emergenti dal trattamento più comuni comprendevano ipertensione (68%), nausea (60%), riduzione dell'appetito (52%), diarrea (52%), proteinuria (48%) e vomito (44%). Dei tre EA mortali, uno era possibilmente correlato a lenvatinib (polmonite).

Un ulteriore studio presentato ha valutato il coinvolgimento delle vie di segnalazione VEGFR e FGFR nella crescita tumorale e nell'angiogenesi del xenotrapianto di carcinoma umano a cellule renali (RCC) trattato con l'associazione lenvatinib - everolimus.

I risultati hanno evidenziato che l'attività combinata di lenvatinib e everolimus si basa sul potenziamento dell'inibizione dell'an-



giogenesi indotta da VEGF e FGF e sull'impatto simultaneo dell'attività antiangiogenica di lenvatinib e di quella antiproliferativa di everolimus.

Questi dati suggeriscono anche la partecipazione di entrambe le vie (FGFR e VEGFR) nell'attività combinata di lenvatinib e everolimus in modelli di xenotrapianto di carcinoma umano a cellule renali.

A agosto 2016, l'associazione lenvatinib - everolimus è stata approvata nell'Unione europea per il trattamento di pazienti adulti con RCC avanzato a seguito di una precedente terapia mirata anti-VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare, VEGF).

“Questi dati ci forniscono maggiori informazioni sull'attività di lenvatinib in associazione a everolimus nel carcinoma a cellule renali. È la prima volta in Europa che si associano con successo trattamenti che inibiscono la tirosin-chinasi e il target della rapamicina nei mammiferi, entrambi bersagli chiave nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato” commenta **Alton Kremer**, Chief Clinical Officer e Chief Medical Officer, Oncology Business Group presso Eisai.

Uno studio in aperto, multicentrico, di fase Ib, in corso ha analizzato la dose massima tollerata di lenvatinib, quando usato in associazione con pembrolizumab in tumori solidi selezionati.

In questo studio, i pazienti (18 anni) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (n=2), cancro delle cellule renali (n=8), carcinoma endometriale (n=2) e melanoma (n=1) hanno ricevuto 24mg/die, 20mg/die o 14mg/die di lenvatinib e 200mg di pembrolizumab una volta ogni tre settimane. Lenvatinib aveva una dose massima tollerata di 20mg/die quando veniva usato con pembrolizumab.

Uno studio preclinico ha analizzato la risposta immunitaria a lenvatinib come agente singolo e in associazione con un trattamento di blocco della proteina PD-1 in modelli di tumore murino singenetico (topo).

Lo studio ha esaminato l'attività nel carcinoma polmonare, epatocellulare e in modelli di carcinoma del colon. L'associazione ha dimostrato un'inibizione più potente della crescita tumorale in tutti e tre i modelli di tumore murino (singenetici) studiati, rispetto al trattamento con agente singolo.

La regressione completa del tumore è stata riscontrata con il trattamento in associazione in alcuni modelli di carcinoma epatocellulare murino.

Lo sviluppo di lenvatinib conferma la mission di Eisai nel settore della salute umana (human health care, hhc), l'impegno dell'azienda a sviluppare soluzioni innovative per la prevenzione e la cura delle malattie e per l'assistenza sanitaria e il benessere delle persone in tutto il mondo. Eisai opera nel settore terapeutico oncologico, dedicandosi a soddisfare le esigenze insoddisfatte dei pazienti e delle loro famiglie.

Lenvatinib

Lenvatinib è un inibitore multichinasico orale del recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare 1-3, del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 1-4, alfa recettore del fattore di crescita piastrino-derivato e dei proto-oncogeni RET e KIT.

Lenvatinib è indicato nell'Unione Europea per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma tiroideo differenziato (DTC) avanzato o metastatico, (papillare, follicolare, a cellule di Hürthle) refrattario allo iodio radioattivo (RAI).

Lenvatinib ha ottenuto l'approvazione per il trattamento del carcinoma tiroideo refrattario negli Stati Uniti, Svizzera, nell'Unione Europea, Canada, Russia, Australia, Corea del Sud, Israele, Singapore, Giappone e Brasile.

Ad agosto 2016, la Commissione Europea ha rilasciato l'Autorizzazione all'immissione in commercio per lenvatinib in associazione con everolimus per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato a seguito di una precedente terapia mirata anti-VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare, VEGF).

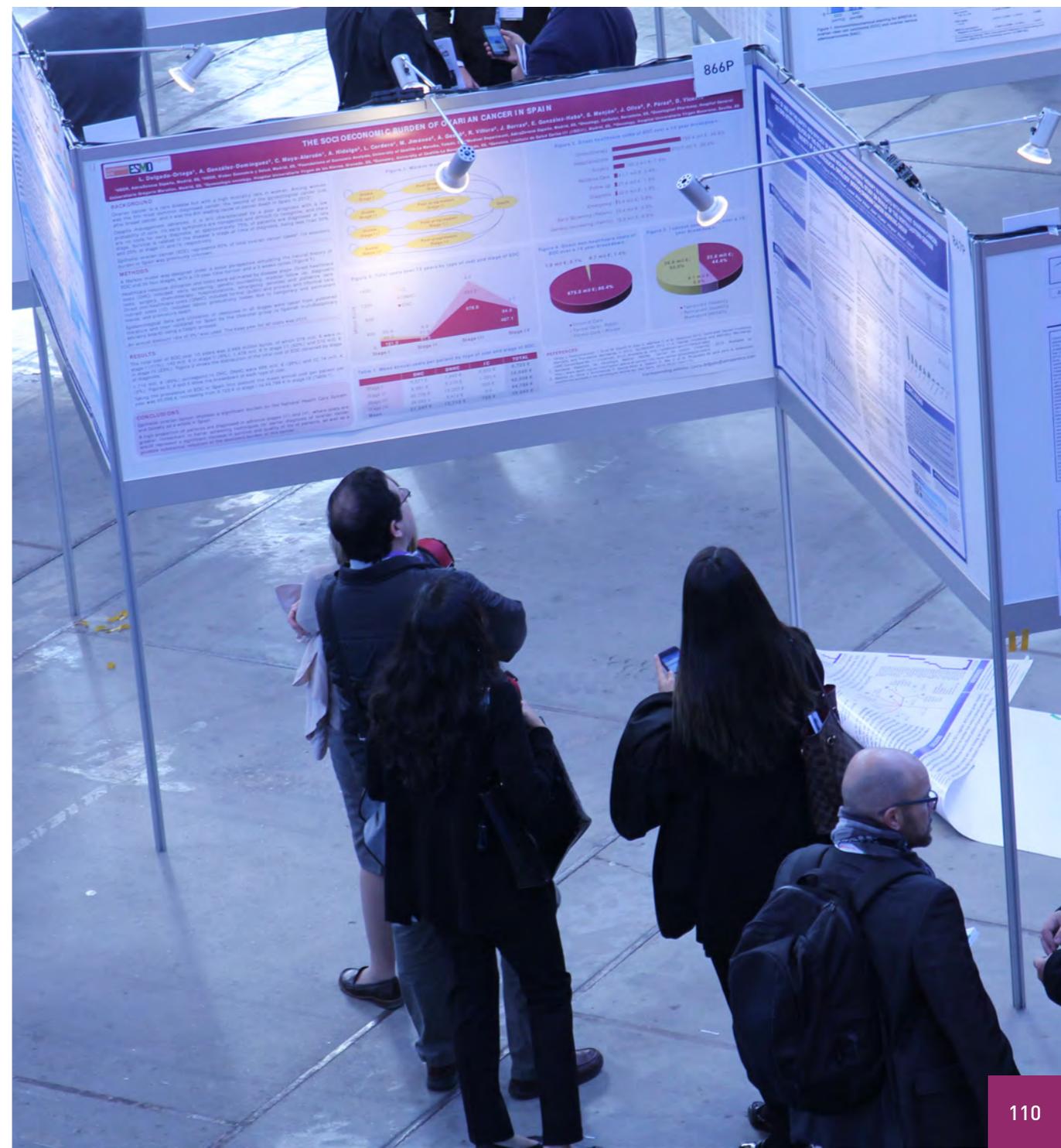
Informazioni sullo studio SELECT

Lo studio SELECT (Study of (E7080) LEnvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid) è una sperimentazione di fase III multicentrica, randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo su pazienti con carcinoma differenziato della tiroide refrattario allo iodio radioattivo (RR) trattati con una dose di lenvatinib (24 mg) per via orale una volta al giorno. Nello studio condotto da Eisai sono stati arruolati 392 pazienti in oltre 100 centri in Europa, America, Asia e Australia.

Informazioni sullo Studio 205

Studio 205 è uno studio clinico cardine di fase II che ha valutato 153 persone affette da carcinoma a cellule renali avanzato non resecabile le quali avevano registrato un progresso della malattia dopo una precedente terapia anti-VEGF. I pazienti hanno avuto una sopravvivenza mediana libera da progressione nei soggetti trattati con il regime di combinazione di lenvatinib con everolimus (n=51), è stata infatti di 14,6 mesi rispetto ai 5,5 mesi dei soggetti che avevano ricevuto solo everolimus (n=50), (HR 0,40; IC 95% 0,24-0,68; p0,005). La media aggiornata relativa alla sopravvivenza complessiva nella popolazione dello studio è stata di 25,5 mesi nel gruppo di combinazione lenvatinib più everolimus rispetto a 15,4 mesi nel gruppo everolimus (HR 0,59; 95% IC 0,36 - 0,97).

Per il gruppo di pazienti che ha ricevuto la terapia di combinazione con lenvatinib più everolimus, gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) più comuni di qualsiasi grado sono stati diarrea, riduzione dell'appetito e affaticamento. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) di Grado 3 o superiore, segnalati più comunemente sono stati diarrea, affaticamento e ipertensione.



VESCICA

- Ca alla vescica metastatico, immunoterapia promettente in prima e in seconda linea 112
- Ca uroteliale avanzato, pembrolizumab promettente come terapia di prima linea 116

CA ALLA VESCICA METASTATICO, IMMUNOTERAPIA PROMETTENTE IN PRIMA E IN SECONDA LINEA

L'immunoterapia ha mostrato risultati promettenti sia in prima linea sia in seconda linea nel trattamento del cancro alla vescica metastatico in due studi di fase II appena presentati al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Copenhagen.

Nello studio CheckMate-275, l'inibitore del checkpoint immunitario PD-1 nivolumab si è dimostrato attivo in pazienti con un carcinoma della vescica metastatico progredito nonostante la chemioterapia di prima linea a base di platino, mentre nello studio KEYNOTE-052 l'inibitore di PD-1 pembrolizumab è risultato attivo come terapia di prima linea in pazienti con un cancro della vescica metastatico o localmente avanzato non idonei alla terapia con cisplatino.

Le aziende produttrici dei due farmaci (rispettivamente Bristol-Myers Squibb e Merck) presumibilmente utilizzeranno i dati di questi studi per ottenere anche l'indicazione per il cancro alla vescica, in aggiunta a quelle già approvate per il melanoma e il cancro ai polmoni.

La prima immunoterapia per il cancro della vescica, atezolizumab, è stata approvata dalla Food and Drug Administration all'inizio di quest'anno. La decisione si è basata sui risultati dello studio IMvigor 210 e il farmaco ha avuto l'ok per i pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, progredita durante o dopo la chemioterapia contenente platino o entro 12 mesi dalla chemioterapia neoadiuvante o dalla chemioterapia adiuvante contenente platino.

“Sembra che ogni azienda stia conducendo uno studio di fase II con la propria immunoterapia per ottenere l'indicazione nel cancro alla vescica, ma abbiamo bisogno di studi di fase III” ha commentato uno dei chairman della sessione in cui sono stati presentati i due lavori, **Bernard Escudier**, dell'Institut Gustave Roussy di Villejuif, in Francia.

“Tutto ciò che abbiamo visto in questi ultimi anni dimostra che l'immunoterapia è attiva nel cancro alla vescica, probabilmente più attiva rispetto alla chemioterapia, almeno in generale” ha detto l'oncologo. Tutti gli studi suggeriscono che l'immunoterapia è importante per il cancro alla vescica, ha aggiunto, “ma è tuttora importante sapere quali pazienti beneficeranno di più da un farmaco anziché un altro, perché ci sono alcuni pazienti che possono beneficiare molto della chemioterapia”.

Secondo Escudier è necessario uno studio randomizzato di confronto fra la chemioterapia standard e l'immunoterapia come terapia di prima linea del cancro alla vescica, e uno trial di questo tipo è già stato pianificato. Il passo successivo sarebbe quello di valutare combinazioni di queste terapie.

L'esperto ha anche ricordato che finora il biomarker PD-L1 non ha dimostrato di essere particolarmente utile per selezionare coloro che possono rispondere all'immunoterapia, perché a volte rispondono a questo trattamento anche i pazienti PD-L1-negativi. C'è qualche indizio che per i pazienti PD-L1-negativi sarebbe meglio iniziare con una combinazione di terapie, mentre in quelli

PD-L1-positivi potrebbe essere ragionevole cominciare con l'immunoterapia come monoterapia, ha aggiunto Escudier. Tuttavia, l'oncologo ha concordato con alcuni degli altri oratori sul fatto che la questione di quali farmaci utilizzare sia principalmente una decisione clinica. Ad esempio, in un paziente con un elevato carico di malattia probabilmente è meglio iniziare con la chemioterapia per cercare di ridurre il tumore e quindi aggiungere l'immunoterapia.

Terapia di prima linea: lo studio KEYNOTE-052

KEYNOTE-052 è stato il primo studio in cui si sono valutate efficacia e sicurezza del blocco di PD-1 con l'anticorpo monoclonale pembrolizumab come terapia di prima linea in pazienti con un cancro alla vescica metastatico o localmente avanzato non idonei al trattamento con cisplatino, un gruppo che può rappresentare fino alla metà dei pazienti con un cancro alla vescica metastatico. In questi soggetti, la sopravvivenza media che si

raggiunge utilizzando le chemioterapie alternative al cisplatino è di soli 9-10 mesi.

Al congresso europeo, **Arjun Balar**, dell'NYU Langone Medical Center di New York, ha presentato un'analisi preliminare relativa ai primi 100 pazienti arruolati nello studio.

La percentuale di risposta obiettiva, endpoint primario del trial, è risultata del 24%, la durata mediana della risposta non è ancora stata raggiunta e il trattamento è risultato ben tollerato.

Il cutoff di espressione del biomarker per identificare i pazienti con maggiori probabilità di rispondere al farmaco è stato stabilito in almeno il 10% di espressione totale di PD-L1 nelle cellule immunitarie o nel tumore. Trenta pazienti avevano questo livello di espressione e, di questi, 11 (il 37%) hanno risposto al trattamento.



Balar ha detto che questo cutoff dovrà essere convalidato in una popolazione più ampia, ma sembra identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di rispondere all'anticorpo.

“Pembrolizumab ha un'attività sostanziale con un profilo di sicurezza favorevole come terapia di prima linea per i pazienti con un carcinoma della vescica metastatico non candidabili al cisplatino” ha concluso Balar, aggiungendo che l'immunoterapia sta rapidamente ridefinendo l'approccio terapeutico per i pazienti che devono affrontare questa difficile neoplasia.

Utilizzo in seconda linea: lo studio CheckMate-275

Lo studio CheckMate-275 su nivolumab è simile allo studio IMvigor 210 su atezolizumab, nel senso che entrambi hanno evidenziato un beneficio derivante dall'utilizzo dell'immunoterapia come trattamento di seconda linea per i pazienti con un carcinoma della vescica metastatico progrediti nonostante una chemioterapia di prima linea a base di platino.

Tuttavia, CheckMate-275 è ad oggi lo studio più ampio mai realizzato su un inibitore di PD-1 nel cancro alla vescica. Nel trial si sono valutate efficacia e sicurezza di nivolumab in 270 pazienti con un cancro alla vescica metastatico in progressione nonostante una chemioterapia di prima linea a base di platino.

Nei 265 pazienti in cui si è potuta valutare l'efficacia, la percentuale di risposta obiettiva (endpoint primario del trial) è stata del 19,6% per tutti i pazienti e del 16,1% in quelli con espressione di PD-L1 bassa o nulla.

La durata mediana della risposta non è stata raggiunta (dopo un follow-up mediano di 7 mesi) e il 76,9% dei responder sta ancora rispondendo al trattamento. La sopravvivenza libera da progressione mediana è risultata di 2 mesi (IC al 95% 1,87-2,63) e la sopravvivenza globale mediana di 8,74 mesi (IC al 95% 6,05-non stimabile).

Sia nei pazienti con un livello alto di espressione di PD-L1 sia in quelli con livelli bassi di espressione del biomarker (com-



presi quelli con un'espressione di PD-L1 < 1%), la percentuale di risposta obiettiva è stata superiore a quella storicamente raggiunta con la chemioterapia, ha riferito il primo autore dello studio, Matthew Galsky, della Mount Sinai School of Medicine di New York.

Galsky ha anche ricordato che è già stata chiesta all'FDA l'indicazione del farmaco per i pazienti con carcinoma della vescica metastatico progredito nonostante una chemioterapia a base di platino e che l'agenzia ha già concesso a nivolumab la designazione di breakthrough therapy per questo setting.

Un nuovo scenario possibile

Commentando l'attuale gestione del cancro alla vescica in un comunicato stampa diramato dall'ESMO, **Maria De Santis**, del Cancer Research Centre dell'Università di Warwick, ha dichiarato che "le opzioni di trattamento per i pazienti non candidabili al cisplatino e quelli in progressione dopo la chemioterapia a base di cisplatino sono insufficienti".

"Quest'anno è stato approvato il primo inibitore dei checkpoint immunitari per i pazienti con un cancro alla vescica, atezolizumab, e lo studio CheckMate-275 ha fornito risultati simili con nivolumab in seconda linea" ha aggiunto l'oncologa.

I risultati dello studio KEYNOTE-052 su pembrolizumab "confermano che l'immunoterapia è attiva anche come terapia di prima linea nei pazienti non idonei al trattamento con il cisplatino, con una percentuale di risposta leggermente inferiore rispetto a quella della chemioterapia" ha detto inoltre la De Santis. Tuttavia, ha sottolineato l'esperta, "la durata della risposta ottenuta con pembrolizumab sembra superare quella della chemioterapia nei controlli storici".

La specialista ha concluso osservando che gli inibitori dei checkpoint immunitari hanno iniziato a modificare lo scenario

terapeutico per il cancro alla vescica e che gli oncologi si aspettano nei prossimi anni cambiamenti ancora più sostanziali grazie all'uso dell'immunoterapia in altri stadi clinici e in combinazione con altri trattamenti.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Balar, et al. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. ESMO 2016; abstract LBA32_PR.

M. Galsky, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate-275 study. ESMO 2016; abstract LBA31_PR.



CA UROTELIALE AVANZATO, PEMBROLIZUMAB PROMETTENTE COME TERAPIA DI PRIMA LINEA

L'anticorpo monoclonale anti-PD-1 pembrolizumab appare promettente come trattamento di prima linea per i pazienti con carcinoma uroteliale avanzato/non resecabile o metastatico, non idonei a una terapia con cisplatino. A suggerirlo sono i primi risultati dello studio di fase II KEYNOTE-052, di cui al congresso ESMO è stata presentata un'analisi ad interim.

L'analisi ha evidenziato una percentuale di risposta complessiva (ORR) del 24 % (IC al 95% 16-34) nella popolazione analizzata, che comprendeva sia pazienti che esprimevano il ligando di PD-1, PD-L1, sia pazienti PD-L1-negativi.

“Negli ultimi decenni ci sono stati pochissimi progressi nel trattamento del cancro alla vescica e i pazienti con un carcinoma uroteliale non idonei a una terapia a base di cisplatino hanno un bisogno significativo di nuovi approcci terapeutici” afferma l'autore senior dello studio **Dean F. Bajorin**, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, in un comunicato stampa.

“Questi dati sono entusiasmanti e dimostrano le potenzialità di una terapia anti-PD-1, come pembrolizumab, per rispondere alla necessità di trattamento attualmente non soddisfatte dei pazienti con questo tipo di tumore uroteliale non candidabili al cisplatino” ha aggiunto l'oncologo.

KEYNOTE-052 è uno studio randomizzato e in aperto nel quale sono stati arruolati 374 pazienti con carcinoma uroteliale inoperabile o metastatico non trattabili con una terapia a base di cisplatino. I partecipanti sono stati trattati con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane come trattamento di prima linea fino

alla progressione della malattia, alla comparsa di una tossicità non accettabile o per un massimo di 24 mesi.

Gli endpoint primari erano l'ORR in tutti i pazienti arruolati e nei pazienti con tumori PD-L1-positivi (con un'espressione del ligando almeno dell'1%). Gli endpoint secondari comprendevano la durata della risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). La risposta è stata misurata secondo i criteri RECIST v1.1 mediante una revisione centralizzata indipendente, in cieco.

Al congresso ESMO sono stati presentati i risultati di un'analisi ad interim pianificata sui primi 100 pazienti, che aveva lo scopo di valutare l'ORR e stabilire quale sia il cut off di espressione elevata del PD-L1, determinato in base all'espressione sul tumore e sulle cellule immunitarie.

Il 45% dei pazienti aveva un punteggio dell'ECOG Performance Status pari a 2, il 30% pari a 1 e il 24% pari a 0.

Nei primi 100 pazienti analizzati, la percentuale di risposta completa è stata del 6% (IC al 95% 2-13).

Stratificando i pazienti in base all'espressione di PD-L1 si è visto che in quelli con un'espressione di PD-L1 < 1% l'ORR è stata del 18% (6 pazienti su 33) (IC al 95% 7-36), con una percentuale di risposta completa del 3% (1 pazienti su 33) (IC al 95% 0,1-16); nei pazienti con un'espressione di PD-L1 ≥ 1% e < 10% l'ORR è risultata del 15% (5 pazienti su 33) (IC al 95% 5-32), senza risposte complete; nei pazienti con un'espressione di PD-L1 ≥ 10%,

l'ORR è risultata del 37% (11 pazienti su 30) (IC al 95% 20-56) con una percentuale di risposta completa del 13% (4 pazienti su 30) (IC al 95% 4-31).

“Una percentuale di risposta completa del 6% in tutti i pazienti e del 13% in quelli con un'espressione di PD-L1 \geq 10% è un risultato incoraggiante)” scrivono Bajorin e i colleghi nel loro abstract.

Nel 24% dei pazienti che hanno risposto al trattamento, la durata mediana della risposta non è stata raggiunta e l'83% (20 pazienti su 24) ha risposto per almeno 6 mesi, riferiscono i ricercatori.

Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello osservato negli studi precedenti su pembrolizumab.

Gli eventi avversi correlati al trattamento osservati in questo studio (di qualsiasi grado e manifestatisi almeno nel 5% dei pazienti) sono stati affaticamento (in 14 pazienti), prurito (in 12), piressia (in 8), diminuzione dell'appetito (in 7), diarrea (in 7), eruzione cutanea (in 7), brividi (in 6), ipotiroidismo (in 6) e nausea (in 6).

Gli eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento osservati sono stati affaticamento (in 4), spasmi muscolari (in 2), diminuzione dell'appetito (in 1) e diarrea (in 1), mentre gli eventi avversi immuno-mediati di grado 3-4 sono stati nefrite (in 1) e polmonite (in 2).

Cinque pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di un evento avverso correlato al trattamento, ma non ci sono stati decessi correlati al trattamento.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Balar, et al. Late-breaking and deferred publication abstracts Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study- *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 6);doi:10.1093/annonc/mdw435.25.



GLIOMA

- Glioma di basso grado BRAF+, primi dati positivi con dabrafenib 119
- Intervista a Giuseppe Lombardi 122

GLIOMA DI BASSO GRADO BRAF+, PRIMI DATI POSITIVI CON DABRAFENIB

Il trattamento con dabrafenib come agente singolo ha dato risultati positivi in pazienti pediatriche affette da un glioma di basso grado BRAF+ in uno studio di fase I/II presentato al recente congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Copenhagen.

Diversi case report avevano già suggerito che il trattamento con un inibitore di BRAF poteva offrire un beneficio nei pazienti pediatriche con un glioma di basso grado positivo per la mutazione BRAF V600E, ma il lavoro presentato al congresso europeo è il primo studio prospettico su questi pazienti a fornire risultati positivi.

Anche se il glioma ha in genere una buona prognosi, i bambini portatori della mutazione BRAF V600 (che si trova in circa il 15%-20% dei casi di glioma pediatrico di basso grado) vanno meno bene; hanno una sopravvivenza inferiore e percentuali di risposta alla chemioterapia più basse rispetto a quelli che non hanno questa mutazione.

Lo studio presentato al congresso ha coinvolto 32 pazienti con glioma pediatrico di basso grado con la mutazione BRAF V600, di età compresa fra 2 e 17 anni (età media 9 anni), tutti trattati con dabrafenib in monoterapia; di questi, 15 hanno partecipato allo studio di fase I e 17 allo studio di fase II.



Lo studio di fase I, che era focalizzato sulla determinazione della dose raccomandata per la fase II, non ha evidenziato nessuna tossicità significativa dose-limitante. La dose raccomandata è stata pertanto stabilita sulla base dell'attività farmacocinetica del farmaco ed è stata fissata in 4,5 mg/kg/die per i pazienti di almeno 12 anni e 5,25 mg/kg/die per i pazienti al di sotto dei 12 anni.

Nello studio di fase II si sono invece valutate le tossicità e l'attività antitumorale di dabrafenib. "I gliomi di basso grado pediatrici sono un po' unici, nel senso che i pazienti possono sopravvivere per tutta la vita con un tumore che smette di crescere, a differenza di altri tipi di cancro che devono essere asportati completamente" ha spiegato il primo autore dello studio **Mark Kieran**, del Dana-Farber Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, di Boston.

La percentuale di risposta obiettiva è stata del 72%, con 23 pazienti su 32 che hanno risposto al farmaco. In due pazienti si è avuta una risposta completa e in 11 il tumore si è ridotto di oltre la metà; di questi 13 pazienti, otto sono ancora in terapia. Altri 13 hanno mostrato una stabilizzazione della malattia della durata di almeno 6 mesi e 11 di essi sono ancora in terapia.

Si tratta dei "primi dati di uno studio prospettico molto promettenti" ha commentato il discussant dello studio, **Guido Reifenberger**, dell'Università di Düsseldorf. L'esperto ha anche sottolineato diversi limiti del lavoro, tra cui le piccole dimensioni, la mancanza di un gruppo di controllo e la breve durata, che lascia aperta la questione della resistenza al farmaco.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, non ci sono stati casi di carcinoma a cellule squamose, che erano stati osservati negli studi precedenti su dabrafenib in pazienti adulti con tumori BRAFV600E-positivi, la maggior parte dei quali aveva un melanoma. Un paziente ha avuto una reazione allergica al farmaco e

si sono osservati effetti collaterali minori simili a quelli osservati negli adulti, tra cui febbre transitoria, disturbi di stomaco, stanchezza e rash cutaneo.

Gli studi su pazienti adulti portatori della mutazione BRAF V600E hanno dimostrato che combinare un inibitore di BRAF come dabrafenib con un inibitore di MEK, per esempio trametinib, riduce la tossicità e prolunga la sopravvivenza libera da progressione rispetto a entrambi i farmaci usati da soli.

Kieran ha detto che il suo team sta ora progettando di testare una combinazione di questo tipo anche nei pazienti pediatrici con glioma di basso grado.

"Vogliamo aumentare ulteriormente la percentuale di risposta a dabrafenib combinandolo con un inibitore di MEK, visto che questa combinazione funziona negli adulti" ha detto l'oncologo. "Combinare due farmaci normalmente raddoppia la tossicità", ma l'esperienza clinica con questi agenti nei pazienti affetti da un melanoma ha dimostrato che "gran parte della tossicità dell'inibitore di BRAF è inibita dall'inibitore di MEK, per cui la combinazione è meno tossica di ciascuno dei due farmaci da solo, il che è insolito" ha aggiunto.

"Questa terapia combinata può cambiare completamente il modo in cui trattiamo i gliomi di basso grado nei bambini portatori di questa mutazione" ha affermato l'autore.

A proposito della prognosi generalmente buona di questi bambini, Kieran ha osservato che è estremamente raro che i pazienti muoiano a causa di questa malattia, ma hanno ricadute, e le terapie attuali hanno morbilità significative. "In effetti, molti bambini non soffrono per tutta la vita a causa del tumore, ma piuttosto a causa dei danni cognitivi e dei tumori secondari indotti dalla radioterapia" ha sottolineato.

La speranza è che gli agenti mirati siano meno tossici per il cervello, ma “il caveat è che questi farmaci personalizzati mirati sono relativamente nuovi, quindi bisogna essere sicuri che essi non abbiano tossicità a lungo termine durante lo sviluppo dei bambini”.

Commentando i risultati, **Michael Weller**, dell’Ospedale universitario di Zurigo, ha detto che “la cosa incoraggiante di questo studio è che questo trattamento mirato sembra funzionare. Al momento sappiamo quasi tutto ciò che riguarda le caratteristiche molecolari dei gliomi negli adulti e nei bambini, ma non siamo stati in grado di tradurre tutte queste conoscenze in un agente terapeutico efficace”.

L’esperto ha anche sottolineato che questi risultati hanno implicazioni per la pratica clinica, perché molti genitori sono disposti a viaggiare in tutto il mondo per avere accesso a un trattamento promettente, e ha aggiunto che quasi non ci sono dati randomizzati sui tumori cerebrali nei bambini, almeno per quanto riguarda i gliomi, perché sono troppo rari e gli studi sono difficili da fare per motivi etici.

“Abbiamo bisogno di un follow-up più lungo per scoprire quanto durano le risposte e se si ottiene una sopravvivenza a lungo termine. E poi, naturalmente, nei bambini vogliamo sapere se c’è qualche tossicità a lungo termine” ha concluso Weller.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Kieran, et al. *The first study of dabrafenib in pediatric patients with BRAF V600-mutant relapsed or refractory low-grade gliomas. ESMO 2016; abstract LBA19_PR.*



INTERVISTA A GIUSEPPE LOMBARDI

*Department of Clinical and Experimental Oncology,
Medical Oncology 1 Unit,
Veneto Institute of Oncology - IRCCS- Padua*

Tra gli specialisti di tumori cerebrali, all'ESMO è intervenuto **Giuseppe Lombardi** (Oncologo, referente dei tumori cerebrali presso Oncologia Medica 1, IOV) con la presentazione "Efficacia dei farmaci antiangiogenetici in pazienti con glioblastoma: meta-analisi degli studi clinici randomizzati", nella sessione dedicata ai tumori del Sistema Nervoso Centrale. Il glioblastoma rappresenta il tumore cerebrale più frequente nell'adulto e l'Istituto Oncologico Veneto è coordinatore di uno studio mondiale - denominato REGOMA - che studia l'efficacia di un nuovo farmaco in pazienti affetti da questa tipologia di tumore. Ne abbiamo parlato con Lombardi.

Dottore: può introdurci al tema del suo intervento ad ESMO 2016?

Al congresso ho presentato, tra i vari esperti mondiali dei tumori cerebrali, i risultati di un'analisi focalizzata sul trattamento "anti-angiogenetico" del glioblastoma, il più aggressivo e frequente tra i tumori maligni del sistema nervoso centrale. Attualmente il trattamento standard prevede l'utilizzo della radioterapia in associazione alla temozolomide, un agente alchilante chemioterapico. Negli ultimi 10 anni sono stati sviluppati numerosi studi che hanno analizzato l'efficacia di diversi agenti anti-angiogenetici verso questo tipo di tumore, sia in associazione al trattamento standard o in monoterapia. I risultati sono stati a volte contrastanti, non chiarendo la reale efficacia di questi farmaci nel prolungare il tempo alla ricomparsa della malattia e nell'aumentare la sopravvivenza.

Nello specifico: la vostra ricerca su cosa si è focalizzata?

La ricerca ha analizzato, attraverso una meta-analisi, i più importanti studi pubblicati negli ultimi 10 anni che hanno studiato farmaci antiangiogenetici. La nostra analisi ha mostrato come il bevacizumab sia l'unico farmaco antiangiogenetico che prolunghi in maniera significativa il "tempo libero da progressione", indipendentemente dalla linea di trattamento e dalla combinazione con agenti citotossici. Viceversa, per gli altri farmaci antiangiogenetici è emerso un trend di maggiore efficacia se combinati a terapia alchilante. Tutto questo comporterà una migliore gestione del trattamento del glioblastoma nella pratica clinica e consentirà di porre delle basi più solide per lo sviluppo di trials clinici.



Nel campo di ricerca sui tumori cerebrali, quali sono i centri mondiali più attivi ed all'avanguardia?

Nonostante i tumori cerebrali rappresentino una piccola percentuale di tutte le neoplasie, non sono pochi i centri oncologici che si occupano della ricerca e del trattamento di questa patologia in tutto il mondo. Poiché nello studio dei tumori rari, l'unità fa la forza, attualmente la maggior parte delle ricerche di laboratorio e cliniche vengono eseguite attraverso una rete di collaborazione che vede coinvolti i migliori centri oncologici che si occupano di tale neoplasia, e tra queste vi è certamente per l'Italia l'Istituto Oncologico Veneto.

Quale ruolo sta assumendo lo IOV nel panorama della ricerca internazionale di questo settore della ricerca in oncologia?

Negli ultimi anni, l'Unità di Oncologia Medica 1 dello IOV ha fortemente focalizzato l'interesse non solo per la ricerca traslazionale e clinica dei tumori cerebrali, ma anche per garantire a ogni paziente la migliore qualità di vita. Questo anche grazie alla formazione di un gruppo multidisciplinare composto dai vari specialisti che si occupano di queste neoplasie. Tutto questo ha portato il nostro Istituto ad essere uno dei centri di riferimento mondiale per la ricerca ed il trattamento dei tumori cerebrali. Lo IOV fa infatti parte del gruppo europeo "EORTC Brain Tumors", dove collabora con i più importanti centri oncologici,

e partecipa a numerosi trials clinici internazionali per i tumori cerebrali dove vengono utilizzati i più innovativi trattamenti, tra cui l'immunoterapia. A tal proposito, abbiamo proprio sviluppato e stiamo coordinando (study coordinator: Vittorina Zagonel) lo studio internazionale REGOMA, che è l'unico studio al mondo che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia del farmaco regorafenib in pazienti con glioblastoma.

STOMACO ED ESOFAGO

- Chemioradioterapia neoadiuvante aumenta la sopravvivenza nel ca esofageo a cellule squamose avanzato 125
- Olaparib non aumenta la sopravvivenza nel tumore gastrico avanzato 127

CHEMIORADIOTERAPIA NEOADIUVANTE AUMENTA LA SOPRAVVIVENZA NEL CA ESOFAGEO A CELLULE SQUAMOSE AVANZATO

L'aggiunta della chemioradioterapia neoadiuvante alla chirurgia estende la sopravvivenza generale nei pazienti con carcinoma esofageo a cellule squamose localmente avanzato, secondo uno studio di fase III presentato al congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) in corso a Copenhagen.

“La chirurgia è il trattamento principale dei pazienti con carcinoma esofageo a cellule squamose, ma la prognosi dei pazienti con un tumore localmente avanzato non è soddisfacente”, spiega **Hong Yang**, professore presso il dipartimento di chirurgia toracica del Sun Yet-sen University Cancer Center di Guangzhou, in Cina. “In base ai risultati degli studi precedenti, la chemioradioterapia preoperatoria seguita dalla chirurgia sembra migliorare la sopravvivenza di questi pazienti. Comunque, i risultati degli studi finora condotti sono inconsistenti”.

Allo scopo di analizzare l'effetto della chemioterapia adiuvante sulla sopravvivenza generale dei pazienti con carcinoma esofageo a cellule squamose localmente avanzato, gli esperti hanno arruolato 451 soggetti dai 18 ai 70 anni con la malattia di stadio IIB-III, provenienti da otto centri oncologici.

Dei soggetti arruolati, 227 sono stati sottoposti alla sola chirurgia, gli altri 224 sono stati trattati con due cicli di 25 mg/m² di vinorelbina somministrata nei giorni 1, 8, 22 e 29 e 75 mg/m² di cisplatino al giorno 1 e 22, insieme a 40 Gy di radioterapia somministrata in 20 frazioni giornaliere di 2 Gy ogni 4 settimane.

La sopravvivenza a 3 e 5 anni era l'endpoint principale dello studio. Gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza libera dalla malattia, la sicurezza, il tasso di resezioni R0 (senza tumore residuo) e l'incidenza di risposte patologiche complete dopo la chemio-radioterapia di induzione. Il follow-up medio era pari a 30,6 mesi.

In totale, 184 pazienti nel gruppo assegnato alla chemioradioterapia sono stati sottoposti all'intervento chirurgico da 4 a 6 settimane dopo il completamento della terapia neoadiuvante. Un numero superiore di pazienti assegnati alla chemioradioterapia ha raggiunto la resezione R0 (98,4% contro 91,2%; P=0,002) e una risposta patologica completa (43,2% contro 0%).

“Questi dati suggeriscono che la chemio-radioterapia neoadiuvante può aumentare significativamente il tasso di resezioni R0, ovvero senza tumore residuo, un fattore prognostico positivo per questi pazienti”, spiegano gli esperti. “La risposta patologica completa è un altro fattore prognostico indipendente positivo”.

A 3 anni, la sopravvivenza generale era del 69,6% nel gruppo assegnato alla terapia neoadiuvante e del 62,4% nei soggetti sottoposti alla sola chirurgia (HR = 0,71; IC 95% 0,52-0,98).

Gli eventi avversi più frequenti associati alla chemio-radioterapia includevano livelli ridotti di emoglobina (grado 3, 3,6%; grado 4, 0,4%), leucopenia (grado 3, 31,8%; grado 4, 17%), neutrope-

nia (grado 3, 23,3%; grado 4, 22,4%), trombocitopenia (grado 3, 4,5%; grado 4, 2,7%) e disfunzione epatica (grado 1, 10,3%). Non sono state osservate differenze nell'incidenza di complicanze associate alla chirurgia, ad eccezione dell'aritmia nel gruppo assegnato alla terapia neoadiuvante (13% contro 4%; $P=0,001$).

“In base ai nostri risultati, la chemioradioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia può aumentare il numero di resezioni R0 e aumentare il tasso di risposte patologiche complete, con una sicurezza e tossicità soddisfacenti”, concludono gli autori.

Elisa Spelta

Bibliografia

Yang H, et al. Abstract 6110. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; Oct. 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark.



OLAPARIB NON AUMENTA LA SOPRAVVIVENZA NEL TUMORE GASTRICO AVANZATO

L'aggiunta dell'inibitore di PARP [Poli-(ADP-ribosio)-polimerasi] olaparib alla terapia con paclitaxel ha dimostrato un trend positivo sulla sopravvivenza globale nei pazienti con tumore gastrico, indipendentemente dallo status della proteina ATM (Ataxia-Telangectasia Mutated), ma la differenza rispetto al placebo non era statisticamente significativa. È quanto emerso dallo studio di fase III GOLD presentato al congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) in corso a Copenhagen.

Nello studio, anche se olaparib ha portato a un beneficio superiore in termini di sopravvivenza senza progressione della malattia, del tasso di risposta generale e della qualità della vita nei pazienti con tumori negativi alla proteina ATM, in generale, il farmaco non ha dimostrato di aumentare significativamente la sopravvivenza globale in base ai criteri prespecificati.

Come spiegano gli autori dello studio, un trial di fase II condotto precedentemente aveva dimostrato che l'aggiunta dell'inibitore di PARP alla terapia con paclitaxel aumentava la sopravvivenza generale in una popolazione di pazienti asiatici con carcinoma gastrico avanzato, specialmente tra i soggetti con tumori negativi alla proteina ATM.

In base a questi risultati, **Yung-Jue Bang**, professore di oncologia medica presso il Seoul National University College of Medicine e presidente del Biomedical Research Institute del Seoul National University Hospital, e colleghi, hanno condotto uno studio di fase III per valutare l'effetto dell'aggiunta di olaparib alla terapia con paclitaxel in pazienti con tumore gastrico avanzato.

“La proteina ATM è un sensore chiave del pathway di risposta al danno del DNA. Questo spiega perché olaparib, che inibisce un enzima nucleare coinvolto in una serie di processi cellulari che includono la riparazione dei danni al DNA e la morte cellulare programmata (apoptosi), ha un'attività nei pazienti i cui meccanismi di risposta al danno non sono attivati da ATM”, spiegano gli autori.

Gli esperti hanno incluso nel loro studio 525 pazienti con tumore gastrico avanzato, la cui malattia era progredita dopo il trattamento di prima linea. Il 18% dei soggetti arruolati (n=94) aveva un tumore negativo alla proteina ATM.

I ricercatori hanno randomizzato i pazienti a ricevere 80 mg/m² di paclitaxel endovena (giorni 1, 8, 15 in un ciclo di trattamento di 28 giorni) in associazione a placebo (n=262, ATM negativi, n=46) o 100 mg di olaparib due volte al giorno (n=263, ATM negativi, n=47).

L'endpoint principale dello studio era la sopravvivenza generale per tutti i pazienti e per i pazienti con tumori ATM negativi. Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza senza progressione, il tasso di risposte oggettive e la sicurezza del trattamento.

Nell'analisi generale, la sopravvivenza globale media era pari a 8,8 mesi nei pazienti assegnati ad olaparib e 6,9 mesi nei pazienti assegnati al placebo (HR 0,79; IC 95% 0,63-1). La differenza non era statisticamente significativa.

Nei pazienti con tumori ATM negativi, la sopravvivenza globale media era pari a 12 mesi nei pazienti assegnati a olaparib e 10 mesi nei pazienti assegnati al placebo (HR 0,73; IC 95% 0,4-1,349).

Nelle analisi per sottogruppi, olaparib ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza generale nei pazienti sottoposti a gastrectomia parziale o totale.

Nello studio, è stato osservato un trend in favore di olaparib in termini di miglioramento della sopravvivenza senza progressione della malattia (HR = 0,74; 97,5% CI, 0,45-1,29), ORR (37,5% contro 16,1%; P = 0,0309) e in termini di tempo al peggioramento della qualità della vita life (HR = 0,63; 97,5%; 0,34-1,16) nei pazienti con tumori ATM negativi.

Per quanto riguarda la sicurezza, un numero superiore di pazienti trattati con olaparib ha presentato eventi avversi di grado 3 (78% contro 62%). Tra questi, il più frequente era la neutropenia (30% contro 23%). Gli eventi avversi severi erano più frequenti con olaparib (35% contro 25%), così come gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento (16% contro 10%).

Come spiegano gli autori, “nel nostro studio abbiamo osservato un trend in favore del farmaco per diversi endpoint, soprattutto nei pazienti con tumori ATM negativi. Nello studio è stata utilizzata una dose ridotta di olaparib: 100 mg due volte al giorno. La monoterapia attualmente in studio in altri trial di fase III consiste in una dose da 300 mg del farmaco somministrati due volte al giorno”.

Olaparib

Olaparib è un inibitore del PARP [Poli-(ADP-ribosio)-polimerasi], un enzima nucleare coinvolto in una serie di processi cellulari che includono la riparazione dei danni al DNA e la morte cellulare programmata (apoptosi). L'attivazione di PARP è alla

base del fenomeno di resistenza dei tumori alla chemioterapia. Inibendo PARP si attenua la capacità delle cellule tumorali di resistere agli agenti alchilanti e si ripristina la sensibilità dei tumori alla chemioterapia. Inattivando PARP si accumulano nel nucleo delle cellule frammenti danneggiati di DNA, con conseguente arresto della crescita e della divisione cellulare, fino ad arrivare alla morte delle cellule tumorali.

Il farmaco è approvato in più di 40 Paesi per la terapia del carcinoma ovarico platino-sensibile legato a mutazione BRCA.

Il carcinoma gastrico

Il carcinoma gastrico (o dello stomaco) è la quinta forma di cancro più comune al mondo e la terza principale causa di morte per cancro. Secondo i più recenti dati AIOM, circa 14.500 nuovi casi di carcinoma gastrico sono attesi in Italia nel 2014, attualmente al quinto posto in ordine di incidenza tra gli uomini e al sesto tra le donne (5% di tutti i tumori nei maschi, 3% nelle femmine). Il carcinoma gastrico è una patologia per cui si formano cellule cancerose nello stomaco. Si sviluppa lentamente, di solito nel corso di molti anni, e spesso passa inosservato. Con l'avanzare del cancro allo stomaco, il tumore può entrare nella circolazione sanguigna e attraverso di essa diffondersi in organi come il fegato, i polmoni e le ossa.

Elisa Spelta

Bibliografia

Bang Y-J, et al. Abstract LBA25. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; Oct. 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark.

EPATOCELLULARE

→ Regorafenib potenziale trattamento standard di seconda linea per il ca epatocellulare

130



REGORAFENIB POTENZIALE TRATTAMENTO STANDARD DI SECONDA LINEA PER IL CA EPATOCELLULARE

L'inibitore multichinasi per via orale regorafenib ha il potenziale di diventare il trattamento standard di seconda linea dei pazienti con carcinoma epatocellulare pretrattati, inadatti alla terapia loco regionale e la cui malattia è progredita dopo il trattamento con sorafenib.

I risultati di sicurezza, efficacia e qualità della vita dello studio di fase III RESORCE condotto su regorafenib sono stati presentati al congresso ESMO 2016.

Nello studio, regorafenib ha migliorato la sopravvivenza generale, l'endpoint principale, di circa tre mesi rispetto al placebo e ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza senza progressione della malattia e del tempo alla progressione, secondo Jordi Bruix, del Liver Unit Hospital Clinic, University of Barcelona.

La sopravvivenza generale media era di 10,6 mesi con regorafenib e di 7,8 mesi con placebo. I pazienti assegnati al farmaco hanno mostrato una riduzione del rischio di decesso pari al 37% e del 54% del rischio di progressione rispetto al placebo.

Una sopravvivenza libera da progressione della malattia significativamente superiore e pari a 3,1 è stata osservata con regorafenib rispetto a 1,5 mesi dei controlli (HR 0,46, $P < 0,001$). Allo stesso modo, il tempo alla progressione era significativamente ridotto con regorafenib (3,2 mesi contro 1,5 mesi, HR 0,44, $P < 0,001$).

Nello studio, i pazienti trattati con regorafenib hanno dimostrato un tasso elevato di controllo della malattia pari al 65,2% rispetto al 36,1% del placebo ($P < 0,001$) e il 10,6% dei partecipanti assegnati al farmaco ha ottenuto una risposta completa o parziale, rispetto al 4,1% dei pazienti assegnati al placebo ($P=0,01$).

I ricercatori hanno arruolato 573 pazienti provenienti da 21 centri, stratificati in base alla localizzazione geografica, la presenza o assenza di malattia extraepatica o invasione micro vascolare, Eastern Cooperative Oncology Group performance di 0 contro 1, e valori di alfa fetoproteina inferiori a 400 ng/ml contro valori superiori. Tutti i partecipanti avevano un epatocarcinoma di stadio B o C secondo la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) e avevano presentato una progressione radiografica dopo un minimo di 20 giorni dalla terapia con sorafenib.

Le caratteristiche al basale erano simili in entrambi i gruppi di pazienti analizzati, l'età media dei partecipanti era pari a 63 anni e l'88% erano uomini.

I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere 2:1 regorafenib per via orale alla dose da 160 mg al giorno o placebo alle settimane 1 e 3 di un ciclo di trattamento di 4 settimane. La durata media del trattamento era di 3,6 mesi con regorafenib e 1,9 mesi con placebo.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione della malattia si sono verificati nel 58% dei pazienti trattati con regorafenib e nel 29% dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi avversi associati al trattamento che hanno portato all'interruzione della terapia si sono verificati nel 42% dei pazienti trattati con il farmaco e nell'8% dei controlli.

Gli eventi avversi più frequenti di grado uguale o superiore al 3 erano ipertensione (15,2% versus 4,7%), reazioni della pelle (12,8% versus 0,5%), fatigue (9,1% versus 4,7%), e diarrea (3,2% versus 0,0%), rispettivamente con regorafenib e placebo.

Gli esperti hanno riportato anche i dati relativi alla qualità della vita utilizzando le scale EQ-50 index, EQ-50 VAS, Fact-G, FACT-Hep total, and Trial Outcome. Sono state osservate differenze significative tra i due gruppi solo utilizzando due di queste scale. La differenza tra i gruppi era di -8,85 con FACT-Hep total, e -4,05 con Trial Outcome Index ($P < 0,001$).

Regorafenib ha ricevuto l'approvazione dal parte dell'Fda nel 2013 per il trattamento dei pazienti con GIST avanzati non candidabili alla chirurgia e che non rispondono a imatinib e sunitinib.

Elisa Spelta

Bibliografia

Bruix, J. Efficacy, safety, and health-related quality of life (HRQoL) of regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: Results of the international, double-blind phase 3 RESORCE trial. Presented at: 2016 ESMO Congress; October 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark. LBA28.



PROSTATA

→ Ca alla prostata metastatico, custirsen bocciato nello studio AFFINITY

133



CA ALLA PROSTATA METASTATICO, CUSTIRSEN BOCCIATO NELLO STUDIO AFFINITY

L'aggiunta di custirsén a cabazitaxel/prednisone non ha offerto guadagni significativi di sopravvivenza rispetto alla sola accoppiata cabazitaxel/prednisone in pazienti con un cancro alla prostata resistente alla castrazione e metastatico, già trattati in precedenza. È questo il deludente risultato dello studio AFFINITY, un trial di fase III randomizzato e controllato, presentato al congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Copenhagen.

“Nonostante l'esito negativo dello studio, la valutazione di custirsén nel carcinoma prostatico è stata condotta sulla base di solide prove precliniche e cliniche che indicavano la presenza di un'attività antitumorale del farmaco” ha dichiarato l'autore principale del lavoro, **Karim Fizazi**, dell'Institut Gustave Roussy di Villejuif, in Francia.

Custirsén blocca la produzione della proteina clusterina, che è coinvolta nella carcinogenesi e nella crescita tumorale, oltre a contribuire alla resistenza al trattamento.

Un precedente studio di fase II su custirsén in combinazione con la chemioterapia su uomini con un carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico aveva suggerito che l'inibizione della clusterina potesse portare a un miglioramento degli outcome clinici e un precedente studio di fase III su custirsén in combinazione con docetaxel suggeriva che anche i pazienti con tumori più aggressivi potessero beneficiare di questa combinazione.



Giacomo Carteni

Novità nella diagnosi e nella cura del carcinoma prostatico

 **GUARDA IL VIDEO**

Lo studio AFFINITY ha coinvolto 635 pazienti con un carcinoma prostatico resistente alla castrazione emetastatico, che erano già stati trattati con docetaxel. I partecipanti sono stati assegnati a cicli di 21 giorni di custirsén più cabazitaxel/prednisone oppure cabazitaxel/prednisone più un placebo, fino alla progressione della malattia, alla comparsa di una tossicità inaccettabile o per 10 cicli.

L'analisi dei dati non ha evidenziato alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale tra il braccio trattato con custirsén e il braccio di controllo, con un'OS mediana rispettivamente di 14,2 mesi e 13,4 mesi ($P = 0,529$).

Risultato analogo nel 62% dei pazienti che soddisfacevano i criteri per una prognosi infausta, gruppo nel quale l'OS mediana è stata di 11,1 mesi tra quelli trattati con custirsen e 10,9 mesi in quelli del gruppo placebo.

Il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa della progressione della malattia è risultato simile nei due bracci - 28,9% nel braccio custirsen e 25% nel braccio placebo - mentre i pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi sono stati rispettivamente il 21,9% e 18,9%.

Gli eventi avversi gravi riportati con maggiore frequenza sono stati neutropenia, anemia, affaticamento, astenia, dolore alle ossa e neutropenia febbrile.

“Sono ovviamente deluso per questi risultati, ma sono orgoglioso di essere stato coinvolto in questo programma e utilizzeremo gli insegnamenti forniti dallo studio per far progredire la nostra conoscenza della malattia, nella speranza di far progredire ulteriormente le cure” ha detto Fizazi.

Inoltre, ha aggiunto l'oncologo, “custirsen rimane un valido candidato attualmente in corso di valutazione per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule, perché il fallimento in un tipo di tumore non è predittivo dell'outcome in altre indicazioni”.

Commentando i risultati di AFFINITY, Cora Sternberg, a capo del Dipartimento di Oncologia Medica dell'Ospedale San Camillo Forlanini di Roma, ha ricordato che per superare la resistenza nel carcinoma prostatico sono stati testati diversi approcci, tra cui l'uso di nuovi taxani e inibitori della tubulina, e l'inibizione dei pathway implicati nella sopravvivenza cellulare.

“Visti i risultati osservati con un taxano come chemioterapia sia di prima linea sia di seconda linea nel carcinoma prostatico re-

sistente alla castrazione, l'ipotesi era che la combinazione con custirsen potesse ridurre la resistenza al taxano e migliorare il beneficio di sopravvivenza che si ottiene con il taxano stesso” ha detto l'oncologa.

“C'era un forte rationale per l'aggiunta di custirsen alla chemioterapia allo scopo di superare la resistenza, ma purtroppo i risultati finali sono stati negativi. Probabilmente abbiamo bisogno di una stratificazione molecolare ancora più robusta prima di avviare studi di fase III” ha concluso l'esperta.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

K. Fizazi, et al. Final overall survival (OS) from the AFFINITY phase 3 trial of custirsen and cabazitaxel/prednisone in men with previously treated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): ESMO 2016; abstract LBA9_PR.



NET

→ Al via studio di fase III su lanreotide nei NET polmonari

136



AL VIA STUDIO DI FASE III SU LANREOTIDE NEI NET POLMONARI

Dalla sua approvazione da parte dell’Fda avvenuta nel 2014, l’analogo della somatostatina lanreotide rappresenta un’opzione terapeutica efficace per i pazienti con tumori neuroendocrini (NET) gastroenteropancreatici. Ora, un team di esperti del Memorial Sloan Kettering Cancer Center sta valutando l’efficacia potenziale del farmaco nei pazienti con NET polmonari in uno studio clinico di fase III che ha il potenziale di cambiare la pratica clinica per questa tipologia di tumori rari. Finora, nessuno studio prospettico è stato mai condotto in pazienti con NET del polmone.

Lanreotide è un analogo della somatostatina, un ormone fisiologicamente presente nel corpo umano, con effetti di inibizione della produzione della somatotropina (GH) e di altri peptidi a livello gastrointestinale. Il farmaco lega il recettore della somatostatina ed ha la stessa attività dell’ormone endogeno, ma ha una maggiore affinità di legame per i recettori specifici, una più lunga emivita ed una durata d’azione più prolungata nel tempo. Il nuovo studio è un trial di fase III, randomizzato e controllato, denominato SPINET, che sta valutando l’efficacia e la sicurezza di lanreotide rispetto al placebo, entrambi in aggiunta alle migliori cure di supporto, in pazienti con NET polmonari tipici o atipici, metastatici o non resecabili.

Come spiegano gli autori, “oggi i NET polmonari vengono frequentemente trattati allo stesso modo dei tumori del polmone non a piccole cellule. I NET, però, sono completamente differenti, sia geneticamente che clinicamente e non dovrebbero essere trattati con la chemioterapia a base di platino o con la radioterapia”.

Lo studio SPINET prevede due fasi, la prima è una fase in doppio cieco durante la quale i pazienti vengono randomizzati a lanreotide o placebo, la seconda è una fase in aperto in cui i partecipanti già trattati con il farmaco nella prima fase hanno la possibilità di continuare il trattamento e quelli assegnati al placebo hanno la possibilità di passare a lanreotide.

L’endpoint principale dello studio è la sopravvivenza senza progressione della malattia, valutata ogni 12 settimane utilizzando i criteri RECIST. Gli endpoint secondari sono la sopravvivenza generale, il tempo al fallimento terapeutico, il tasso di controllo della malattia, il cambiamento della qualità di vita e il tasso di risposta oggettiva.

I pazienti che avevano necessitato di una terapia con analoghi della somatostatina per la gestione dei sintomi e i soggetti che avevano ricevuto il trattamento entro 6 settimane dalla randomizzazione sono stati esclusi dal trial. I partecipanti non dovevano aver ricevuto più di un ciclo di chemioterapia per i NET polmonari per essere inclusi nello studio

Lo studio SPINET è iniziato lo scorso febbraio e prevede l’arruolamento di 216 pazienti. Il trial dovrebbe terminare nell’agosto del 2019. I partecipanti provengono da 11 centri negli Stati Uniti e in Europa.

Tumori NET

I tumori neuroendocrini sono considerati rari, ma sembra che la loro incidenza sia in aumento. I NET sono un raro tipo di tumo-

re che ha origine nelle cellule neuroendocrine presenti in tutto l'organismo, ma più frequentemente nel tratto gastrointestinale, nei polmoni o nel pancreas. I NET possono essere funzionanti o non funzionanti: i NET funzionanti danno origine a sintomi causati dalla secrezione di ormoni e di altre sostanze; i NET non funzionanti possono produrre sintomi causati dalla crescita del tumore, come il blocco, il dolore e il sanguinamento intestinale. Al momento della diagnosi, il 5-44% dei pazienti con NET nel sistema gastrointestinale e il 28% dei pazienti con NET polmonare presentano una malattia in fase avanzata, il tumore si è cioè diffuso in altre parti del corpo ed è pertanto più difficile da trattare.

Elisa Spelta

Bibliografia

Reidy DL, Kulke MH, Wolin EM, et al. Safety and efficacy of lanreotide depot/autogel (LAN) in patients with lung NETs: the randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled phase III SPINET study. Poster presented at: 2016 ASCO Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago, IL. Abstract TPS8580.



VARIE

→ Informazioni sulla sicurezza dei nuovi farmaci oncologici non sempre complete negli studi clinici

139



INFORMAZIONI SULLA SICUREZZA DEI NUOVI FARMACI ONCOLOGICI NON SEMPRE COMPLETE NEGLI STUDI CLINICI

Un numero significativo di studi condotti sulle più recenti terapie mirate o immunoterapie mostra una segnalazione non ottimale degli eventi avversi, in particolare degli eventi di tossicità ricorrente o a distanza e la durata degli effetti collaterali, secondo quanto affermato da alcuni ricercatori al congresso ESMO di Copenhagen.

“La segnalazione degli eventi avversi negli studi clinici sui nuovi farmaci è un punto cruciale, in quanto questi dati informano i medici e pazienti sul profilo di sicurezza dei farmaci e mostrano cosa aspettarsi quando si inizia una terapia in un nuovo paziente nella pratica clinica di tutti i giorni”, spiega **Paolo Bossi**, della Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano.

In questo studio, i ricercatori hanno esaminato le pubblicazioni di 81 studi clinici condotti su terapie mirate e su immunoterapie approvate dalla Food and Drug Administration tra il 2000 e il 2015 per la terapia dei tumori solidi in pazienti adulti. Ogni pubblicazione è stata valutata in base a una scheda di punteggio di 24 punti secondo la guida Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).

Più del 90% degli studi non ha segnalato in modo corretto gli eventi di tossicità ricorrente o nel lungo periodo, e la durata degli eventi avversi. L'86% degli studi non ha adeguatamente riferito il momento in cui si sono verificati gli eventi avversi e il 75% ha riportato solo gli eventi avversi che si sono verificati con una frequenza superiore ad una soglia prefissata.

Più della metà degli studi analizzati ha mostrato limitazioni nel metodo di presentazione degli eventi avversi, nel descrivere i casi di tossicità che hanno portato al ritiro del trattamento e nella valutazione dell'intervallo di follow-up. Inoltre, i dati relativi alle riduzioni delle dosi dei farmaci a causa di eventi avversi non sono stati riportati in un terzo degli studi.

“La tossicità delle terapie mirate e delle nuove immunoterapie è ovviamente diversa da quella che siamo abituati ad osservare con la chemioterapia, e ci sono alcuni aspetti delle tossicità di questi nuovi agenti che non sono ben noti”, spiega Bossi.

Gli esperti hanno spiegato che il problema della durata di un evento avverso nella valutazione della tossicità dei nuovi farmaci non è regolarmente considerato.

Gli esperti affermano che è stato incoraggiante vedere una tendenza verso il miglioramento degli eventi avversi riportati in questi ultimi anni. Inoltre, ci sono nuovi strumenti disponibili che possono aiutare i medici a migliorare la qualità degli eventi avversi riportati e aiutarli a discutere della potenziale tossicità dei farmaci con i loro pazienti.

“Il più importante e innovativo strumento è il PRO-CTCAE che valuta gli esiti riferiti dai pazienti e che consente ai medici di valutare i sintomi riportati dai pazienti stessi, considerando anche la gravità, l'intensità e l'influenza dei sintomi sulla loro qualità di vita”.

“Questi risultati conferiscono ulteriore sostegno alla proposta di rivalutare la raccolta e la comunicazione dei dati relativi agli eventi avversi per dare peso ai dati riferiti dai pazienti”, spiega **Nathan Cherny** del Shaare Zedek Medical Center di Gerusalemme, commentando lo studio.

Bibliografia

Abstract 320 P 'Systematic review of adverse events reporting in clinical trials leading to approval of targeted therapy and immunotherapy' will be presented by Dr. Paolo Bossi during Poster Session on Clinical trials methodology on 10.10.2016 from 13:00 - 14:00 CEST, Hall E

Elisa Spelta



ESMO

GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

THE EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

ESMO

GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

THE EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

MADRID 2017 **ESMO** congress

esmocongress.org

ESMO 2017

MADRID SPAIN
8-12 SEPTEMBER 2017

Integrating science
into oncology for a
better patient outcome

MADRID 2017 **ESMO** congress
ESMO 2017
Register here
MADRID SPAIN
8-12 SEPTEMBER 2017
Organized by
ESMO | **EACR**

ESMO 2016 STAFF

ESMO 2016 STAFF

EVENTS

CAPTURE YOUR
ESMO MOMENT!

EVENTS

ESMO 2017
Special credits
registration offer
save up to 20%!



Oncologia



Innovazione e responsabilità, al servizio del paziente

Leader mondiale nell'area della salute, Novartis è fortemente impegnata nella ricerca e nello sviluppo di farmaci e soluzioni d'avanguardia per curare le malattie oncologiche, ridurre il carico delle sofferenze e migliorare la qualità di vita delle persone. Con l'obiettivo prioritario di soddisfare i bisogni dei pazienti, rispettando le attese e i diritti di tutti i suoi interlocutori, Novartis si adopera per gestire le proprie attività in modo sostenibile dal punto di vista sociale, ambientale ed economico. Attraverso il suo costante orientamento all'innovazione e il suo approccio responsabile alle esigenze della salute, Novartis è un punto di riferimento affidabile per milioni di persone, in Italia e nel mondo.



 @NovartisItalia



Tu cosa ci vedi?



MSD ci ha visto il primo antibiotico della storia, la penicillina.

.....
Cercare strade alternative e avere il coraggio di percorrerle fino in fondo. Questo è l'atteggiamento che anima da sempre noi di MSD e ci permette di essere all'avanguardia nella scoperta e nello sviluppo di farmaci innovativi che plasmano i paradigmi di cura e migliorano la vita delle persone. Se il nostro passato, con 179 nuove molecole approvate negli ultimi sessant'anni, ci riempie d'orgoglio, il nostro futuro annuncia nuove importanti conquiste terapeutiche, con circa 40 molecole in fase anche avanzata di sviluppo.
.....



Ricerca e innovazione per la vita.

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

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 ESMO 2016



Alessandra Terzaghi



Elisa Spelta



Marco Caracciolo

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT