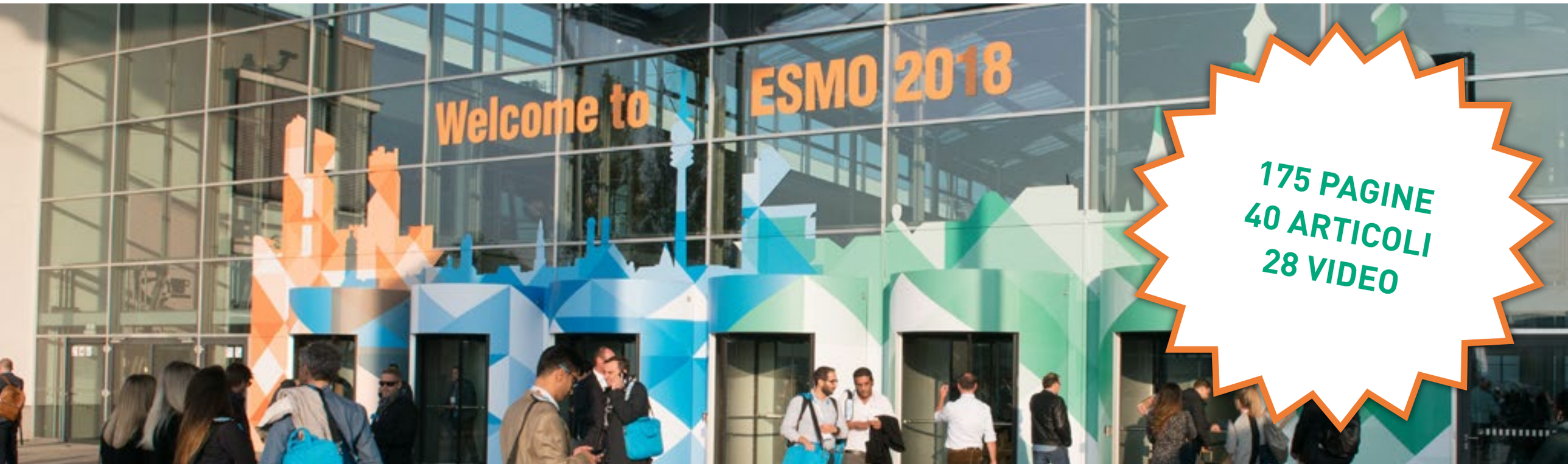
PHARMASTAR
il Giornale on-line sui Farmaci

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

Monaco, 19-23 ottobre 2018

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



175 PAGINE
40 ARTICOLI
28 VIDEO


einfach MÜNCHEN
Welcome to
ESMO 2018
Your annual
oncology congress
congress
Entrance
Messe München

Farmaci anti tumorali, nel 2017 spesi 5 miliardi AIOM: “sono solo il 7% dei costi del cancro. Risparmi dalle nuove terapie”

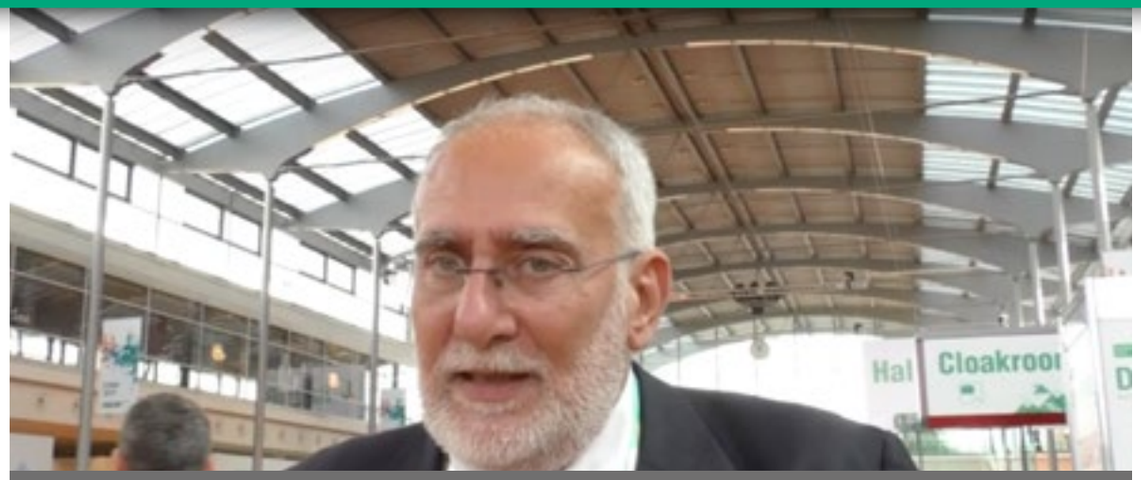
In cinque anni (2013-2017) la spesa per i farmaci anti tumorali è passata da 3,6 a 5 miliardi di euro. Un incremento che si registra anche a livello globale, visto che nel mondo nel 2017 queste uscite hanno raggiunto i 133 miliardi di dollari (erano 96 nel 2013).

Dall'altro lato, però, in Italia i farmaci antitumorali rappresentano soltanto il 7% del costo totale del cancro (che include anche le spese sociali, il mancato reddito del malato e delle persone che prestano assistenza e altri costi indiretti).

Non solo. Queste molecole antitumorali hanno consentito di ottenere importanti risparmi sulla spesa sanitaria totale, quantificabili nel nostro Paese in circa un miliardo e 500 milioni di euro in un quinquennio (2013-2017), riducendo ad esempio il numero delle ospedalizzazioni e il costo di altre prestazioni e migliorando la qualità di vita dei pazienti.

Oggi la nuova frontiera della lotta ai tumori è costituita dall'oncologia di precisione e la sfida è poter garantire a tutti i pazienti le cure migliori in tempi brevi. Un obiettivo su cui si confrontano più di 24mila esperti al congresso della Società Europea di Oncologia Medica European Society for Medical Oncology (ESMO), che si apre oggi a Monaco.

«Nel periodo 2012-2016 nel mondo sono state lanciate 55 nuove molecole anticancro - spiega **Stefania Gori**, Presidente nazionale AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e Direttore dipartimento oncologico, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria-Negrar -. L'Italia, che ha consentito l'accesso a 36 di queste terapie entro il 2017, si colloca al quarto posto dopo gli Stati Uniti (47), Germania (44) e Regno Unito (41) e davanti a Francia (35), Canada (33) e Spagna (31). Si tratta di un risultato molto importante, anche perché il nostro sistema sanitario è universalistico e garantisce le cure a tutti cittadini, a differenza di quanto avviene ad esempio negli USA. Però non si può considerare soltanto il parametro 'costo' senza analizzare il risultato che ne deriva».



Dott. Giordano Beretta

Questione costi tema caldo al congresso ESMO 2018; risparmi con i nuovi farmaci

GUARDA IL VIDEO

«E i risultati ottenuti oggi in Italia sono molto buoni - afferma **Giordano Beretta**, Presidente eletto AIOM e Responsabile Oncologia Medica Humanitas Gavazzeni di Bergamo -. Nel 2018 nel nostro Paese sono stimati 373.300 nuovi casi di tumore (194.800 uomini e 178.500 donne): una crescita in termini assoluti (perché aumenta la parte di popolazione anziana), ma a fronte di una stabilità nel numero annuale di morti per tumore e di un aumento della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi rispetto agli Anni Novanta. Il 63% dei pazienti che hanno avuto il cancro è infatti vivo a cinque anni, percentuale che pone l'Italia al vertice in Europa (57%)».

«Per affrontare la malattia 'cancro', non dobbiamo comunque limitare la nostra attenzione solo ai costi del farmaco antitumorale – continua il Presidente Gori -. È necessario, invece, avere una visione globale: devono quindi essere potenziati gli investimenti in prevenzione (agire su stili di vita scorretti potrebbe ad esempio dimezzare nei prossimi decenni il numero di nuove diagnosi di tumore in Italia) e le Reti oncologiche devono diventare realtà in tutte le Regioni italiane».

«Le Reti oncologiche, mettendo in rete le strutture sanitarie, permettono infatti un'assistenza adeguata di ogni paziente razionalizzando al contempo i costi, con una riduzione degli sprechi – sottolinea Giordano Beretta -. È necessario, quindi, delineare i PDTA (percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali) per patologia e identificare indicatori che permettano una costante valutazione delle performance sanitarie regionali».

«È inoltre essenziale che tali indicatori siano idonei e anche facilmente estraibili dai flussi amministrativi. E ancor più: che siano 'condivisi' tra società scientifiche, oncologi e Istituzioni (AGENAS e Ministero della Salute) - continua il Presidente Gori -. Una organizzazione sanitaria adeguata può incidere infatti sulla sopravvivenza dei pazienti in modo incredibile. Essere curate in ospedali ad alto volume di attività aumenta i tassi di sopravvivenza a 5 anni delle donne con carcinoma mammario, così come una gestione multidisciplinare di queste pazienti può permettere di ridurre del 18% la mortalità per questa neoplasia a 5 anni».

«Questi risultati – conclude il Presidente Gori – sono stati evidenziati in Belgio e in Gran Bretagna, ma ci offrono una dimensione di ciò che è ottenibile attivando un'organizzazione sanitaria oncologica adeguata, razionale e di qualità».



OVAIO

Nuova era nella cura del tumore ovarico avanzato, mantenimento con olaparib ritarda di 3 anni la progressione

Nuova era nella cura del tumore ovarico avanzato, mantenimento con olaparib ritarda di 3 anni la progressione

Se nelle scorse due edizioni del congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) a far la parte del leone era stato il tumore del polmone, quest'anno protagonista assoluto è stato senza dubbio il tumore ovarico, con i risultati dello studio multicentrico internazionale **SOLO 1**, definiti dagli esperti "senza precedenti" e destinati ad aprire una nuova pagina nel trattamento di questa neoplasia.

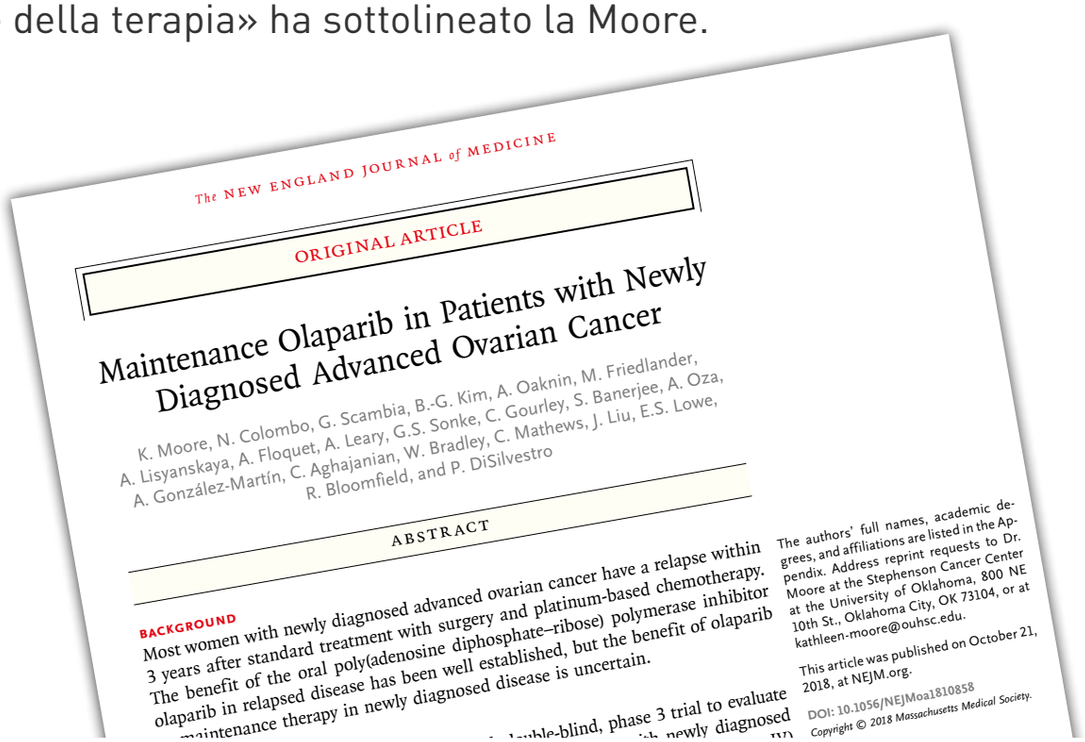
Miglioramento senza precedenti della PFS con olaparib in prima linea

In questo trial, pubblicato anche sul New England Journal of Medicine in concomitanza con la sua presentazione al congresso, una terapia di mantenimento per 2 anni con il PARP-inibitore **olaparib** dopo la chemioterapia di prima linea ha portato a un miglioramento significativo e mai osservato prima della sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con carcinoma ovarico avanzato, portatrici di mutazioni di BRCA 1 o BRCA 2 (BRCA-mutate o BRCA+).

«La PFS mediana nel gruppo trattato con un placebo è risultata di soli 13,8 mesi, mentre nel gruppo trattato con olaparib non è ancora stata raggiunta, ma sembra essere di circa 3 anni più lunga rispetto al gruppo di controllo, con un hazard ratio pari a 0,30» ha riferito la prima firmataria dello studio, **Kathleen Moore**, dello Stephenson Cancer Center della University of Oklahoma, presentando i risultati al congresso.

«Sebbene sia ancora troppo presto per dire se abbiamo aumentato la quota di coloro che potrebbero essere guarite con la terapia di prima linea, il fatto che secondo le stime oltre il 50% delle donne del braccio olaparib sia ancora libero da progressione dopo 4 anni, contro l'11% nel braccio di controllo, depone a favore di questa possibilità» ha osservato la professoressa.

«I risultati di SOLO-1 aprono una nuova era nel trattamento delle donne con carcinoma ovarico avanzato che presentano una mutazione di BRCA 1 o BRCA 2. Questo studio mostra, infatti, un miglioramento eccezionale della PFS con olaparib rispetto al placebo, che oltretutto si mantiene anche dopo 2 anni dall'interruzione della terapia» ha sottolineato la Moore.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer

K. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B.-G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisyanskaya, A. Floquet, A. Leary, G.S. Sonke, C. Gourley, S. Banerjee, A. Oza, A. González-Martín, C. Aghajanian, W. Bradley, C. Mathews, J. Liu, E.S. Lowe, R. Bloomfield, and P. DiSilvestro

ABSTRACT

BACKGROUND

Most women with newly diagnosed advanced ovarian cancer have a relapse within 3 years after standard treatment with surgery and platinum-based chemotherapy. The benefit of the oral poly(adenosine diphosphate–ribose) polymerase inhibitor olaparib in relapsed disease has been well established, but the benefit of olaparib maintenance therapy in newly diagnosed disease is uncertain.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Moore at the Stephenson Cancer Center at the University of Oklahoma, 800 NE 10th St., Oklahoma City, OK 73104, or at kathleen-moore@ouhsc.edu.

This article was published on October 21, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1810858

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

«Nei miei oltre 30 anni di esperienza nel trattamento di questo tumore, non avevo mai visto un aumento così significativo della PFS e ritengo che questo risultato cambierà il trattamento standard iniziale del carcinoma ovarico avanzato. Con curve di sopravvivenza come quelle che abbiamo osservato, e con un vantaggio di 3 anni nella PFS mediana, credo che d'ora in poi nelle pazienti con mutazioni di BRCA dovremo pensare di utilizzare olaparib in prima linea, dopo la chemioterapia a base di platino» ha ribadito ai nostri microfoni **Nicoletta Colombo**, dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, il centro che ha arruolato più pazienti, non solo in Italia, ma in tutto il mondo.

Lo studio SOLO-1

SOLO-1 è il primo studio prospettico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, nel quale si è valutata una terapia di mantenimento con olaparib dopo una chemioterapia a base di platino in donne con tumore ovarico avanzato di nuova diagnosi (stadio FIGO III-IV) che presentavano una mutazione di BRCA 1 o 2. «Questo studio fornisce il primo grande set di dati raccolti prospetticamente per questa popolazione di donne» ha rimarcato la Moore.

Il trial ha coinvolto in totale 391 pazienti con carcinoma ovarico endometrioide o sieroso di alto grado, peritoneale primario o delle tube di Falloppio che dopo la chirurgia citoriduttiva e dopo la chemioterapia di prima linea erano in risposta clinica completa o parziale al momento dell'ingresso nello studio. Le partecipanti sono state assegnate in rapporto 2:1 al trattamento con olaparib 300 mg o placebo due volte al giorno per 2 anni.

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata dallo sperimentatore a partire dal momento della randomizzazione, mentre gli endpoint secondari comprendevano la PFS2, cioè il tempo intercorrente tra la randomizzazione e una secondo evento di progressione alla quale la paziente poteva andare incontro, la sopravvivenza globale (OS) e la qualità della vita.
Il follow-up mediano è stato di 41 mesi.



Prof.ssa Nicoletta Colombo

Carcinoma ovarico BRCA+, mantenimento con olaparib in prima linea abbatte del 70% il rischio di morte o progressione

GUARDA IL VIDEO

Nessun cambiamento della curva di sopravvivenza dopo 2 anni con olaparib

Secondo le stime dei ricercatori, la percentuale di pazienti non in progressione a 3 anni è più che raddoppiata nel gruppo trattato con olaparib: 60% contro 27% nel gruppo di controllo, differenza che si traduce in una riduzione del 70% del rischio di progressione della malattia o di decesso in caso di mantenimento col farmaco (HR 0,30; IC al 95% 0,23-0,41; P < 0,0001).

Un punto chiave è che nel gruppo trattato con il PARP-inibitore non si è vista nessuna variazione della forma della curva di Kaplan-Meier dopo 2 anni, quando le donne che non erano in progressione hanno interrotto il trattamento.

«Decidere di trattare le pazienti per 2 anni è stata un po' una sfida, ma questa scelta ha pagato, perché nel braccio olaparib la curva di PFS non ha una forma a banana e si vede che dopo i 2 anni di trattamento raggiunge quasi un plateau, senza mostrare un brusco calo della percentuale di pazienti libere da progres-

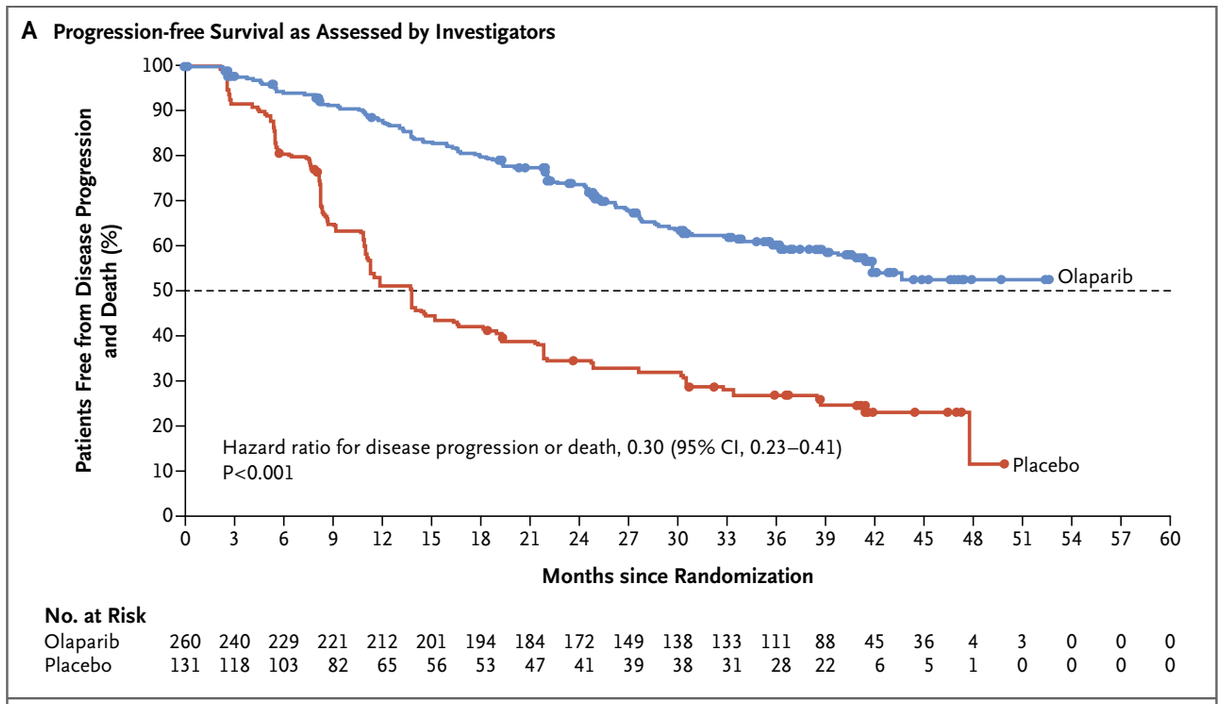


Figure 2. **Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival.**

Panel A shows Kaplan–Meier estimates of the rate of freedom from disease progression, as assessed by investigators, and from death in the olaparib group and the placebo group. There was no evidence of a change in the shape of the Kaplan–Meier curve for olaparib after 24 months, when patients with no evidence of disease stopped the intervention, in accordance with the protocol; this finding indicates a sustained benefit of olaparib beyond the completion of treatment. In a sensitivity analysis of investigator-assessed progression-free survival that was performed to evaluate for possible attrition bias, the median progression-free survival was approximately 36 months longer in the olaparib group than in the placebo group (see the Supplementary Appendix). Panel B shows Kaplan–Meier estimates of the rate of freedom from disease progression, as assessed by blinded independent central review, and from death. The dashed line indicates the median.

sione. Questo è estremamente positivo, perché suggerisce che il beneficio del farmaco si mantiene nel tempo, anche dopo la sua sospensione» ha sottolineato Colombo.

Inoltre, così come la PFS, anche la PFS2 è risultata significativamente superiore tra le donne trattate con olaparib rispetto a quelle trattate con il placebo. Infatti, non è ancora stata raggiunta nel gruppo trattato con il PARP-inibitore ed è risultata di 41,9 mesi nel gruppo di controllo (HR 0,50; IC al 95% 0,35; HR 0,72; P = 0,0002).

I dati di sopravvivenza globale (OS), invece, non sono ancora maturi.

Sicurezza confermata ed effetti collaterali gestibili

Il farmaco è risultato ben tollerato e senza effetti negativi sulla qualità della vita rispetto al placebo.

«Il profilo di tossicità di olaparib è ben noto e non ci sono state sorprese da questo punto di vista» ha dichiarato Colombo.

«Le tossicità del farmaco si manifestano soprattutto nei primi mesi di somministrazione e sono rappresentate in modo particolare da anemia, fatigue e nausea; tutte, però, sono controllabili con una riduzione del dosaggio o una sospensione temporanea, se necessario; sono disturbi che col tempo comunque si riducono ed ecco perché la somministrazione di olaparib è compatibile anche con una durata molto lunga del trattamento» ha sottolineato la professoressa.

Le tossicità più comuni di grado ≥ 3 sono state l'anemia (22%) e la neutropenia (8%). Inoltre, solo il 12% delle pazienti ha interrotto olaparib a causa della tossicità e non

della progressione della malattia, mentre il 71% ha potuto fare il trattamento seguendo il dosaggio previsto dal protocollo.

Nel gruppo trattato con il PARP-inibitore si sono registrati tre casi (1%) di leucemia mieloide acuta (nessuno nel gruppo di controllo), «ma questa percentuale non è da ritenere preoccupante e va tenuto conto che le donne con carcinoma ovarico BRCA+ sono comunque più propense a sviluppare leucemie» ha osservato l'esperta italiana.

Risultati che cambiano la pratica clinica, test del BRCA da fare alla diagnosi

«Questi sono risultati eccezionali per una malattia che tende a progredire. Olaparib si è dimostrato non solo efficace, ma anche ben tollerato» e «i dati dello studio promettono di cambiare la pratica in questo sottogruppo di pazienti portatrici di mutazioni di BRCA» ha commentato la portavoce dell'ESMO **Isabelle Ray-Coquard**, dell'Université Claude Bernard Lyon Est, in Francia.

«I dati di PFS sono molto robusti e mostrano un miglioramento senza precedenti di questo outcome. Si tratta di un enorme passo avanti, perché oggi oltre il 70% delle donne dopo la terapia di prima linea sviluppa una recidiva; prevenirla, quindi, è fondamentale» ha sottolineato in conferenza stampa un altro esperto non coinvolto nello studio, **Jonathan Ledermann**, dello UCL Cancer Institute presso lo University College di Londra.

I risultati di SOLO-1, tuttavia, avranno riflessi importanti anche sulla diagnostica del tumore ovarico ed evidenziano l'importanza del miglioramento dell'accesso al test del BRCA.

«Lo studio SOLO-1 ha coinvolto pazienti BRCA-mutate; questo implica che tutte le nostre pazienti andranno sottoposte al test del BRCA sin dal momento della prima diagnosi, anche se non presentano famigliarità per il tumore, come peraltro raccomandato ormai da qualche anno da tutte le società scientifiche» ha sottolineato Colombo.

«Infatti, fino al 44% dei casi senza famigliarità è BRCA-positivo. In Italia, circa il 60% delle pazienti viene testato già alla diagnosi, ma ci sono ancora forti disomogeneità regionali nell'accesso al test genetico. Una volta che olaparib sarà approvato dall'Aifa come terapia di mantenimento in prima linea, diventerà cruciale superare questa disparità, in modo che tutte le donne possano fare il test subito dopo la diagnosi» ha aggiunto la professoressa.

Olaparib in mantenimento, meglio da solo o con bevacizumab?

Una domanda che lo studio SOLO-1 lascia ancora aperta è quale sia la migliore terapia di mantenimento in assoluto.

«In molti Paesi, per la maggior parte delle pazienti con malattia avanzata la terapia standard di prima linea è rappresentata dalla chemioterapia più il mantenimento con bevacizumab, ma resta da capire se sia preferibile il mantenimento con olaparib da solo o in combinazione con bevacizumab» ha osservato la Ray-Coquard.

Alcune informazioni in tal senso arriveranno dallo studio PAOLA 1, nel quale si sta confrontando olaparib più bevacizumab con il solo bevacizumab come terapia di mantenimento di prima linea in oltre 600 donne con carcinoma ovarico avanzato, sia BRCA-mutate sia non mutate. L'arruolamento delle pazienti è terminato e i primi risultati saranno probabilmente disponibili nel 2020.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

K. Moore, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New Engl J Med. 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
Leggi

Unlock your future
with ESMO



Prof.ssa Nicoletta Colombo

Le linee guida ESMO per le pazienti con carcinoma ovarico

GUARDA IL VIDEO

MAMMELLA

Primo successo dell'immunoterapia nel cancro al seno, atezolizumab aumenta la sopravvivenza nel triplo negativo metastatico

Cancro al seno HR+/HER2- avanzato, palbociclib allunga la vita nelle donne già trattate

Carcinoma mammario HER2-positivo, trastuzumab anche per sole 9 settimane in pazienti selezionati

Cancro al seno avanzato con PIK3CA mutato, alpelisib ritarda la progressione

Carcinoma mammario iniziale, una paziente in premenopausa su sei non aderisce in modo adeguato alla terapia ormonale

Cancro al seno iniziale HR+, acido zoledronico migliora la sopravvivenza senza malattia nelle donne in pre-menopausa

Cancro al seno avanzato HR+, terapia epigenetica con chidamide aggiunta a exemestano ritarda la progressione

Cancro al seno, quale impatto della terapia antitumorale sulla fertilità e sul desideriodi maternità?

Carcinoma mammario, farmaci per la donna efficaci e ben tollerati anche nell'uomo

Primo successo dell'immunoterapia nel cancro al seno, atezolizumab aumenta la sopravvivenza nel triplo negativo metastatico

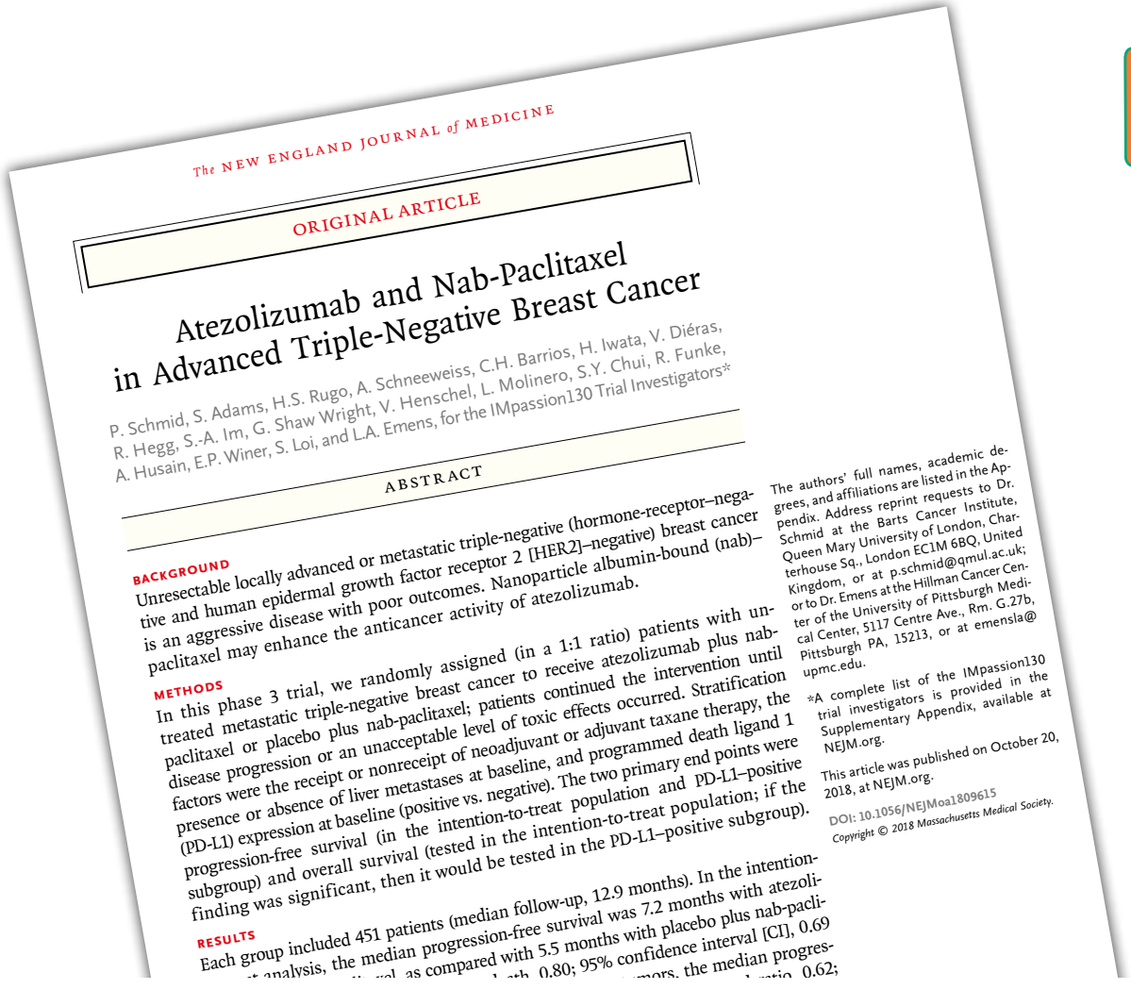
Per la prima volta un farmaco immunoterapico mostra un chiaro beneficio nel tumore al seno e, ancor più importante, questo vantaggio si ottiene nella forma più difficile da trattare, il triplo negativo, che non risponde alla terapia ormonale o ai farmaci anti-HER2. La bella notizia arriva dallo studio multicentrico internazionale di fase 3 **IMPassion130**, presentato a Monaco di Baviera durante il congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO) e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Rischio di progressione o morte ridotto fino quasi al 40%

In questo studio, l'aggiunta dell'inibitore di PD-L1 atezolizumab alla chemioterapia di prima linea con nab-paclitaxel ha ridotto il rischio di progressione o decesso rispetto al solo nab-paclitaxel del 20% nell'intera popolazione analizzata, formata da pazienti con carcinoma mammario triplo negativo metastatico, e del 38% nel sottogruppo con tumore PD-L1 positivo.

«Atezolizumab in combinazione con nab-paclitaxel è il primo trattamento mirato a migliorare la sopravvivenza nel tumore al seno triplo negativo» ha affermato il primo autore dello studio **Peter Schmid**, del St. Bartholomew's Breast Cancer Centre e della Queen Mary University di Londra. «È anche la prima immunoterapia a migliorare gli outcome in questo tumore e il maggior beneficio si è visto nei casi con tumori PD-L1 positivi».

«L'anti-PD-L1 aggiunto alla chemioterapia ha dimostrato di offrire un vantaggio non solo prolungando la durata del controllo della malattia, ma anche riducendo il rischio di morire a causa del tumore, per cui rappresenta un'opzione terapeutica innovativa per il cancro al seno triplo negativo» ha dichiarato a Pharmastar Michelino De Laurentiis, dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer

P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo, A. Schneeweiss, C.H. Barrios, H. Iwata, V. Diéras, R. Hegg, S.-A. Im, G. Shaw Wright, V. Henschel, L. Molinero, S.Y. Chui, R. Funke, A. Husain, E.P. Winer, S. Loi, and L.A. Emens, for the IMpassion130 Trial Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Unresectable locally advanced or metastatic triple-negative (hormone-receptor–negative and human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]–negative) breast cancer is an aggressive disease with poor outcomes. Nanoparticle albumin-bound (nab)–paclitaxel may enhance the anticancer activity of atezolizumab.

METHODS

In this phase 3 trial, we randomly assigned (in a 1:1 ratio) patients with untreated metastatic triple-negative breast cancer to receive atezolizumab plus nab-paclitaxel or placebo plus nab-paclitaxel; patients continued the intervention until disease progression or an unacceptable level of toxic effects occurred. Stratification factors were the receipt or nonreceipt of neoadjuvant or adjuvant taxane therapy, the presence or absence of liver metastases at baseline, and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression at baseline (positive vs. negative). The two primary end points were progression-free survival (in the intention-to-treat population and PD-L1–positive subgroup) and overall survival (tested in the intention-to-treat population; if the finding was significant, then it would be tested in the PD-L1–positive subgroup).

RESULTS

Each group included 451 patients (median follow-up, 12.9 months). In the intention-

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Schmid at the Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, Charterhouse Sq., London EC1M 6BQ, United Kingdom, or at p.schmid@qmul.ac.uk; or to Dr. Emens at the Hillman Cancer Center of the University of Pittsburgh Medical Center, 5117 Centre Ave., Rm. G.27b, Pittsburgh PA, 15213, or at emensla@upmc.edu.

*A complete list of the IMpassion130 trial investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on October 20, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1809615

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

Proprio grazie ai risultati dello studio IMpassion130, la Food and Drug Administration ha appena concesso la priority review, che garantisce un iter regolatorio accelerato, ad atezolizumab in combinazione con nab-paclitaxel come trattamento iniziale per i pazienti con carcinoma mammario triplo negativo metastatico, PD-L1-positivo.

Il tumore al seno triplo negativo

Il carcinoma mammario triplo negativo è uno dei quattro sottotipi di tumore al seno ed è quello più aggressivo; non è il più comune (15-20% dei casi), ma colpisce più frequentemente pazienti in giovane età e pazienti con mutazioni di BRCA. Quando diventa metastatico, la sopravvivenza mediana è di 12-15 mesi.

Il termine "triplo negativo" significa che le cellule tumorali non presentano recettori per gli ormoni (estrogeni e progestinici) e non sovraesprimono il recettore HER2, ragion per cui il tumore non può essere trattato con i farmaci che hanno questi due tipi di bersaglio.

«Per il tumore HER2-positivo possiamo utilizzare i farmaci anti-HER2, come trastuzumab; per quelli con recettori ormonali positivi abbiamo i farmaci anti-ormonali e gli inibitori delle cicline; per il tumore triplo negativo, invece, a parte la chemioterapia fino ad oggi purtroppo non avevamo altri trattamenti specifici per questo sottotipo» ha spiegato ai nostri microfoni **Lucia Del Mastro**, dell'IRCCS AOU San Martino, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, di Genova.

Tuttavia, ha sottolineato la professoressa, «lo studio IMpassion130 è un trial molto importante che cambierà la nostra pratica clinica, in quanto il vantaggio di sopravvivenza che si è osservato nel braccio trattato con atezolizumab più la chemioterapia è clinicamente molto importante».



Prof. Peter Schmid

Cancro al seno triplo negativo, nuove possibilità di cura con la immunoterapia associata alla chemio

GUARDA IL VIDEO

Lo studio IMpassion 130

Lo studio IMpassion 130 è un trial randomizzato, controllato e in doppio cieco che ha coinvolto 902 pazienti con tumore al seno triplo negativo metastatico, non ancora trattati per la malattia metastatica e assegnati in parti uguali a una chemioterapia standard (nab paclitaxel (100 mg/m^2 endovena nei giorni 1, 8 e 15 in un ciclo di 28 giorni) più l'inibitore di PD-L1 atezolizumab (840 mg endovena nei giorni 1, e 15 in un ciclo di 28 giorni) oppure un placebo. Il trattamento è stato somministrato fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità non sopportabili.

I due endpoint principali del trial erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nella popolazione intention-to-treat (ITT) e nei pazienti che avevano un'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali almeno dell'1% (PD-L1-positivi, circa il 40%), e la sopravvivenza globale (OS) in tutti i pazienti e, solo in seconda battuta, nel sottogruppo PD-L1-positivo. Endpoint secondari erano, invece, la percentuale di risposta complessiva (ORR), la durata della risposta e la sicurezza.
Il follow up mediano è risultato di 12,9 mesi.

Miglioramento significativo della PFS con atezolizumab, specie nel sottogruppo PD-L1+

La combinazione atezolizumab più nab-paclitaxel ha migliorato in modo significativo rispetto al solo nab-paclitaxel la PFS nella popolazione ITT e soprattutto nel sottogruppo PD-L1-positivo.

Globalmente, la PFS è risultata di 7,2 mesi con la combinazione di immunoterapia più chemioterapia e 5,5 mesi con la sola chemioterapia (HR 0,80; IC al 95% 0,69-0,92; P = 0,0025), con una percentuale di PFS a 12 mesi rispettivamente del 24% contro 18%.

Il beneficio è apparso maggiore nella popolazione PD-L1-positiva, con una PFS rispettivamente di 7,5 mesi contro 5 mesi (HR 0,62; IC al 95%; P < 0,0001) e una PFS a 12 mesi rispettivamente del 29% contro 16%.

Miglioramento con atezolizumab anche degli endpoint secondari

Al momento dell'analisi dei dati, oltre la metà dei pazienti era ancora in vita, quindi è stata fatta solo una valutazione ad interim dell'OS, che ha comunque evidenziato un miglioramento clinicamente significativo nel braccio trattato con la combinazione.

Nel sottogruppo con tumori PD-L1 positivi, l'OS mediana è risultata, infatti, di 25,0 mesi nel braccio trattato con atezolizumab contro 15,5 mesi nel braccio trattato con la sola chemioterapia standard (HR 0,62; IC al 95% 0,45-0,86).

Nell'intera popolazione, l'OS mediana è stata di 21,3 mesi con la combinazione contro 17,6 mesi con la sola chemioterapia, con un'OS a 2 anni rispettivamente del 54% and 37%, una differenza statisticamente non significativa, probabilmente a causa del breve follow-up (HR 0,84; IC al 95% 0,69-1,02; P = 0,0840).



Prof. Michelino De Laurentiis

Cancro al seno triplo negativo metastatico, atezolizumab più la chemio allontana la progressione

GUARDA IL VIDEO

Anche la percentuale di pazienti che hanno risposto al trattamento (ORR) è stata maggiore con la combinazione rispetto alla sola chemioterapia, sia in tutti i pazienti (56% contro 46%) sia in quelli con tumori PD-L1 positivi (59% contro 43%).

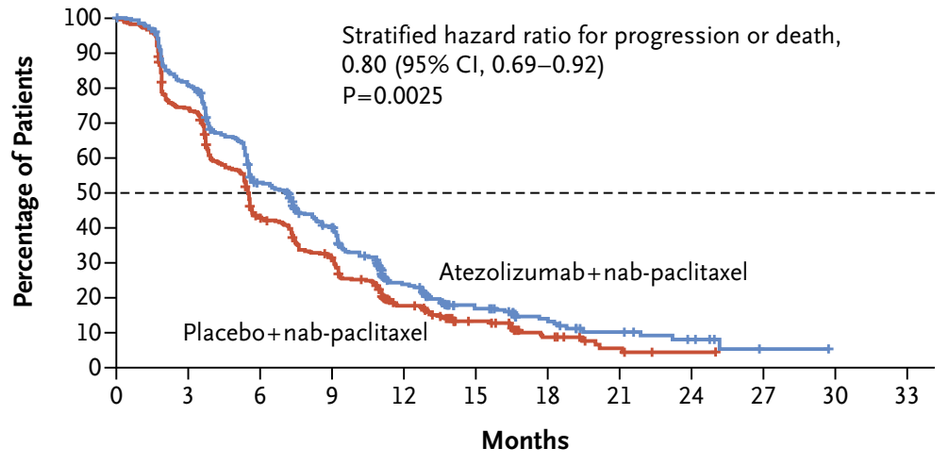
Combinazione atezolizumab più chemioterapia ben tollerata

La combinazione di immunoterapia e chemioterapia è risultata ben tollerata, ha riferito Schmid. La maggior parte degli effetti collaterali è risultata legata alla chemioterapia e ha avuto una frequenza simile nei due gruppi di trattamento, anche se si è osservato un lieve aumento della nausea e della tosse nel gruppo trattato con atezolizumab.

Gli effetti collaterali legati all'immunoterapia sono stati rari, è il più comune è stato l'ipotiroidismo, che si è manifestato nel 17,3% dei pazienti trattati con la combinazione e nel 4,3% di quelli trattati con la sola chemioterapia.

A Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population

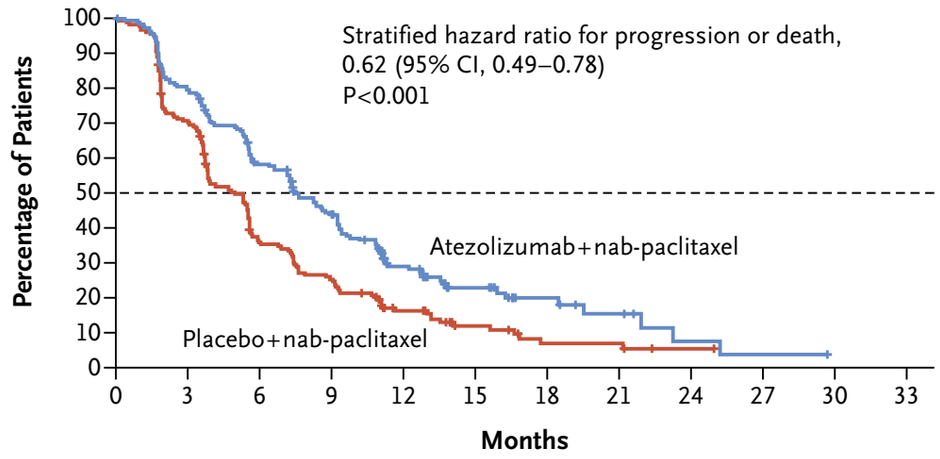
	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI)	1-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI)
		mo	%
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	358/451	7.2 (5.6–7.5)	23.7 (19.6–27.9)
Placebo+Nab-Paclitaxel	378/451	5.5 (5.3–5.6)	17.7 (14.0–21.4)



No. at Risk												
Atezolizumab+ nab-paclitaxel	451	360	226	164	77	34	20	11	6	1	NE	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	451	327	183	130	57	29	13	5	1	NE	NE	NE

B Progression-free Survival in the PD-L1–Positive Subgroup

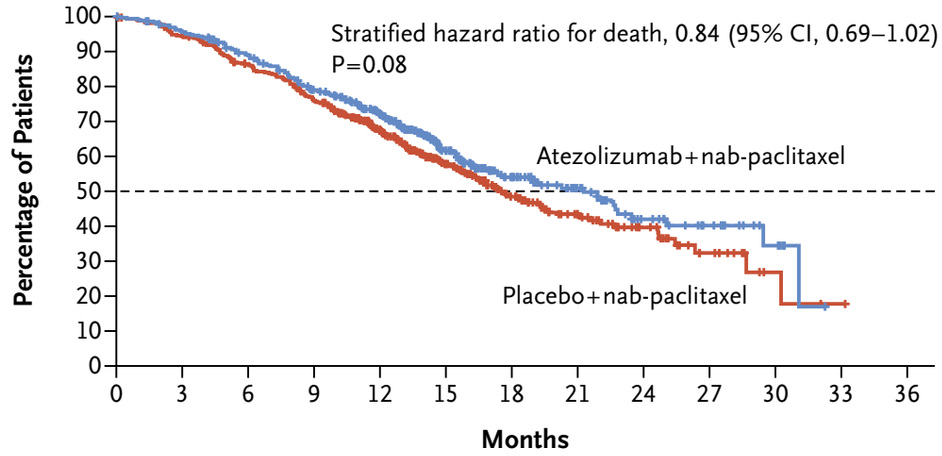
	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI)	1-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI)
		mo	%
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	138/185	7.5 (6.7–9.2)	29.1 (22.2–36.1)
Placebo+Nab-Paclitaxel	157/184	5.0 (3.8–5.6)	16.4 (10.8–22.0)



No. at Risk												
Atezolizumab+ nab-paclitaxel	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE	NE

C Overall Survival in the Intention-to-Treat Population

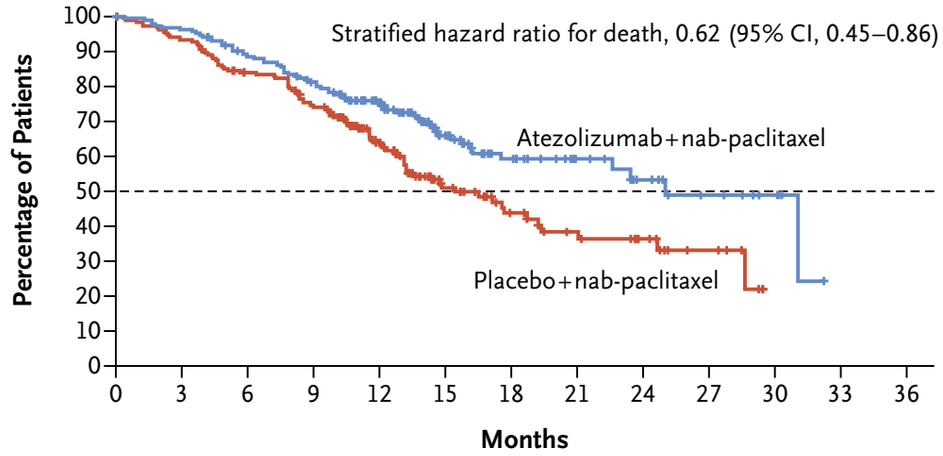
	No. of Events/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI)	2-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI)
		mo	%
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	181/451	21.3 (17.3–23.4)	42.1 (34.3–49.9)
Placebo+Nab-Paclitaxel	208/451	17.6 (15.9–20.0)	39.7 (33.2–46.3)



No. at Risk												
Atezolizumab+ nab-paclitaxel	451	426	389	337	271	146	82	48	26	15	6	NE	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	451	419	375	328	246	145	89	52	27	12	3	1	NE

D Overall Survival in the PD-L1–Positive Subgroup

	No. of Events/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI)	2-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI)
		mo	%
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	64/185	25.0 (22.6–NE)	53.5 (42.3–64.6)
Placebo+Nab-Paclitaxel	88/184	15.5 (13.1–19.4)	36.6 (26.4–46.7)



No. at Risk												
Atezolizumab+ nab-paclitaxel	185	177	160	142	113	61	36	22	15	9	5	NE	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	184	170	147	129	89	44	27	19	13	6	NE	NE	NE

Figure 2 (facing page). Kaplan–Meier Analysis of Progression-free Survival and Overall Survival.

Shown are Kaplan–Meier estimates of progression-free-survival, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, as assessed by the investigators, among patients in the intention-to-treat population (Panel A) and among patients whose tumors were positive for programmed death ligand 1 (PD-L1) expression (≥1% PD-L1 expression on tumor-infiltrating immune cells [PD-L1–positive subgroup]) (Panel B). Also shown are the Kaplan–Meier estimates of overall survival in the intention-to-treat population (Panel C) and the PD-L1–positive subgroup (Panel D). Stratified hazard ratios for disease progression or death (in analyses of progression-free survival) or for death (in analyses of overall survival) are reported along with P values. Tick marks indicate censored data, and the dashed line indicates the median. NE denotes could not be estimated.



GUARDA IL VIDEO

Gli eventi avversi di grado 3/4 più comuni sono stati la neutropenia (8% con atezolizumab più nab-paclitaxel contro 8% con il solo nab-paclitaxel), diminuzione della conta dei neutrofili (rispettivamente 5% contro 3%), neuropatia periferica (6% contro 3%), affaticamento (4% contro 3%) e anemia (3% in entrambi i bracci).

Immunoterapia più chemio nuova opzione per il carcinoma mammario triplo negativo

«L'immunoterapia in aggiunta alla chemioterapia standard ha prolungato la sopravvivenza di circa 10 mesi nei pazienti con tumori che esprimono PD-L1. Questa combinazione dovrebbe diventare una nuova opzione terapeutica per i pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo» ha affermato Schmid.

Su quest'ultimo punto si è registrato accordo unanime tra i vari esperti presenti al congresso, compresi gli opinion leader italiani.

«Finora nel cancro al seno non avevamo visto con l'immunoterapia i risultati pazzeschi ottenuti, invece, nel melanoma o nel tumore ai polmoni; è la prima volta che uno studio di fase 3 dimostra che l'immunoterapia nel carcinoma mammario triplo negativo migliora la sopravvivenza e penso che questo cambierà il modo in cui trattiamo questo sottotipo tumorale» ha detto in conferenza stampa **Nadia Harbeck**, dell'Ospedale delle Donne dell'Università di Monaco di Baviera.

«Anche se nell'insieme il beneficio in termini di PFS è stato relativamente piccolo, intorno ai 3 mesi, quello di OS nel sottogruppo PD-L1 positivo è risultato impressionante, con un guadagno di circa 10 mesi. I dati di IMpassion130, quindi, probabilmente cambieranno il panorama terapeutico per il carcinoma mammario triplo negativo metastatico» ha dichiarato la portavoce dell'ESMO **Marleen Kok**, del Netherlands Cancer Institute di Amsterdam.

«Questi risultati sono di particolare importanza perché costituiscono una dimostrazione molto solida, derivante da uno studio randomizzato e controllato, dell'efficacia dell'aggiunta di un modulatore della risposta immunitaria, come atezolizumab, a una terapia standard per il carcinoma mammario triplo negativo» ha affermato **Luca Gianni**, direttore del Dipartimento di Oncologia Medica del San Raffaele Cancer Center di Milano.

«Naturalmente bisognerà valutare l'effetto sulla sopravvivenza a distanza di tempo: se il vantaggio offerto da atezolizumab sarà confermato nel lungo termine, questo risultato potrà essere definito con buone ragioni un passo da gigante» ha aggiunto l'oncologo italiano.

Qual è la chemio migliore da associare ad atezolizumab?

La Kok ha osservato che non è ancora chiaro quale sia il backbone chemioterapico migliore da aggiungere all'immunoterapia e sono in corso diversi studi nei quali si sta cercando di capirlo, sia nel setting metastatico sia in uno stadio più iniziale della malattia.

«L'Italia, per esempio sta partecipando agli studi IMpassion131 e 132, nei quali si valuta atezolizumab in combinazione rispettivamente con paclitaxel oppure con gemcitabina-carboplatino o capecitabina, con l'obiettivo di affinare la nostra capacità di impattare sulla storia clinica del tumore al seno triplo negativo» ha spiegato De Laurentiis.

«C'è bisogno anche di ulteriori studi per individuare un biomarcatore che permetta di selezione i pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di questa immunoterapia» ha concluso la Kok.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

P. Schmid, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. New Engl J Med. 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1809615
Leggi

Cancro al seno HR+/HER2- avanzato, palbociclib allunga la vita nelle donne già trattate

Il trattamento con la combinazione dell'inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6) palbociclib permette di ottenere un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza globale (OS) nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato con recettori ormonali positivi (HR+) e negativo per il recettore del fattore di crescita epidermico (HER2-), recidivato o progredito durante o dopo un precedente trattamento con la terapia ormonale. Lo dimostrano i risultati dell'analisi finale dello studio multicentrico di fase 3 **PALOMA-3**, presentati al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Monaco di Baviera e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Miglioramento dell'OS di 10 mesi nelle pazienti sensibili alla precedente terapia endocrina

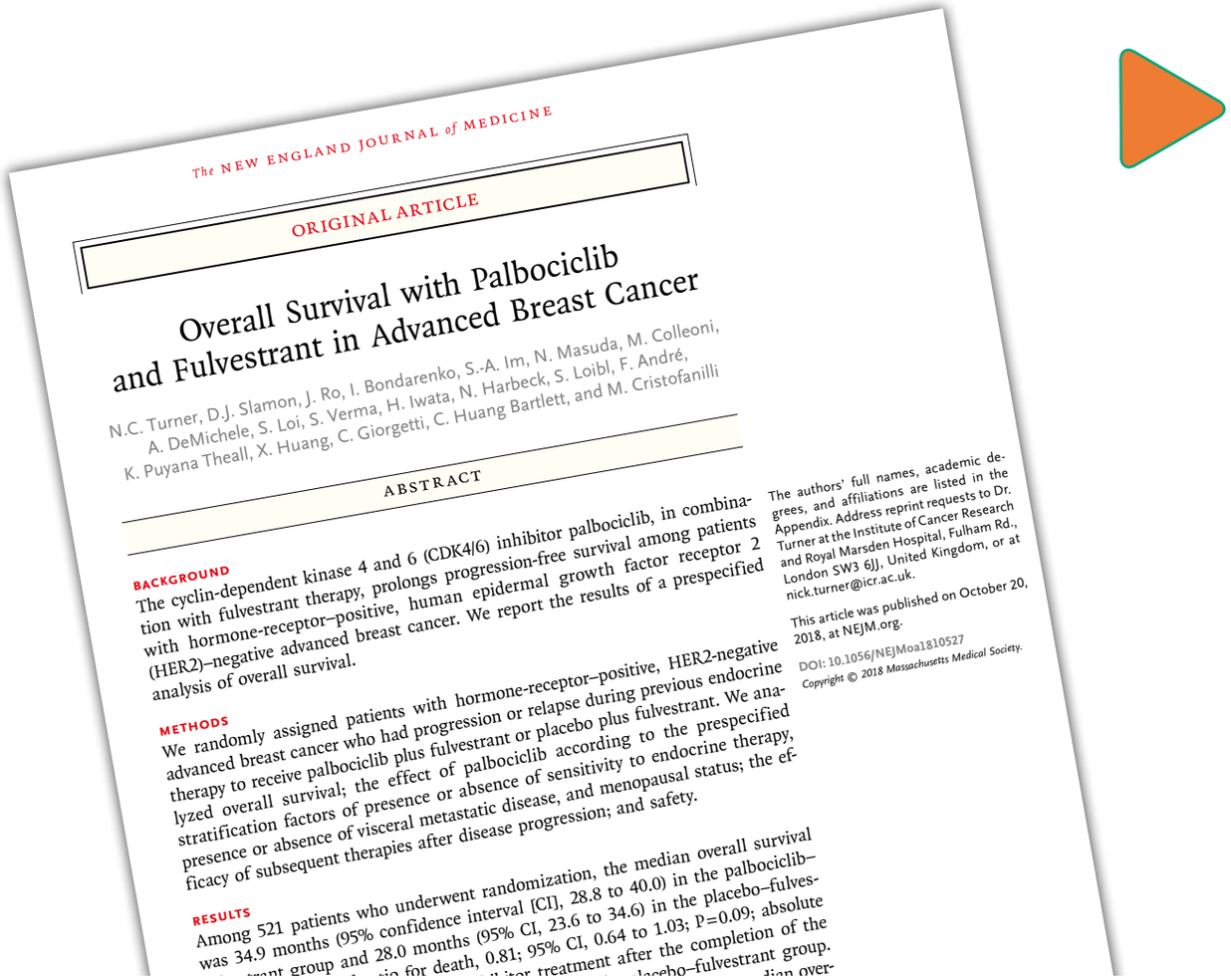
Con la combinazione si è raggiunto un miglioramento dell'OS di 10 mesi, statisticamente significativo, nelle donne che erano risultate sensibili alla precedente terapia endocrina. «È un risultato che non si era mai visto prima, soprattutto in questo gruppo di pazienti» ha detto ai nostri microfoni **Massimo Cristofanilli**, del Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University di Chicago.

Con un follow-up mediano di 44,8 mesi, nella popolazione intent-to-treat (ITT), la combinazione palbociclib/fulvestrant ha migliorato l'OS mediana di 6,9 mesi rispetto a fulvestrant più un placebo, ha detto il professore. L'OS mediana, infatti, è risultata rispettivamente di 34,9 mesi contro 28 mesi (HR 0,81; IC al 95% 0,64-1,03; P = 0,043).

«Questi risultati confermano che la combinazione palbociclib/fulvestrant rappresenta ora uno standard of care nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- già trattate in precedenza» ha dichiarato Cristofanilli.

Lo studio PALOMA-3

La maggior parte delle pazienti con carcinoma mammario HR+ col tempo diventa resistente alle terapie ormonali e l'inibizione delle CDK4/6 è stata identificata come strategia per superare



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer

N.C. Turner, D.J. Slamon, J. Ro, I. Bondarenko, S.-A. Im, N. Masuda, M. Colleoni, A. DeMichele, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, N. Harbeck, S. Loibl, F. André, K. Puyana Theall, X. Huang, C. Giorgetti, C. Huang Bartlett, and M. Cristofanilli

ABSTRACT

BACKGROUND
The cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitor palbociclib, in combination with fulvestrant therapy, prolongs progression-free survival among patients with hormone-receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative advanced breast cancer. We report the results of a prespecified analysis of overall survival.

METHODS
We randomly assigned patients with hormone-receptor–positive, HER2-negative advanced breast cancer who had progression or relapse during previous endocrine therapy to receive palbociclib plus fulvestrant or placebo plus fulvestrant. We analyzed overall survival; the effect of palbociclib according to the prespecified stratification factors of presence or absence of sensitivity to endocrine therapy, presence or absence of visceral metastatic disease, and menopausal status; the efficacy of subsequent therapies after disease progression; and safety.

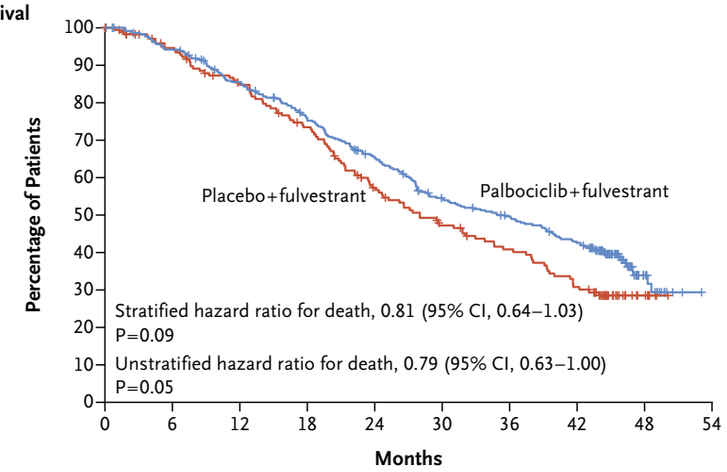
RESULTS
Among 521 patients who underwent randomization, the median overall survival was 34.9 months (95% confidence interval [CI], 28.8 to 40.0) in the palbociclib–

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Turner at the Institute of Cancer Research and Royal Marsden Hospital, Fulham Rd., London SW3 6JJ, United Kingdom, or at nick.turner@icr.ac.uk.

This article was published on October 20, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1810527
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

A Overall Survival



	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI)
		mo
Palbociclib+ Fulvestrant	347	34.9 (28.8–40.0)
Placebo+ Fulvestrant	174	28.0 (23.6–34.6)

No. at Risk

Palbociclib+fulvestrant	347	321	286	247	209	165	148	126	17	—
Placebo+fulvestrant	174	155	135	115	86	68	57	43	7	—

B Subgroup Analyses

Subgroup	No. of Patients (%)	Hazard Ratio for Death (95% CI)	Median Overall Survival (95% CI)		P Value for Interaction
			Palbociclib+ fulvestrant	Placebo+ fulvestrant	
			mo		
All patients					
Stratified analysis	521 (100)	0.81 (0.64–1.03)	34.9 (28.8–40.0)	28.0 (23.6–34.6)	
Unstratified analysis	521 (100)	0.79 (0.63–1.00)	34.9 (28.8–40.0)	28.0 (23.6–34.6)	
Sensitivity to previous hormonal therapy					0.12
Yes	410 (79)	0.72 (0.55–0.94)	39.7 (34.8–45.7)	29.7 (23.8–37.9)	
No	111 (21)	1.14 (0.71–1.84)	20.2 (17.2–26.4)	26.2 (17.5–31.8)	
Site of metastatic disease					0.44
Visceral	311 (60)	0.85 (0.64–1.13)	27.6 (24.4–31.2)	24.7 (20.8–31.8)	
Nonvisceral	210 (40)	0.69 (0.46–1.04)	46.9 (39.3–NE)	35.4 (24.6–NE)	
Menopausal status at study entry					0.25
Postmenopausal	413 (79)	0.73 (0.57–0.95)	34.8 (28.8–40.1)	27.1 (22.8–32.1)	
Premenopausal or perimenopausal	108 (21)	1.07 (0.61–1.86)	38.0 (24.4–NE)	38.0 (22.2–NE)	
Age					0.04
<65 yr	392 (75)	0.91 (0.70–1.20)	31.4 (27.4–39.3)	29.7 (24.0–38.0)	
≥65 yr	129 (25)	0.52 (0.33–0.82)	39.7 (30.7–47.0)	23.8 (20.0–33.8)	
Race or ethnic group					0.38
White	385 (74)	0.78 (0.60–1.01)	31.7 (27.6–38.9)	26.2 (21.4–32.1)	
Asian	105 (20)	1.04 (0.57–1.93)	43.7 (28.8–NE)	41.7 (29.7–NE)	
Black or other	29 (6)	0.47 (0.16–1.32)	37.3 (23.8–NE)	19.7 (4.4–NE)	
Hormone-receptor status					0.70
ER-positive and PR-positive	351 (67)	0.77 (0.57–1.03)	39.3 (32.0–45.7)	31.8 (24.0–39.1)	
ER-positive and PR-negative	142 (27)	0.86 (0.56–1.32)	27.6 (22.0–38.9)	24.3 (17.5–37.5)	
Disease-free interval					0.08
≤24 mo	62 (12)	1.31 (0.71–2.44)	19.9 (15.6–27.6)	20.3 (9.3–42.2)	
>24 mo	292 (56)	0.70 (0.52–0.96)	39.3 (31.7–44.5)	29.5 (22.8–38.1)	
Previous chemotherapy					0.66
Neoadjuvant or adjuvant treatment only	214 (41)	0.81 (0.56–1.17)	36.6 (28.9–42.3)	27.4 (22.2–39.5)	
Treatment for metastatic disease	177 (34)	0.91 (0.63–1.32)	25.6 (21.4–30.1)	26.2 (20.0–37.5)	
None	130 (25)	0.68 (0.41–1.15)	46.2 (36.5–NE)	29.7 (22.8–NE)	
Previous lines of therapy for metastatic disease					0.88
0	114 (22)	0.70 (0.43–1.14)	36.1 (27.6–43.7)	24.7 (19.5–34.6)	
1	225 (43)	0.86 (0.60–1.22)	38.0 (27.7–46.5)	33.8 (23.5–41.4)	
2	131 (25)	0.76 (0.48–1.22)	30.0 (23.0–40.1)	24.3 (20.0–29.7)	
≥3	51 (10)	0.64 (0.29–1.40)	34.8 (26.1–NE)	27.1 (5.3–NE)	
ESR1 mutation status					0.60
Positive	106 (20)	0.69 (0.43–1.12)	35.6 (23.6–42.0)	24.6 (19.7–33.0)	
Negative	289 (55)	0.85 (0.61–1.19)	36.5 (28.0–43.1)	31.8 (22.8–39.1)	
PIK3CA mutation status					0.64
Positive	133 (26)	0.74 (0.48–1.14)	28.6 (25.3–39.3)	22.2 (15.7–29.5)	
Negative	262 (50)	0.84 (0.59–1.18)	38.8 (28.9–44.5)	33.0 (24.3–41.6)	

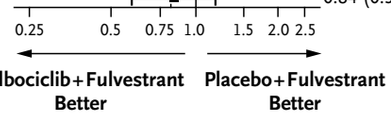


Figure 1 (facing page). Overall Survival in the Overall Population and According to Subgroup.

Panel A shows overall survival in the intention-to-treat population (all the patients who underwent randomization). Tick marks indicate censored data. Panel B shows a subgroup analysis of overall survival. Boxes represent hazard ratios for death, with error bars indicating 95% confidence intervals, in various subgroups according to characteristics of the patients at baseline. The prespecified stratification factors were the presence or absence of sensitivity to previous endocrine therapy, presence or absence of visceral metastatic disease, and menopausal status at trial entry. Race was reported by the patient; 2 patients (<1%) did not report their race on the case-report form. A total of 6% of the patients had estrogen receptor (ER)–negative, progesterone receptor (PR)–positive tumors. A total of 32% of the patients had received an initial diagnosis of metastatic disease or did not have data regarding a date of the initial diagnosis of early-stage disease, so they were not included in the estimation of values for the disease-free interval. Data regarding *ESR1* (encoding estrogen receptor 1) and *PIK3CA* (encoding phosphatidylinositol 3-kinase catalytic alpha polypeptide) were from a subgroup of patients who had samples of circulating tumor DNA that were tested for the mutations; 25% of the patients did not have adequate circulating tumor DNA for testing. NE indicates that the value could not be estimated.

o ritardare la comparsa di resistenza alla terapia ormonale nel carcinoma mammario HR+/HER2- avanzato.

PALOMA-3 è uno studio controllato, randomizzato e in doppio cieco che ha coinvolto 521 pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- avanzato, nelle quali la malattia aveva progredito durante o dopo la terapia endocrina. Le partecipanti sono state assegnate in rapporto 2:1 al trattamento standard con fulvestrant 500 mg più palbociclib 125 mg al giorno ogni 3 settimane o un placebo.

Miglioramento della PFS con palbociclib

Un'analisi precedente dello studio, pubblicata su The Lancet Oncology, ha dimostrato che la combinazione palbociclib/fulvestrant migliora in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al solo fulvestrant: 9,5 mesi contro 4,6 mesi (HR 0,46; IC al 95% 0,36-0,59; P < 0,0001). Questo risultato è stato alla base dell'approvazione concessa nel 2016 prima dalla Food and Drug Administration e poi dalla European Medicines Agency a palbociclib in combinazione con fulvestrant per il trattamento delle donne con carcinoma mammario HR+/HER2- avanzato o metastatico, in progressione dopo la terapia endocrina.

Tuttavia, nel giugno 2018 il produttore di palbociclib (Pfizer) ha reso noto che la combinazione non ha migliorato l'OS (che era un endpoint secondario) nelle pazienti dello studio PALOMA-3 con carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico progredito dopo la terapia endocrina.

Cristofanilli ha spiegato che i risultati di OS della prima analisi riportata non avevano raggiunto la significatività statistica. «Tuttavia, quando abbiamo iniziato ad analizzare i diversi fattori di stratificazione, probabilmente ne abbiamo indentificato una delle ragioni» ha detto l'autore.



Prof. Massimo Cristofanilli

Tumore al seno metastatico HR+/ HER2-, palbociclib aumenta la sopravvivenza

GUARDA IL VIDEO

Sensibilità diverse alla precedente terapia endocrina

«Lo studio non aveva una potenza statistica sufficiente per l'OS. In più, le pazienti non erano omogenee, nel senso che avevano diverse sensibilità alle terapie ormonali, e sebbene il disegno non permettesse il crossover, il 15% del campione è stato poi trattato con un inibitore delle CDK4/6. Anche se avevamo un certo controllo della terapia post-progressione, non avevamo un controllo pieno di quando usare gli inibitori delle CDK4/6 una volta che la malattia progrediva» ha aggiunto Cristofanilli.

Nell'analisi presentata al congresso ESMO, la PFS mediana aggiornata è risultata di 11,2 mesi nel braccio trattato con palbociclib più fulvestrant contro 4,6 mesi nel braccio di controllo (HR 0,50; IC al 95% 0,40–0,62; P < 0,000001).

I risultati sono stati stratificati in base alla sensibilità o meno alla terapia endocrina. Nelle pazienti che si erano dimostrate sensibili alla precedente terapia endocrina, l'OS mediana è ri-

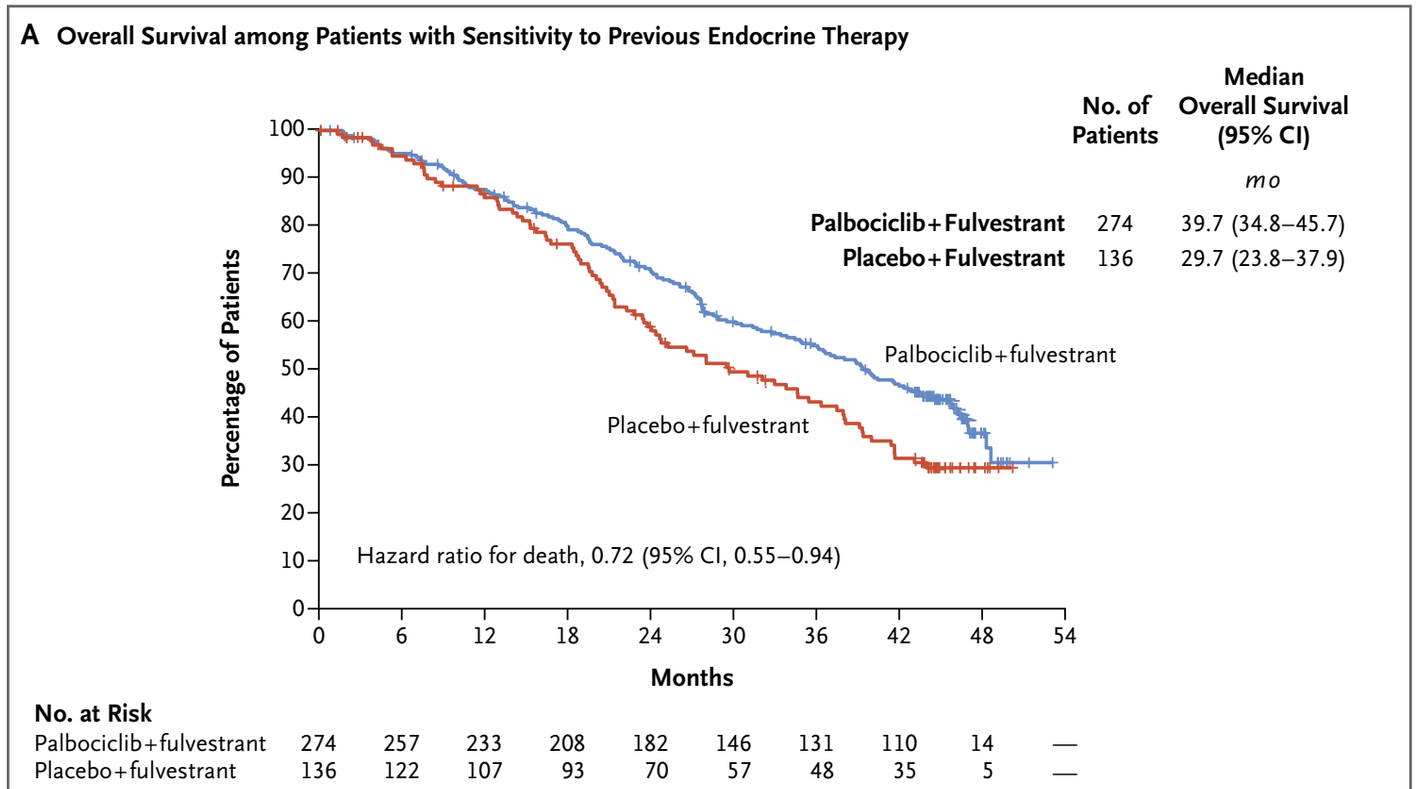


Figure 2. Overall Survival According to Patients' Sensitivity to Previous Endocrine Therapy.
Tick marks indicate censored data.

sultata di 39,7 mesi nel gruppo trattato con palbociclib contro 29,7 mesi nel gruppo di controllo (HR 0,72; IC al 95% 0,55-0,94; P = 0,0081). Nelle pazienti risultate non sensibili alla precedente terapia endocrina, invece, l'OS mediana è risultata rispettivamente pari a 20,2 mesi contro 26,2 mesi (HR 1,14; IC al 95% 0,71-1,84; P = .0,2969).

Beneficio di OS ancora maggiore nelle donne senza malattia viscerale

Inoltre, si è osservato un miglioramento significativo dell'OS mediana, di 11,5 mesi nelle pazienti senza malattia viscerale: 46,9 mesi con palbociclib/fulvestrant contro 35,4 mesi con il solo fulvestrant (HR 0,69; IC al 95% 0,46-1,04).

Il trattamento con fulvestrant non ha interferito né con il tipo di trattamento standard seguito dopo la progressione della malattia né con la sua efficacia.

Infine, prolungando il follow-up non sono emersi nuovi segnali di sicurezza.

Guadagno di OS simile al guadagno di PFS

«È importante sottolineare che questo è il primo studio che dimostra che nell'intera popolazione il guadagno assoluto di sopravvivenza è simile al guadagno assoluto di sopravvivenza libera da progressione. Inoltre, questo prolungamento della sopravvivenza è di grande entità nelle donne in precedenza risultate sensibili alla terapia endocrina» ha detto Cristofanilli.

«Questo è molto importante per le pazienti, in quanto dimostra che il miglioramento della PFS osservato negli studi precedenti può avere un impatto positivo sull'OS, fine ultimo del trattamento, migliorando quindi le possibilità di sopravvivenza a lungo termine nonostante la malattia avanzata» ha aggiunto l'autore.

«Questi dati erano molto attesi, poiché il beneficio clinico ottenibile con gli inibitori della CDK 4/6 si era già dimostrato incontestabile, ma c'era da capire se il vantaggio di PFS si traducesse in vantaggio anche di OS, e questo studio randomizzato di fase 3 mostra per la prima volta un miglioramento dell'OS con un inibitore delle CDK4/6 nel setting metastatico per il cancro al seno HR+/HER2-» ha commentato come portavoce dell'ESMO **Carmen Criscitiello**, dell'Istituto europeo di oncologia di Milano.

Vantaggio di OS da confermare con ulteriori studi

Tuttavia, ha rilevato l'oncologa, «lo studio non aveva una potenza sufficiente per l'OS, quindi i dati andrebbero interpretati con cautela. Sebbene i risultati suggeriscano fortemente che il beneficio di PFS possa tradursi in un beneficio di OS, i prossimi studi sugli inibitori delle CDK4/6 contribuiranno a confermare la stima del beneficio di OS osservato in questo studio».

Sulla stessa linea il commento di un altro esperto dell'ESMO, **Matteo Lambertini**, attualmente all'Institut Jules Bordet di Bruxelles. «La raccolta di dati maturi sull'OS con un follow-up prolungato negli studi randomizzati sulla combinazione di terapia endocrina e inibitori delle CDK4/6 è fondamentale per avere una visione più chiara del vantaggio offerto da questi agenti costosi. I dati limitati di OS che abbiamo avuto finora da questi trial sono ora supportati dai risultati aggiornati dello studio PALOMA-3, che suggeriscono fortemente che questo trattamento dovrebbe diventare ampiamente disponibile per le donne con malattia avanzata HR+/HER2» ha affermato l'oncologo.

Prospettive per il futuro

«Ora servono ulteriori studi per comprendere meglio come ottimizzare la sequenza delle opzioni terapeutiche disponibili in questo setting e identificare le pazienti che possono beneficiare della sola terapia endocrina» ha concluso Lambertini.

Guardando al futuro, Cristofanilli ha affermato che «l'impatto significativo degli inibitori delle CDK4/6 sulla sopravvivenza libera da malattia e globale nella malattia metastatica ci porta ad essere entusiasti delle potenzialità di questa classe di agenti per il trattamento anche del carcinoma mammario in stadio iniziale, nel quale l'obiettivo è migliorare le percentuali di guarigione». Su questo fronte, sono in corso due ampi studi randomizzati – PENELOPE-B e PALLAS – nei quali si sta valutando il trattamento adiuvante con palbociclib in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

N.C. Turner, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. New Engl J Med. 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1810527
Leggi

Carcinoma mammario HER2-positivo, trastuzumab anche per sole 9 settimane in pazienti selezionati

Nelle donne con carcinoma mammario HER2-positivo (HER2+) in stadio iniziale, e con tumore di piccole dimensioni, un ciclo di trattamento adiuvante con trastuzumab per 9 settimane anziché 12 mesi (la durata standard), si è associato una sopravvivenza libera da malattia (DFS) sovrapponibile e un rischio di tossicità cardiaca minore, in un'analisi su un sottogruppo dello studio **Short-HER**, presentata a Monaco di Baviera durante il congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

Un secondo studio, un'analisi dello studio **PERSEPHONE**, ha dimostrato che un ciclo di 6 mesi di terapia adiuvante con trastuzumab è conveniente rispetto ai 12 mesi standard e ha comportato un risparmio medio di 11.300 € per paziente.

Le attuali linee guida raccomandano un anno di terapia con anticorpi anti-HER2 come parte del trattamento adiuvante standard per i pazienti con carcinoma mammario HER2+ in stadio iniziale, sulla base della durata del trattamento valutata negli studi registrativi.

C'è, quindi, molto interesse a valutare se un ciclo più breve di trastuzumab sia in grado di garantire un'efficacia simile rispetto allo standard, in modo da ridurre sia il rischio di effetti collaterali sia il costo della terapia.



Prof. PierFranco Conte

Possono bastare 9 settimane di terapia con trastuzumab nella terapia del tumore al seno HER2 positivo?

GUARDA IL VIDEO

Lo studio Short-HER

Lo studio Short-HER è un trial randomizzato multicentrico tutto italiano che ha coinvolto un totale di 1254 pazienti (di cui una esclusa dopo la randomizzazione) con carcinoma mammario HER2+, arruolate presso 82 centri e assegnate in parti uguali al trattamento con la chemioterapia adiuvante più trastuzumab somministrato per un anno oppure per 9 settimane.

Dopo un follow-up mediano di 6 anni, la terapia abbreviata non si è dimostrata non inferiore a quella di durata standard sul fronte della DFS, ma si è associata a una riduzione della tossicità cardiaca grave.



Nell'analisi presentata ora a Monaco, i ricercatori italiani hanno valutato se ci fossero sottogruppi di pazienti in cui il trattamento breve con trastuzumab potesse, invece, essere non inferiore a quello più lungo.

Sopravvivenza simile e rischio cardiaco inferiore nelle donne a rischio basso/intermedio

Gli autori hanno quindi identificato tre gruppi prognostici:

- pazienti a basso rischio (pT < 2 cm e N0), pari al 37,5% del campione;
- pazienti a rischio intermedio (pT < 2 cm e N qualsiasi), pari al 51,9%;
- pazienti ad alto rischio (pT > 2 cm e N4+), pari al 10,5%.

Nel sottogruppo con un rischio di recidiva basso/intermedio (l'89%), le donne trattate per 9 settimane con trastuzumab hanno mostrato una DFS a 5 anni simile a quelle trattate per 12 mesi (88% contro 89%; HR 1,02), ma con un rischio di eventi cardiaci quasi tre volte inferiore (4,5% contro 12,8%; RR 2,88).

«Lo studio era sottodimensionato a causa delle difficoltà che abbiamo incontrato nel reclutare pazienti in un tempo ragionevole; perciò, sulla base di questi risultati non si può parlare di non inferiorità del trattamento con trastuzumab per sole 9 settimane», ha detto l'autore principale, **Pierfranco Conte** dell'Istituto Oncologico Veneto di Padova. «Sulla base dei nostri dati, trastuzumab somministrato per un anno rimane lo standard per le donne con carcinoma mammario HER2+ in stadio iniziale».

Tuttavia, il professore ha sottolineato che i dati sono rassicuranti, nel senso che «si può interrompere trastuzumab prima dei 12 mesi standard in quelle pazienti, circa il 20%, che sviluppano un evento cardiaco durante il trattamento, senza comprometterne l'efficacia. In queste donne spesso ci si sforza di continuare comunque trastuzumab associando dei farmaci cardioprotettori,

ma a mio avviso, sulla base dei nostri risultati, in questi casi si può tranquillamente sospendere il trattamento sapendo di non perdere l'effetto protettivo del farmaco. Dunque, si può prendere in considerazione una terapia di durata inferiore nelle donne a rischio di tossicità cardiaca e in quelle con un rischio basso o intermedio di recidiva del cancro al seno».

Un trattamento più breve, ha suggerito, infine, l'oncologo, potrebbe anche facilitarne l'accesso alle pazienti che non possono permettersi un ciclo più lungo.



Comunque un'opportunità per chi non riesce a terminare l'anno di trastuzumab

Commentando lo studio per l'ESMO, **Nadia Harbeck** dell'Università di Monaco, ha dichiarato che «i risultati di questa analisi hanno dimostrato che le pazienti con un carico tumorale elevato traggono sicuramente vantaggio dalla terapia prolungata con trastuzumab».

«Anche se si tratta di un'analisi esplorativa di uno studio che ha dato un risultato negativo, e quindi non possiede i requisiti per modificare la pratica clinica, questi risultati possono comunque avere un impatto sul processo decisionale. E penso che influenzeranno medici e pazienti, nel senso che le donne che non riescono a completare i 12 mesi di trastuzumab, se hanno un basso carico tumorale possono stare sicure di non aver perso in efficacia», ha aggiunto l'esperta.

Un'analisi costo/beneficio dello studio PERSEPHONE

Un secondo studio presentato a Monaco ha dimostrato che 6 mesi di terapia adiuvante con trastuzumab hanno consentito un risparmio di € 11.300 per paziente rispetto alla terapia di 12 mesi, senza incidere sulla qualità della vita.

In questo lavoro, i ricercatori hanno analizzato i dati di **PERSEPHONE**, un ampio trial randomizzato di fase 3 nel quale si sono confrontati 6 mesi di terapia con trastuzumab contro 12 mesi in pazienti con carcinoma mammario iniziale HER2+. Lo studio, il più ampio finora condotto su questo tema, su scala internazionale, ha dimostrato una non inferiorità del trattamento più breve.

Nell'analisi riportata ora al congresso ESMO, gli autori hanno stimato l'efficacia in termini di costi dell'assistenza sanitaria e sociale in pazienti trattate per 6 mesi oppure 12 mesi nell'arco di 2 anni di follow-up.



Risparmio significativo con la terapia a 6 mesi

I costi medi per una singola paziente trattata con trastuzumab per 6 mesi sono risultati di 2538,64 £, con un risparmio medio di 9793,25 £ rispetto costo medio totale del trattamento per 12 mesi, pari a 12.333,83 £. La stragrande maggioranza del risparmio consentito dal trattamento di durata dimezzata è risultata imputabile ai costi minori del farmaco e della sua somministrazione, mentre il resto alle valutazioni cardiologiche e ai costi della terapia cardiologica, oltre che ai giorni di degenza.

Gli anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità di vita (QALY) medi sono risultati pari a 1,146 per una paziente trattata per 6 mesi e 1,128 per una paziente trattata per 12 mesi, con una differenza media di QALY di 0,018. Il trattamento per 6 mesi ha ottenuto, quindi, i risultati migliori, con una probabilità del 100% di essere conveniente.

«La terapia adiuvante per 6 mesi con trastuzumab e la chemioterapia è risultata economica rispetto a quella per 12 mesi, che attualmente rappresenta lo standard di cura», ha affermato l'autrice principale dell'analisi, **Claire Hulme**, dell'Università di Leeds, nel Regno Unito.

«Questi dati, assieme ai risultati di efficacia che dimostrano la non inferiorità, rappresentano i primi passi verso una riduzione sicura del trattamento [con trastuzumab, ndr] per molte donne con carcinoma mammario HER2+ e rappresentano per chi eroga servizi sanitari un'opportunità per ottenere un risparmio significativo di spesa» ha aggiunto la professoressa.

Contributo importante per migliorare l'accesso al trattamento

«Aver dimostrato che è stato più economico trattare con trastuzumab per 6 mesi anziché i "canonici" 12 è un contributo importante per migliorare globalmente l'accesso al trattamento» ha commentato Nadia Harbeck.

Tuttavia, ha sottolineato l'esperta, «l'analisi dei sottogruppi dello studio PERSEPHONE non ha potuto escludere che i 12 mesi di trastuzumab possano offrire un beneficio in sottogruppi clinicamente rilevanti, per cui un anno di trattamento rimane la durata standard. E ora abbiamo anche i biosimilari, che potrebbero anch'essi aiutare a migliorare l'accesso alle cure nei Paesi in cui non esiste un accesso universalistico».

In prospettiva, ha proseguito l'oncologa, «non dovremmo fare questi studi assumendo che un risultato vada bene per tutta la popolazione, ma dovremmo prendere in considerazione le risposte individuali delle pazienti alla terapia neoadiuvante anti-HER2 e chiederci se quelle che rispondono in modo sufficiente possano evitare ulteriori terapie».

Infine, ha osservato la Harbeck, studi recenti hanno anche dimostrato che le pazienti ad alto rischio beneficiano del trattamento con due anticorpi HER-2, come trastuzumab e pertuzumab, anziché uno solo.

Davide Cavaleri

Bibliografia

P. Conte, et al. 9 weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab for HER2+ early breast cancer: subgroup analysis of the ShortHER trial allows to identify patients for whom a shorter trastuzumab administration may have a favourable risk/benefit ratio. ESMO 2018; abstract 191PD_PR.
Leggi

C. Hulme, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (M) of adjuvant trastuzumab in patients (PTS) with HER2 positive early breast cancer (EBC): cost effectiveness analysis results. ESMO 2018; abstract LBA12_PR.
Leggi



Cancro al seno avanzato con PIK3CA mutato, alpelisib ritarda la progressione

L'aggiunta di alpelisib al farmaco ormonale fulvestrant prolunga in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS), quasi raddoppiandola, in pazienti affette da carcinoma mammario avanzato con recettori ormonali positivi (HR+) e negativo per il recettore HER2 (HER2-), con mutazioni di PIK3CA. Lo dimostrano i risultati dello studio di fase 3 **SOLAR-1**, presentati a Monaco di Baviera, al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

Alpelisib, un inibitore selettivo dell'isoforma alfa dell'enzima fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3K), è risultato anche ben tollerato.

«Alpelisib è il primo farmaco a mostrare un beneficio in un sottogruppo genomico di pazienti con carcinoma mammario» ha affermato in una nota il primo autore dello studio, **Fabrice André**, l'Institut Gustave Roussy di Villejuif (Parigi). «Avevamo farmaci mirati contro HER2... ma, fino ad ora, l'uso della genomica tumorale non era realmente entrato nella pratica del trattamento del cancro al seno» ha aggiunto il professore.

«Di conseguenza, questi risultati avranno un impatto molto importante sulla pratica, perché per poter utilizzare alpelisib in modo ottimale si dovranno implementare i test genomici sul tumore al seno» ha sottolineato, quindi, l'oncologo.

I presupposti dello studio

Come trattamento di prima linea per il carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- si utilizza la terapia endocrina con l'aggiunta o meno di un inibitore delle chinasi ciclina dipendenti 4 e 6 (CDK4/6). Tuttavia, solo poco più di un terzo dei pazienti (il 39%) non è in progressione a 2,2 anni dall'inizio di una terapia ormonale più un inibitore delle CDK4/6.

I risultati dello studio potrebbero interessare una quota significativa di pazienti. Infatti, circa il 70% dei tumori al seno diagnosticati è HR+/HER2-. André ha spiegato che, di questi, circa il 40% presenta mutazioni attivanti di PIK3CA, il gene che codifica l'isoforma alfa (una delle quattro) della subunità catalitica della PIK3, e che tali mutazioni possono portare a un'iperattivazione del pathway della PIK3, a sua volta implicata nella trasformazione delle cellule normali in cancerose, nella progressione del tumore e nella resistenza alla terapia endocrina.

«C'è dunque un forte razionale per l'inibizione dell'isoforma alfa della PIK3 nei pazienti che presentano mutazioni attivanti di PIK3CA» ha sottolineato l'autore.

Lo studio SOLAR-1

Nello studio randomizzato di fase 3 SOLAR-1, André e colleghi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di alpelisib più fulvestrant per il trattamento di uomini o donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-, che avevano già fatto una precedente linea di terapia endocrina.

I ricercatori hanno assegnato i partecipanti in parti uguali al trattamento con fulvestrant (500 mg ogni 28 giorni, più il giorno 15 del primo ciclo) più alpelisib 300 mg al giorno o un placebo.

L'endpoint primario era la PFS valutata dagli sperimentatori tra i pazienti con PIK3CA mutato; tuttavia, è stata valutata la PFS anche nella coorte dei pazienti con PIK3CA non mutato, come

prova di concetto. Inoltre, sono stati analizzati la sicurezza nell'intera popolazione studiata, la risposta del tumore e la PFS in alcuni sottogruppi prognostici chiave.

Lo studio ha coinvolto 572 pazienti, 341 dei quali con PIK3CA mutato, e il follow-up mediano è stato di 20 mesi.

Sopravvivenza senza progressione quasi raddoppiata

Nel sottogruppo di pazienti con PIK3CA mutato, i pazienti assegnati al trattamento con alpelisib più fulvestrant hanno raggiunto una PFS mediana significativamente più lunga rispetto a quelli trattati con il solo fulvestrant:11 mesi contro 5,7 mesi, con una riduzione del 35% del rischio di progressione del tumore o di decesso a favore di alpelisib (HR 0,65 IC 95% 0,5-0,85; P = 0,00065).

Tra i pazienti con PIK3CA mutato, il beneficio di PFS offerto da alpelisib si è riscontrato in tutti i sottogruppi analizzati, compresi quelli dei pazienti con metastasi epatiche/polmonari, con metastasi ossee, che avevano già fatto un precedente trattamento con inibitori delle CDK4/6, che avevano fatto una chemioterapia neoadiuvante o adiuvante, e indipendentemente dal sottotipo di mutazione di PIK3CA.

Sempre nella coorte con PIK3CA mutato, nei pazienti con malattia misurabile i tassi di risposta complessiva sono risultati del 36% nel braccio trattato con alpelisib contro 16% nel braccio di controllo (P = 0,0002).

Invece, non si è raggiunto l'endpoint secondario di miglioramento della PFS mediana nei pazienti senza PIK3CA mutato trattati con alpelisib (7,4 mesi contro 5,6 mesi; HR 0,85; IC al 95% 0,58-1,25).

Profilo di sicurezza e tollerabilità in linea con le previsioni

Il profilo di sicurezza è risultato in linea con quanto atteso e la maggior parte degli eventi avversi è stata di grado 1/2, ha riferito Andrè. Gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequenti sono stati l'iperglicemia (64% con alpelisib più fulvestrant contro 10% con il solo fulvestrant), diarrea (rispettivamente 58% contro 16%), nausea (45% contro 22%), diminuzione dell'appetito (36% contro 10%) e rash (36% contro 6%).

Nel braccio trattato con alpelisib si è osservata anche un'incidenza molto superiore di iperglicemia di grado 3 o 4 (37% contro < 1%) e rash (10% contro < 1%).

L'iperglicemia e il rash, ha detto l'autore, sono stati gestiti modificando la dose e con trattamenti concomitanti specificati dal protocollo.

Inoltre, i pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi sono stati il 5% nel braccio assegnato al trattamento sperimentale contro l'1% nel braccio di controllo.

Follow-up da proseguire

«Alpelisib è il primo inibitore della PI3K a dare risultati statisticamente significativi nel carcinoma mammario ed è una potenziale nuova opzione terapeutica per i pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- con mutazioni di PI3KCA, progredito dopo una precedente terapia endocrina associata o meno a inibitori delle CDK4/6» ha affermato l'oncologo.

«Il follow-up è breve, quindi non possiamo dire se vi sia un beneficio di sopravvivenza a lungo termine, ma alpelisib ha aumentato la sopravvivenza libera da progressione e si spera che questo si tradurrà in un miglioramento dell'outcome».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

André F, Ciruelos EM, Rubovszky G, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the phase 3 SOLAR-1 trial. ESMO 2018; abstract LBA3.
Leggi

Carcinoma mammario iniziale, una paziente in premenopausa su sei non aderisce in modo adeguato alla terapia ormonale

Nelle donne in premenopausa trattate per un carcinoma mammario in stadio iniziale, quasi una su sei, dopo un anno non aderisce adeguatamente alla terapia ormonale adiuvante con tamoxifene, potenzialmente esponendosi a un aumento del rischio di recidiva e una riduzione della sopravvivenza. È quanto emerge da un'analisi di un ampio studio prospettico longitudinale francese, lo studio CANTO, presentata a Monaco di Baviera durante il congresso della **European** Society for Medical Oncology (ESMO).

A tutte le pazienti con carcinoma mammario positivo per i recettori ormonali si raccomanda di seguire una terapia ormonale per un periodo da 5 a 10 anni, ma vari studi hanno dimostrato che molte interrompono il trattamento.

Aderenza più bassa del previsto

«Questo aspetto è importante perché la mancata aderenza alla terapia ormonale può essere associata a un rischio più alto di mortalità e a tempi più brevi di comparsa di una recidiva del tumore al seno», ha commentato l'autrice, **Barbara Pistilli**, dell'Institut Gustave Roussy di Villejuif, in Francia. «Sono rimasta sorpresa dall'alta percentuale di mancata aderenza, decisamente più elevata di quanto riportato in precedenza. Queste pazienti dovrebbero essere incoraggiate a discutere del trattamento e degli eventuali effetti collaterali con il loro medico, per ottenere un adeguato supporto alla terapia».



Dott.ssa Carmen Criscitiello

Cancro al seno iniziale, aderenza insufficiente alla terapia ormonale nelle donne in pre-menopausa

GUARDA IL VIDEO

«Questo studio mette in evidenza una problematica reale perché la mancata evidenza al trattamento prescritto può tradursi in una mancanza di efficacia della terapia e in un aumento delle recidive, quindi è essenziale stimolare gli oncologi a fare un colloquio approfondito con le pazienti, che devono essere informate dei rischi a cui vanno incontro se non assumono adeguatamente il trattamento loro prescritto» ha ribadito ai nostri microfoni **Carmen Criscitiello**, dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano

Analisi su un sottogruppo dello studio CANTO

Lo studio francese presentato è il primo a valutare l'aderenza al trattamento attraverso la misurazione dei livelli sierici di tamoxifene, anziché chiedendo semplicemente alle pazienti se seguono la terapia. L'analisi ha coinvolto pazienti con diagnosi recente di carcinoma mammario precoce (stadio I-III) facenti parte della coorte CANTO, un trial multicentrico longitudinale in cui si valuta l'impatto a lungo termine degli effetti collaterali dei trattamenti per il carcinoma mammario in circa 12.000 partecipanti.

I ricercatori si sono concentrati sul sottogruppo di 1799 donne in premenopausa (il 16%) alle quali era stata prescritta una terapia ormonale adiuvante, valutando la loro aderenza al tamoxifene tramite la misurazione dei livelli sierici dopo uno, 3 e 5 anni e confrontandola con l'aderenza riferita dalle pazienti.

Inoltre, si sono valutate le caratteristiche cliniche e sociali in grado di influire sull'aderenza alla terapia endocrina, allo scopo di identificare le donne più a rischio di non assumere la terapia endocrina come raccomandato.

Le pazienti sono state considerate non aderenti se i livelli sierici di tamoxifene erano ≤ 15 ng/ml, scarsamente aderenti se erano compresi tra 15 e 60 ng/ml e aderenti se erano > 60 ng/ml.

Aderenza inadeguata in una donna su sei

I risultati hanno mostrato che, dopo un anno, quasi una donna su sei (il 16,0%) non aderiva in modo adeguato alla terapia. Poco più di una su 10 (il 10,7%) era non aderente e presentava livelli di tamoxifene non rilevabili e il 5,3% era scarsamente aderente, con livelli di farmaco al di sotto della concentrazione allo stato stazionario prevista dopo 3 mesi di trattamento.

L'analisi delle autovalutazioni delle pazienti ha evidenziato che almeno il 50% delle donne con livelli di farmaco bassi o non rilevabili non aveva dichiarato di non assumere la terapia come prescritto.

«Dovremmo prenderci del tempo per capire se le pazienti hanno effetti collaterali che possono influenzarne la compliance al trattamento e incoraggiarle a parlarne apertamente, in modo da discutere insieme delle opzioni che potrebbero essere loro di aiuto», ha commentato Pistilli. «Per noi è fondamentale capire il prima possibile quali sono le pazienti più a rischio di non seguire la terapia e fornire loro interventi mirati per migliorare l'efficacia e l'autogestione degli effetti collaterali».

Un problema sottostimato e sottovalutato

«Il fatto che il 16% delle pazienti non segua in modo adeguato la terapia a mio avviso, suggerisce la necessità di adottare strategie per aumentare l'aderenza» ha dichiarato **Giuseppe Curigliano**, dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, commentando lo studio. «La scarsa aderenza al trattamento ormonale adiuvante è un problema sottovalutato e sottostimato e mette le pazienti a rischio di un ottenere un beneficio clinico insufficiente dal trattamento. Tenendo conto del fatto che in tutto il mondo molte donne in premenopausa ad alto rischio stanno assumendo inibitori dell'aromatasi in aggiunta alla soppressione ovarica, due trattamenti che comportano più effetti collaterali del tamoxifene, stiamo probabilmente sottostimando la percentuale di non aderenza nella vita reale».

«C'è bisogno anche di identificare i fattori associati alla scarsa aderenza» ha suggerito l'esperto, ricordando che le convinzioni dei pazienti sul cancro e sul trattamento al quale sono sottoposti hanno dimostrato di essere fattori predittivi di aderenza, e che il timore di una recidiva la favorisce.

Indagare meglio sui motivi della scarsa aderenza

«Questo studio ci dice che dobbiamo essere più attenti nei confronti delle nostre pazienti. Dobbiamo realmente accertarci che capiscano l'importante del trattamento e lo assumano in maniera adeguata. Inoltre, è importante capire quali sono i motivi per cui le pazienti non aderiscono correttamente alla terapia loro prescritta ed è importante cercare di supportarle con consigli, suggerimenti e strumenti che permettano in qualche modo di migliorare la tollerabilità, per esempio indurle ad avere uno stile di vita sano e fare attività fisica regolare» ha aggiunto Criscitiello.

«C'è anche da dire che qui a Monaco sono state presentate le analisi effettuate dopo un anno di trattamento, ma prossimamente saranno presentati i dati a 3 e 5 anni. Bisognerà vedere, quindi, che cosa ci diranno i risultati più a lungo termine» ha concluso l'oncologa.

Davide Cavaleri

Bibliografia

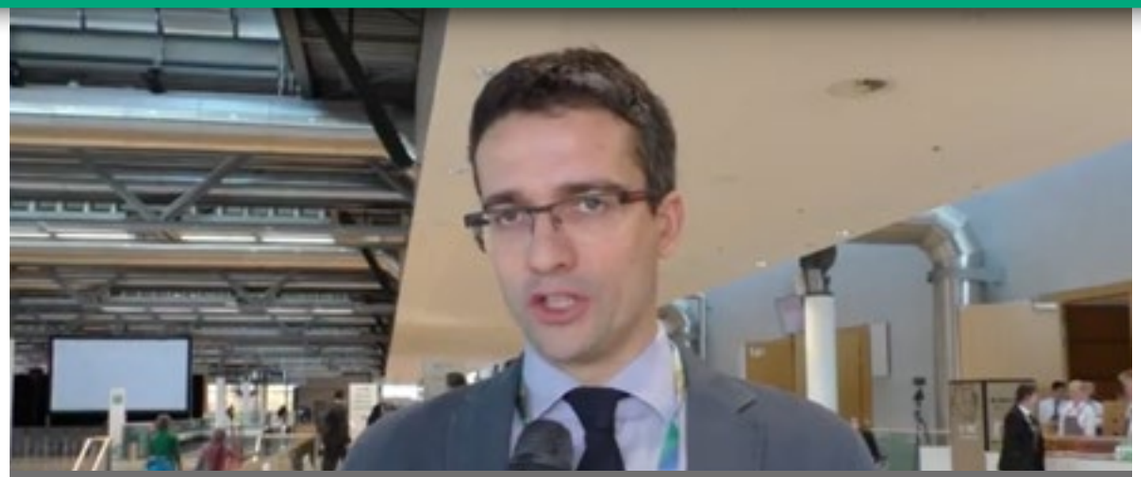
B. Pistilli, et al. Serum assessment of non-adherence to adjuvant endocrine therapy (ET) among premenopausal patients in the prospective multicenter CANTO cohort. ESMO 2018; abstract 1850_PR.
Leggi



Cancro al seno iniziale HR+, acido zoledronico migliora la sopravvivenza senza malattia nelle donne in pre-menopausa

Il trattamento adiuvante con un farmaco per l'osteoporosi, l'acido zoledronico, più la terapia ormonale con l'inibitore dell'aromatasi letrozolo, aumenta in modo significativo la sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto al tamoxifene nelle donne in pre-menopausa che hanno un carcinoma mammario in stadio iniziale, con recettori ormonali (degli estrogeni e del progesterone) positivi (HR+).

A dimostrarlo sono i risultati di uno studio tutto italiano di fase 3, lo studio **HOBOE-2**, appena presentato a Monaco di Baviera al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).



Dott. Matteo Lambertini

Cancro al seno HR+, acido zoledronico riduce il rischio di recidiva nelle donne in pre-menopausa

GUARDA IL VIDEO

Primo studio a testare bisfosfonato più inibitore dell'aromatasi nelle donne in pre-menopausa

Lo studio HOBOE-2 è il primo a valutare questa specifica combinazione di farmaci nel carcinoma mammario pre-menopausale e i suoi risultati vanno ad aggiungersi a osservazioni precedenti sul trattamento con acido zoledronico e anastrozolo in donne in pre-menopausa sottoposte a soppressione ovarica.

«Inizialmente, lo studio era stato disegnato per valutare come endpoint primario l'effetto dell'acido zoledronico sull'osso; nel frattempo però, alcuni studi hanno dimostrato che questo bisfosfonato associato alla terapia ormonale era in grado di ridurre le recidive e la mortalità legata al tumore nelle pazienti con carcinoma mammario HR+ in post-menopausa» ha spiegato ai nostri microfoni **Matteo Lambertini**, attualmente all'Institut Jules Bordet di Bruxelles.

«Dal momento che il beneficio dell'acido zoledronico su questo fronte nelle donne in pre-menopausa non era così chiaro, gli autori hanno modificato il protocollo, in modo da valutare l'effetto del bisfosfonato sulla sopravvivenza libera da malattia anche in questa popolazione di pazienti» ha aggiunto l'oncologo.

L'acido zoledronico è un bisfosfonato che riduce il turnover osseo ed è attualmente indicato per il trattamento e la prevenzio-

ne dell'osteoporosi e il trattamento delle metastasi ossee nei pazienti oncologici. A differenza del tamoxifene, che blocca il legame dell'estradiolo al recettore degli estrogeni, il letrozolo è un inibitore dell'aromatasi che riduce drasticamente i livelli di estradiolo, ma finora non era stato mai testato nelle donne con carcinoma mammario in pre-menopausa.

Il disegno dello studio

Lo studio HOBOE-2, coordinato da **Francesco Perrone**, dell'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale" di Napoli, ha coinvolto 1065 pazienti alle quali era stato diagnosticato un carcinoma mammario HR+ in stadio inziale e che avevano avuto l'ultima mestruazione entro un anno dalla randomizzazione.



Le partecipanti sono state sottoposte a soppressione ovarica con triptorelina (un agonista dell'ormone di rilascio della gonadotropina) alla dose di 3,75 mg ogni 4 settimane per 5 anni fino all'età di 55 anni per sopprimere la funzione ovarica e quasi i due terzi (il 63%) avevano fatto la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante prima o dopo l'intervento e prima della randomizzazione.

Inoltre, sono state assegnate in rapporto 1:1:1 al trattamento con tamoxifene (20 mg/die) oppure letrozolo (2,5 mg/die) o la combinazione di acido zoledronico (4 mg ev ogni 6 mesi) più letrozolo (2,5 mg/die) per 5 anni.

L'endpoint primario era la DFS (sopravvivenza senza recidive locoregionali o a distanza, secondi tumori invasivi al seno o in altra sede e decesso non dovuto al cancro al seno) a 5 anni, nella popolazione intention-to-treat.

Lo studio è stato sospeso all'inizio di maggio 2018, dopo un follow-up mediano di 65 mesi, quando il comitato di monitoraggio indipendente ha raccomandato di fare l'analisi finale dei dati, indipendentemente dal numero di eventi.

Rischio di recidiva e morte quasi dimezzato con acido zoledronico più letrozolo rispetto al tamoxifene

«I risultati sono molto interessanti. Il braccio trattato con il bisfosfonato più l'inibitore dell'aromatasi, in aggiunta alla soppressione ovarica, è quello che ha ottenuto il maggior beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia» ha detto Lambertini.

Infatti, ci sono stati 32 casi di recidive o di secondi tumori mammari o non mammari o decessi nelle pazienti trattate con acido zoledronico più letrozolo, 58 eventi in quelle trattate con tamoxifene e 44 eventi in quelle trattate con il solo letrozolo. La probabilità di DFS a 5 anni è risultata rispettivamente del 93%, 85% e 93% (P = 0,008).



La DFS è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con acido zoledronico più letrozolo rispetto a quello trattato con tamoxifene, con un vantaggio assoluto dell'8% nella DFS a 5 anni. Le pazienti trattate con la combinazione del bisfosfonato più l'inibitore dell'aromatasi hanno ottenuto una riduzione quasi del 50%del rischio di recidiva del tumore al seno o decesso non dovuto al tumore rispetto alle pazienti trattate con tamoxifene (HR 0,52; IC al 95% 0,34-0,80; P = 0,003).

Il miglioramento della DFS con la combinazione di acido zoledronico e letrozolo rispetto al tamoxifene è stato riscontrato in tutti i sottogruppi di pazienti, tranne il piccolo sottogruppo di donne con tumori che sovraesprimevano il recettore HER2, nel quale tamoxifene ha mostrato di offrire maggiori benefici (P = 0,002).

Le analisi, invece, non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nella DFS fra il gruppo trattato con il solo letrozolo e quello trattato con tamoxifene (HR 0,72; IC al 95% 0,48-1,07; P = 0,06) e il gruppo trattato con la combinazione e quello trattato con il solo letrozolo (HR 0,70; IC al 95% 0,44-1,12; P = 0,22).



La combinazione aggiunge tossicità

Come previsto, gli effetti collaterali sono stati più frequenti nelle pazienti trattate con la combinazione dei due farmaci. Gli effetti avversi di grado 3-4 hanno avuto un'incidenza del 9% nel braccio trattato con acido zoledronico più letrozolo, 4% nel braccio trattato con tamoxifene e 7% nel braccio trattato con il solo letrozolo.

Fra le donne trattate con la combinazione, quasi una su cinque - il 17% - ha interrotto il trattamento prima dei 5 anni a causa di tossicità o altri motivi che l'hanno indotta a rifiutarlo contro il 7% di quelle trattate con il tamoxifene e il 7% di quelle trattate con il solo letrozolo. Tra gli effetti collaterali più temuti associati ai farmaci in studio, ci sono stati quattro casi di osteonecrosi della mascella nel braccio trattato con i due farmaci combinati.

Possibile miglioramento della prognosi associando acido-zoledronico e letrozolo

«HOBOE-2 offre una solida base all'ipotesi che il trattamento combinato con un inibitore dell'aromatasi e un bisfosfonato più triptorelina possa migliorare la prognosi delle pazienti in pre-menopausa con carcinoma mammario HR-positivo» ha dichiarato Perrone.

«Abbiamo dimostrato in precedenza che, in combinazione con triptorelina, il letrozolo sopprime i livelli di estradiolo molto più del tamoxifene nelle pazienti in pre-menopausa. E sappiamo che abbassare i livelli di estradiolo significa 'tagliare i rifornimenti' al cancro al seno ormono-dipendente» ha proseguito l'oncologo.



Per quanto riguarda l'acido zoledronico, «la nostra ipotesi è che il farmaco modifichi il microambiente osseo, che è la nicchia nella quale le micrometastasi del cancro al seno rimangono in uno stato di dormienza, potenzialmente per molti anni. Le modificazioni del microambiente potrebbero essere letali per le cellule tumorali isolate, riducendo il rischio di metastasi a distanza nel tempo» ha spiegato lo specialista, che ha poi aggiunto che i due meccanismi siano parzialmente indipendenti e, quindi, potrebbero sommarsi dando un beneficio aggiuntivo.

Combinazione acido zoledronico-letrozolo conveniente, ma occorre lavorare sull'aderenza

Quanto al potenziale impatto sulla pratica clinica, Perrone ha suggerito che se l'entità del beneficio riscontrata nello studio HOBOE sarà confermata da un follow-up più lungo, la combinazione acido zoledronico più letrozolo potrebbe rivelarsi un trattamento altamente conveniente per le donne in pre-menopausa con carcinoma mammario HR+. Infatti, l'acido zoledronico e il letrozolo sono entrambi farmaci molto economici, che quindi potrebbero essere ampiamente utilizzati.

«Questo studio va ad aggiungersi ad altri in cui si è valutata l'efficacia di diversi tipi di terapie ormonali nelle donne in pre-menopausa con carcinoma mammario e malattia luminale, in particolare lo studio SOFT and TEXT, da poco pubblicato sul New England Journal of Medicine, e conferma che l'inibitore dell'aromatasi più la soppressione ovarica è più efficace del tamoxifene più la soppressione ovarica, ma la novità importante che emerge da HOBOE-2 è che l'aggiunta dell'acido zoledronico all'inibitore dell'aromatasi offre un beneficio in più significativo» ha osservato Lambertini.

«Nei prossimi anni bisognerà studiare attivamente come migliorare l'aderenza delle pazienti al trattamento, perché si sa che le terapie con farmaci come gli inibitori dell'aromatasi e i bisfosfonati sono associate a una depressione estrogenica molto forte e quindi a una serie di effetti collaterali importanti, specie nelle pazienti giovani» ha aggiunto l'oncologo.

Profilo rischio-beneficio dell'associazione bisfosfonato-inibitore dell'aromatasi accettabiole nelle donne ad alto rischio

«Questi risultati vanno ad aggiungersi alle informazioni già esistenti a supporto dell'utilità della somministrazione di un trattamento più intensivo con un inibitore dell'aromatasi e un bisfosfonato nelle donne ad alto rischio di recidiva, sia perché sono intaccati i linfonodi sia perché hanno tumori di alto grado o di grosse dimensioni» ha commentato **Robert Coleman**, professore emerito di Oncologia medica dell'Università di Sheffield, nel Regno Unito.

«Entrambi i trattamenti aggiungono tossicità rispetto al tamoxifene e quindi sarebbe meglio limitarli alle donne a rischio intermedio o elevato di recidiva, nelle quali è probabile che il rapporto rischio-beneficio del trattamento sia accettabile» ha osservato l'esperto.

Coleman ha anche rimarcato che lo studio era sottodimensionato, con un numero di eventi insufficienti per la sicurezza statistica dei risultati e ha aggiunto che non è conclusivo, ma fornisce nuove informazioni su questi due approcci terapeutici e contribuirà alla metanalisi che sta conducendo l'Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG).

L'oncologo, tuttavia, ha anche detto di ritenere piuttosto improbabile che si facciano ulteriori studi con inibitori dell'aromatasi e bisfosfonati poiché l'attenzione dei ricercatori è ora concentrata sull'aggiunta di altri trattamenti mirati, come gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, sui quali al congresso sono stati infatti presentati svariati lavori.

Bibliografia

F. Perrone, et al. The HOBOE-2 multicenter randomised phase 3 trial in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer comparing triptorelin plus either tamoxifen or letrozole or letrozole + zoledronic acid. ESMO 2018; abstract LBA14_PR
Leggi



Cancro al seno avanzato HR+, terapia epigenetica con chidamide aggiunta a exemestano ritarda la progressione

La ricerca e lo sviluppo della terapia epigenetica con inibitori delle deacetilasi istoniche (HDAC) per il carcinoma mammario avanzato positivo ai recettori ormonali (HR+) meritano di essere proseguite. Lo suggerisce uno studio di fase 3 presentato di recente a Monaco di Baviera, durante il congresso dell'European Society for Medical Oncology (ESMO). Lo studio dimostra, infatti, che l'aggiunta dell'inibitore delle HDAC chidamide alla terapia ormonale con exemestane porta a un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS), con un profilo di effetti avversi gestibile, in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+ progredito dopo una precedente terapia endocrina.

Le terapie endocrine rappresentano il caposaldo del trattamento in pazienti con carcinoma mammario HR+. Tuttavia, si sviluppa di frequente una resistenza alla terapia endocrina, con conseguente progressione della malattia o comparsa di una recidiva.

Il meccanismo d'azione e lo stato dell'arte

Gli inibitori delle HDAC costituiscono un tipo specifico di terapia epigenetica, nel senso che sono in grado di attivare o disattivare i geni senza cambiare la sequenza del DNA sottostante. La modificazione del DNA e degli istoni (proteine basiche che costituiscono la componente strutturale della cromatina) costituisce il metodo epigenetico di controllo genico più comune e, in questo processo, un ruolo chiave è svolto dalle HDAC. Questi enzimi, infatti, svolgono la funzione di stringere i legami fra istoni e DNA, inibendo così la trascrizione. Nelle cellule tumorali, l'inibizione della HDAC determina l'apoptosi, ossia la morte cellulare programmata.

In precedenza, gli inibitori delle HDAC hanno dimostrato di annullare la resistenza alla terapia ormonale, ma finora nessuno studio randomizzato aveva dimostrato la superiorità di un inibitore delle HDAC rispetto ai trattamenti esistenti per il carcinoma mammario avanzato.

Miglioramento della PFS con l'aggiunta di chidamide alla terapia ormonale

Nello studio presentato a Monaco, i ricercatori, guidati da **Zefei Jiang**, direttore del dipartimento per la cura del carcinoma mammario, presso il 307° ospedale PLA di Pechino, hanno testato chidamide – un inibitore delle HDAC sviluppato, appunto, in Cina – in 365 donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato HR+ ed HER2-negativo (HER2-), arruolate presso 22 centri cinesi.

Le pazienti erano andate in progressione durante la precedente terapia endocrina (tamoxifene e/o un inibitore dell'aromatasi non steroideo). In questo studio, sono state assegnate in modo randomizzato in rapporto 2:1 al trattamento con chidamide 30 mg due volte a settimana più la terapia endocrina con l'inibitore

dell'aromatasi steroideo exemestano 25 mg al giorno oppure un placebo più exemestano.

La PFS mediana è stata di 7,4 mesi nel braccio trattato con chidamide più exemestano e 3,8 mesi con placebo più exemestano (HR 0,755; IC al 95% 0,582-0,978; P = 0,0336).

«Questo è il primo studio di fase 3 che dimostra come un inibitore delle HDAC più un blocco endocrino migliori la PFS rispetto al blocco endocrino da solo in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+ nelle quali la malattia ha progredito dopo una precedente terapia endocrina» ha dichiarato Jiang.

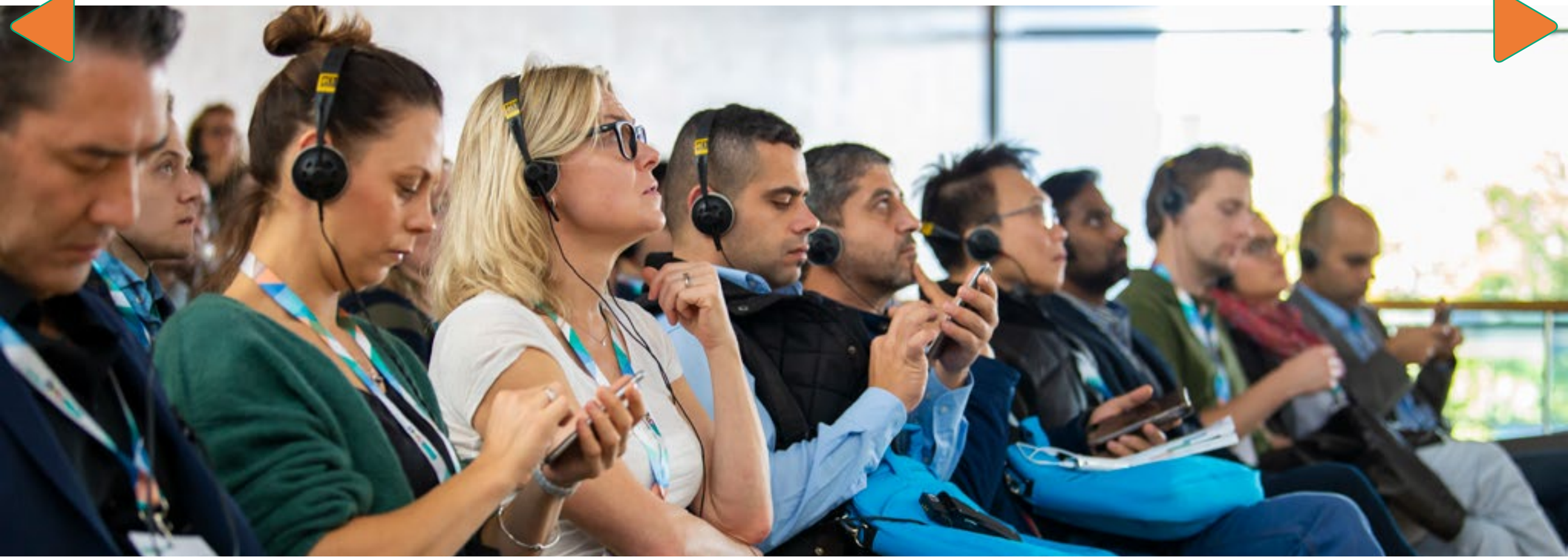
Il profilo di sicurezza e tollerabilità

Eventi avversi gravi si sono verificati in 51 pazienti (il 20,9%) nel gruppo chidamide e in sette (il 5,8%) nel gruppo di controllo. Tra questi, vi sono stati una riduzione dei livelli ematici dei neutrofili (50,8% con chidamide contro 2,5% con il placebo), delle piastrine (27,5% contro 2,5%) e dei leucociti (18,8% contro 2,5%), mentre non si sono registrati decessi dovuti alla chidamide.

La qualità della vita non è stata misurata nello studio, ma «il regime di trattamento è stato generalmente ben tollerato e le tossicità sono risultate simili a quelle osservate in precedenza con la chidamide in monoterapia. Gli eventi avversi più comuni sono stati i disturbi ematologici, che sono stati per lo più asintomatici e gestibili» ha affermato Jiang.

L'apertura di nuove vie di ricerca e sviluppo

Commentando lo studio, **Suzette Delaloge**, dell'Institut Gustave Roussy di Parigi, ha dichiarato che questo è il primo trial randomizzato di fase 3 a raggiungere un risultato positivo con un inibitore delle HDAC nel carcinoma mammario avanzato.



«Ciò suggerisce che ci potrebbe esserci qualche speranza per questo tipo di farmaco in questa popolazione di pazienti, dal momento che fino ad ora gli unici risultati positivi si sono ottenuti nel carcinoma mammario in stadio più precoce» ha aggiunto l'esperta. Questi risultati dovrebbero dare impulso a ulteriori studi sugli inibitori delle HDAC in pazienti con carcinoma mammario avanzato, ha quindi ribadito la Delaloge.

In particolare, ha specificato che «servono studi sulle popolazioni occidentali nei quali si confrontino un inibitore delle HDAC con lo standard di cura, che è la combinazione della terapia endocrina più un inibitore di mTOR (everolimus) o la combinazione di una terapia endocrina più un inibitore delle CDK4/6».

La mTOR è una protein-chinasi che fosforila la serina e la treonina regolando crescita, proliferazione, motilità e sopravvivenza delle cellule, sintesi proteica e trascrizione. CDK4 e CDK6 sono due geni che codifica per le rispettive subunità di un complesso protein-chinasico importante per la progressione della fase G1 del ciclo cellulare. Mutazioni di questi geni e delle proteine correlate sono risultate associate alla tumorigenesi di svariati tipi di cancro.

Oltre a quello presentato all'ESMO 2018, due studi di fase 2 attualmente in corso stanno confrontando la combinazione di exemestano più l'inibitore delle HDAC entinostat con il solo exemestano (più un placebo). Uno si sta svolgendo negli Stati Uniti e si prevede sia completato nel 2021, mentre l'altro è in corso in Cina e si concluderà nel 2020.

Giorgio Ottone

Bibliografia

Z. Jiang, et al. Phase III trial of chidamide, a subtype-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor, in combination with exemestane in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. ESMO 2018; abstract 2830_PR.
Leggi



Cancro al seno, quale impatto della terapia antitumorale sulla fertilità e sul desiderio di maternità?

Uno dei principali problemi che devono affrontare le donne giovani sottoposte alla chemioterapia per un cancro al seno è l'impatto del trattamento sul desiderio di avere figli e sulla fertilità. Attualmente, sono in corso molti studi per valutare l'utilità e l'efficacia delle metodiche di preservazione della fertilità in queste pazienti giovani, ma queste misure rappresentano una reale necessità?

A questa domanda risponde uno studio retrospettivo francese da poco presentato a Monaco di Baviera, al congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO). L'indagine conferma che è possibile avere gravidanze naturali dopo la terapia, ma nel contempo evidenzia che il desiderio di avere figli diminuisce notevolmente dopo il trattamento, mettendo in discussione la necessità di ricorrere sistematicamente a misure quali la raccolta e il congelamento di ovociti o embrioni dopo la fecondazione in vitro.



Misure di preservazione della fertilità: una necessità reale?

Le misure di preservazione della fertilità vengono comunemente offerte alle pazienti con cancro della mammella di età inferiore ai 40 anni durante i primi consulti successivi alla diagnosi.

Le donne in questa fascia di età rappresentano meno del 7% di tutte le diagnosi di cancro della mammella e le pazienti sopravvissute alla malattia hanno una probabilità di restare incinte inferiore del 70% rispetto alla popolazione generale.

Secondo il primo autore dello studio, **Jérôme Martin-Babau**, del Centre Armoricain de Radiothérapie, Imagerie Médicale et Oncologie di Plérin, in Francia, «la principale barriera all'accesso alle misure di preservazione della fertilità per le pazienti in Francia consiste nel fatto che queste metodiche richiedono strutture e competenze disponibili solo negli ospedali più grandi. Le donne potrebbero quindi doversi spostare dal centro presso il quale vengono curate di solito per sottoporsi a tali procedure».



Il Piano Nazionale Francese per la gestione del cancro descrive queste metodiche come servizi chiave da implementare a livello nazionale. «Attraverso il nostro studio volevamo capire se il bisogno e la domanda di questi servizi da parte delle donne sopravvissute al cancro al seno fossero all'altezza del livello di investimento e organizzazione richiesto dai responsabili delle politiche nazionali» ha spiegato l'oncologo.

Impatto delle terapie antitumorali sulla fertilità non determinante

Per il loro studio, i ricercatori transalpini hanno identificato 96 pazienti di età compresa tra 18 e 40 anni, sottoposte a chemioterapia per un carcinoma mammario non metastatico tra il 2005 e il 2017. Di queste donne, 60 avevano accettato di partecipare a un sondaggio per valutare l'impatto del trattamento sulla fertilità e sul desiderio di avere figli.

L'età mediana delle partecipanti, alla diagnosi, era di 36 anni e il tempo mediano intercorso tra la fine della chemioterapia e l'arruolamento allo studio era di 57 mesi.

In più della metà dei casi, al momento della diagnosi, il tumore si era già diffuso ai linfonodi, aumentando il rischio di recidiva. Inoltre, 10 donne avevano un carcinoma triplo negativo, caratterizzato da una prognosi peggiore rispetto agli altri tipi di tumore al seno, a causa dell'impossibilità di utilizzare la terapia ormonale o anti-ormonale. Tutte le pazienti, comunque, erano in remissione al momento dell'indagine.

La terapia endocrina adiuvante era stata prescritta al 70% delle donne e di queste, il 54% era ancora in trattamento al momento dello studio. Il 90% era stato sottoposto a terapia con tamoxifene e il 9,5% a soppressione ovarica completa. La durata media del trattamento era stata pari a 5 anni.

I trattamenti antitumorali hanno confermato di avere un forte impatto sulle pazienti. L'83% delle partecipanti aveva presentato amenorrea durante il trattamento, "un risultato atteso", secondo Martin-Babau. «Quello che non ci aspettavamo è che l'86% di queste donne segnalasse che il ciclo mestruale era tornato alla normalità entro l'anno successivo alla fine della terapia. Questo indica che il trattamento non aveva danneggiato completamente le ovaie».

Forte impatto del trattamento sul desiderio di maternità e sulla vita sessuale

I ricercatori hanno anche valutato l'impatto della terapia sul desiderio delle donne di avere figli. Più di un terzo delle partecipanti ha riferito di aver pianificato una gravidanza prima di iniziare il trattamento. Tuttavia, solo una su 10 ha dichiarato di avere ancora questo desiderio dopo la fine della terapia.

«Delle sei pazienti che desideravano ancora avere figli, quattro sono riuscite a rimanere incinte, ma due hanno poi abortito», ha riferito Martin-Babau.

Inoltre, dallo studio è emerso che nel 20% dei casi la relazione con il partner è stata in qualche modo influenzata direttamente o indirettamente dal trattamento. La terapia ha avuto anche un impatto sulla qualità della vita sessuale delle donne nel 61% dei casi, con effetti avversi anche a lungo termine.

In conclusione

Dall'indagine, dunque, emerge che il trattamento per il carcinoma della mammella impatta fortemente sulla qualità di vita delle pazienti, ma non in modo determinante sulla loro fertilità.

«Certo, il nostro studio ha il limite di aver coinvolto un solo centro e quindi riflette l'attività di pochi medici. La realtà potrebbe



essere molto diversa. Inoltre, un terzo delle pazienti identificate non ha risposto al sondaggio, probabilmente a causa della frustrazione per la loro situazione personale», ha sottolineato Martin-Babau.

«La maggior parte delle forme di cancro al seno è stimolata dagli ormoni. L'impianto di embrioni prodotti in vitro richiede che le donne assumano ormoni aggiuntivi che potrebbero potenzialmente avere un ruolo nello sviluppo di una recidiva della malattia. Al momento disponiamo di pochi dati per fugare questo dubbio» ha proseguito l'autore.

«In un contesto, quindi, dal quale risulta che le gravidanze naturali sono ancora possibili dopo il trattamento e che la domanda effettiva di misure di conservazione della fertilità sembra essere relativamente bassa, noi medici dovremmo pensare a come fornire informazioni equilibrate alle nostre giovani pazienti», ha concluso l'oncologo.

Il parere di un esperto

«Dati precedenti hanno dimostrato che solo una piccola percentuale di donne sceglie di sottoporsi a misure di preservazione della fertilità al momento della diagnosi di cancro al seno. I risultati di questo studio, sebbene basati su una piccola coorte di pazienti, ci dicono che il desiderio di avere figli delle donne sopravvissute al tumore diminuisce nel momento in cui terminano il trattamento, confermando che le gravidanze naturali sono ancora possibili dopo la chemioterapia» ha commentato **Matteo Lambertini**, dell'Institut Jules Bordet di Bruxelles, non coinvolto nello studio.

Tuttavia, ha aggiunto l'esperto, «questo non significa che gli oncologi non dovrebbero parlare di misure di preservazione della fertilità con le loro pazienti, anche nei casi in cui il loro centro oncologico non offra questi servizi in loco: infatti, la minoranza di donne che sono interessate a queste metodiche si sposterà volentieri, se è questo quello che desidera».

«Come medici, dobbiamo continuare a parlare con le nostre pazienti della potenziale perdita della funzione ovarica e della fertilità, proprio come faremmo con qualsiasi altro effetto collaterale del trattamento: il più presto ed nel modo più esaustivo possibile», ha sottolineato Lambertini.

A questo proposito, ha concluso l'oncologo, «è importante che gli oncologi siano a conoscenza delle linee guida dell'ESMO sull'argomento e che tengano in considerazione le circostanze specifiche di ciascuna paziente».

Elisa Spelta

Bibliografia

J. Martin-Babau, et al. Pregnancies after breast cancer, is there a real need for fertility preservation? Results from the ARTEMIS cohort of 60 young patients. ESMO 2018; abstract 251P_PR.
Leggi



Carcinoma mammario, farmaci per la donna efficaci e ben tollerati anche nell'uomo

È un dato poco noto, ma quasi un caso ogni 100 di carcinoma mammario si manifesta in persone di sesso maschile. Ebbene, tre studi presentati a Monaco di Baviera, in occasione del congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), hanno dimostrato come alcuni farmaci approvati per il trattamento di questo tumore nelle donne siano efficaci e ben tollerati anche negli uomini.

Fino ad oggi, esistevano pochi studi prospettici sull'impiego di farmaci in pazienti con carcinoma mammario di sesso maschile, perché i trial clinici finora condotti sul trattamento con questi farmaci avevano spesso escluso questi pazienti. Pertanto, le raccomandazioni attuali sul trattamento del carcinoma mammario sono largamente estrapolate dai risultati dei trial condotti in pazienti di sesso femminile.



Lo studio francese ESME

Razionale e disegno dello studio

Per approfondire il tema dell'efficacia delle opzioni terapeutiche disponibili il tumore al seno nel sesso maschile, un team di ricercatori ha analizzato retrospettivamente i dati clinici raccolti nella piattaforma informatica **ESME MBC** (the Epidemiological Strategy and Medical Economics Metastatic Breast Cancer), un database nazionale francese che raccoglie dati provenienti dalla pratica clinica reale, ottenuti in 18 centri oncologici e relativi a tutti i pazienti con nuova diagnosi di carcinoma mammario, avviati ad almeno un trattamento antitumorale.

I ricercatori hanno estrapolato i dati sul trattamento in corso e gli esiti clinici di pazienti con carcinoma mammario di sesso maschile relativi a un periodo di tempo pari a 7 anni (2008-2014), confrontandoli con quelli di pazienti di sesso femminile affette dalla stessa forma tumorale.

Su un totale di 16.701 pazienti, i ricercatori ne hanno identificati nel database 149 di sesso maschile (0,89%).

Analizzando alcune caratteristiche demografiche e cliniche si è osservato che gli uomini erano di età leggermente più avanzata delle donne (età media 68,1 anni contro 60,6 anni; $P < 0,0001$).



Quasi tre pazienti maschi su quattro (105 su 149, il 78,4%) avevano un carcinoma mammario con recettori ormonali positivi (HR+) e con il recettore del fattore di crescita dell'epidermide umano negativo (HER2-), una quota leggermente superiore a quanto osservato nelle donne (65,6%; P = 0,0019).

Risultati principali

Gli uomini affetti da carcinoma mammario sono risultati trattati in modo simile alle donne affette da questo tumore. Poco meno del 50% dei pazienti maschi con carcinoma mammario HR+/HER2- (45 su 105, il 42,9%) era stato sottoposto a un trattamento di prima linea con la terapia ormonale: tamoxifene (20 su 45), inibitori delle aromatasi più analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (aLHRH) (18 su 45) o un altro trattamento (sette su 45).

La mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) è risultata pari a 9,8 mesi, un dato simile a quello osservato nel gruppo di donne con lo stesso tumore di pari età, istologia e grado di metastatizzazione, localizzazione delle metastasi e trattamento adiuvante effettuato (13 mesi; P = 0,8).

Inoltre, un paziente di sesso maschile su quattro con carcinoma mammario HR+/HER2- (29 su 105, il 27,6%) era stato sottoposto a un trattamento di prima linea con la chemioterapia.

La mediana della PFS è risultata, anche in questo caso, sovrapponibile a quanto osservato nel gruppo di donne abbinato, con lo stesso tipo di tumore (6,9 mesi contro 6,3 mesi; HR 1,24; IC al 95% 0,69-2,23).

Da ultimo, la sopravvivenza globale (OS) dell'intera popolazione di pazienti di sesso maschile con carcinoma mammario inclusa nel database è risultata simile a quella osservata nelle donne (41,8 mesi contro 34,9 mesi; P = 0,745).

I commenti degli autori e degli esperti

«Con il nostro studio abbiamo recensito una delle casistiche più ampie finora conosciute di pazienti maschi affetti da carcinoma mammario, con dati esaustivi sulla gestione della terapia e degli esiti clinici in relazione ai diversi tipi di trattamento utilizzati» ha affermato l'autore principale del lavoro, **Jean-Sébastien Frénel**, dell'Institut de Cancerologie de l'Ouest di Nantes, in Francia.

«Abbiamo scoperto che la maggior parte degli uomini affetti da carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- era stata sottoposta a trattamento chemioterapico di prima linea e quasi il 40% alla terapia ormonale. La maggior parte dei pazienti in terapia ormonale è stata trattata con tamoxifene, mentre il resto con inibitori dell'aromatasi, per quanto alcune linee guida raccomandino un trattamento di combinazione con i due tipi di farmaci» ha osservato l'oncologo.

Frénel ha anche aggiunto che «la sopravvivenza senza progressione ottenuta grazie alla chemioterapia o alla terapia ormonale è risultata sovrapponibile nei due sessi» e che «in assenza di crisi viscerali, negli uomini con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- si dovrebbe utilizzare la terapia ormonale».

Da ultimo, l'autore ha sottolineato che sarebbe opportuno sensibilizzare gli oncologi sul fatto che non bisognerebbe somministrare gli inibitori delle aromatasi senza associarvi un aLHRH.

Nel commentare i risultati per conto dell'ESMO, **Agnes Jager**, dell'Erasmus Medical University Cancer Institute di Rotterdam, ha ricordato che uno studio recente aveva già valutato le caratteristiche del tumore e gli esiti clinici in un'ampia coorte di uomini con carcinoma mammario primario, ma fino ad ora non esistevano dati sul carcinoma mammario avanzato nel sesso maschile così esaustivi come quelli presentati a Monaco dagli autori francesi.

«Questo nuovo studio mostra come la prognosi sia simile nei due sessi, un risultato importante che suffraga la pratica clinica corrente» ha sottolineato la professoressa.

Tuttavia, la Jager ha anche rimarcato come nello studio francese, nonostante sia il più ampio nel suo genere, il numero di pazienti maschi fosse ancora piuttosto limitato. Altri limiti dello studio, ha segnalato la professoressa, sono l'assenza di dati sull'estensione di malattia avanzata, sullo stato delle mutazioni di BRCA e sul tipo di chemioterapia utilizzata.

«Informazioni più dettagliate e un follow-up più prolungato indicheranno se esistono alcune caratteristiche o fattori prognostici specifici per il carcinoma mammario nel sesso maschile, consentendo, in tal modo, di cambiare la pratica clinica nel prossimo futuro» ha concluso la Jager.

Lo studio, infatti, è ancora in corso e i ricercatori valuteranno, come prossimo step, la prevalenza delle mutazioni di BRCA in questa popolazione di pazienti.

Lo studio Male-GBG54

Al congresso ESMO sono stati presentati anche i risultati di un trial prospettico multicentrico e randomizzato di fase 2, lo studio **Male-GBG54**, che per la prima volta ha valutato differenti terapie ormonali in pazienti di sesso maschile con carcinoma mammario.

Il trial ha dimostrato che negli uomini trattati con un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (aGnRH) in aggiunta a tamoxifene o l'inibitore delle aromatasi exemestano, i livelli di estradiolo, misurati dopo 6 mesi di trattamento, si riducono in modo drastico, mentre in quelli trattati con il solo tamoxifene aumentano.

Razionale e disegno dello studio

Più del 90% degli uomini con carcinoma mammario presenta il fenotipo HR+. Tamoxifene rappresenta, allo stato attuale, lo standard terapeutico della terapia ormonale ma, ad oggi, vi sono pochi dati sulla sua efficacia e sicurezza nei pazienti di sesso maschile, come pure sulle altre opzioni di trattamento basate sull'inibizione ormonale.

Lo studio Male-GBG54 ha coinvolto 55 uomini con carcinoma mammario assegnati casualmente alla terapia ormonale (adiuvante o per la malattia metastatica) per 6 mesi con il solo tamoxifene (20 mg/die) oppure tamoxifene più un aGnRH (sottocute ogni 3 mesi) o exemestano (25 mg/die) più un aGnRH.

Il tamoxifene blocca il legame dell'estrogeno ai recettori ormonali sulle cellule neoplastiche mentre l'exemestano è un inibitore dell'aromatasi che inibisce la sintesi dell'estrogeno. L'impiego degli aGnRH negli uomini che hanno un carcinoma mammario è controverso, ma si fonda sulla loro capacità di ridurre i livelli di testosterone, quando usati in combinazione con inibitori delle aromatasi o farmaci anti-androgeni.

Risultati principali

Negli uomini trattati con tamoxifene da solo, hanno scoperto i ricercatori, la mediana dei livelli di estradiolo è aumentata del 67% dopo 3 mesi e del 41% dopo 6 mesi di trattamento. Per contro, in quelli trattati con un aGnRH in aggiunta a tamoxifene i livelli di estradiolo sono scesi dopo 3 mesi dell'85% e in quelli





trattati con un aGnRH più exemestano del 73%, continuando poi a calare fino a 6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Da ultimo, i trattamenti in questione sono risultati ben tollerati, senza emersione di nuovi segnali di sicurezza.

Gli autori dello studio hanno valutato anche l'impatto del trattamento sulla qualità della vita e la funzione sessuale nei pazienti sottoposti a terapia ormonale per la prima volta, utilizzando a tale scopo rispettivamente un questionario validato (Aging Males' Symptoms Scale Questionnaire) e uno strumento di valutazione della funzione erettile (International Index of Erectile Function).

I risultati hanno mostrato che tamoxifene ha avuto un impatto limitato sulla qualità della vita legata allo stato di salute come pure sulla funzione erettile, mentre la combinazione di un aGnRH in aggiunta all'exemestano ha impattato negativamente in modo rilevante su entrambe le misure sopra citate.

I commenti allo studio

«Nello studio Male-GBG54 abbiamo osservato una riduzione decisa e costante dei livelli di estradiolo nei pazienti trattati con una combinazione di tamoxifene o un inibitore dell'aromatasi più un aGnRH per 6 mesi» ha commentato l'autrice principale, **Mattea Reinisch**, della Klinikum Essen-Mitte di Essen, in Germania.

«La soppressione dell'estradiolo periferico rappresenta una condizione necessaria per ottenere un beneficio terapeutico dalla terapia endocrina nei pazienti di sesso maschile affetti da carcinoma mammario, quando questi sono trattati con un inibitore



dell'aromatasi in aggiunta a un aGnRH. Nel braccio trattato con tamoxifene in monoterapia, i valori di estradiolo sono aumentati. Queste variazioni sono già note nelle donne affette da carcinoma mammario ed erano previste» ha aggiunto l'oncologa.

«Agli autori va riconosciuto il merito di aver condotto un trial randomizzato in una popolazione di pazienti piuttosto rara da incontrare nella pratica clinica. Tuttavia, è discutibile il fatto che l'endpoint primario dello studio fosse rappresentato dalla soppressione dell'estradiolo a 3 mesi. Per quanto sia rilevante sapere se e in che misura le variazioni di quest'ormone varino nel tempo in concomitanza con diverse strategie di trattamento endocrino, la soppressione dell'estradiolo dopo 3 mesi di trattamento non è un endpoint surrogato né validato né clinicamente utile per valutare l'efficacia di tale trattamento» ha commentato la Jager.

«La scoperta che tamoxifene, in assenza di un aLHRH, determina un incremento pronunciato dei livelli di estradiolo a 3 e a 6 mesi dall'inizio del trattamento non è nuova, per quanto l'entità dell'incremento osservato sia stata in qualche modo sorprendente» ha aggiunto l'esperta.

La Jager ha invitato comunque a interpretare i dati con cautela, perché l'endpoint utilizzato nello studio non ha risposto alla domanda se si debba aggiungere un aLHRH a tamoxifene negli uomini con carcinoma mammario e sono quindi necessari nuovi studi al riguardo.

Lo studio CompLEEment-1

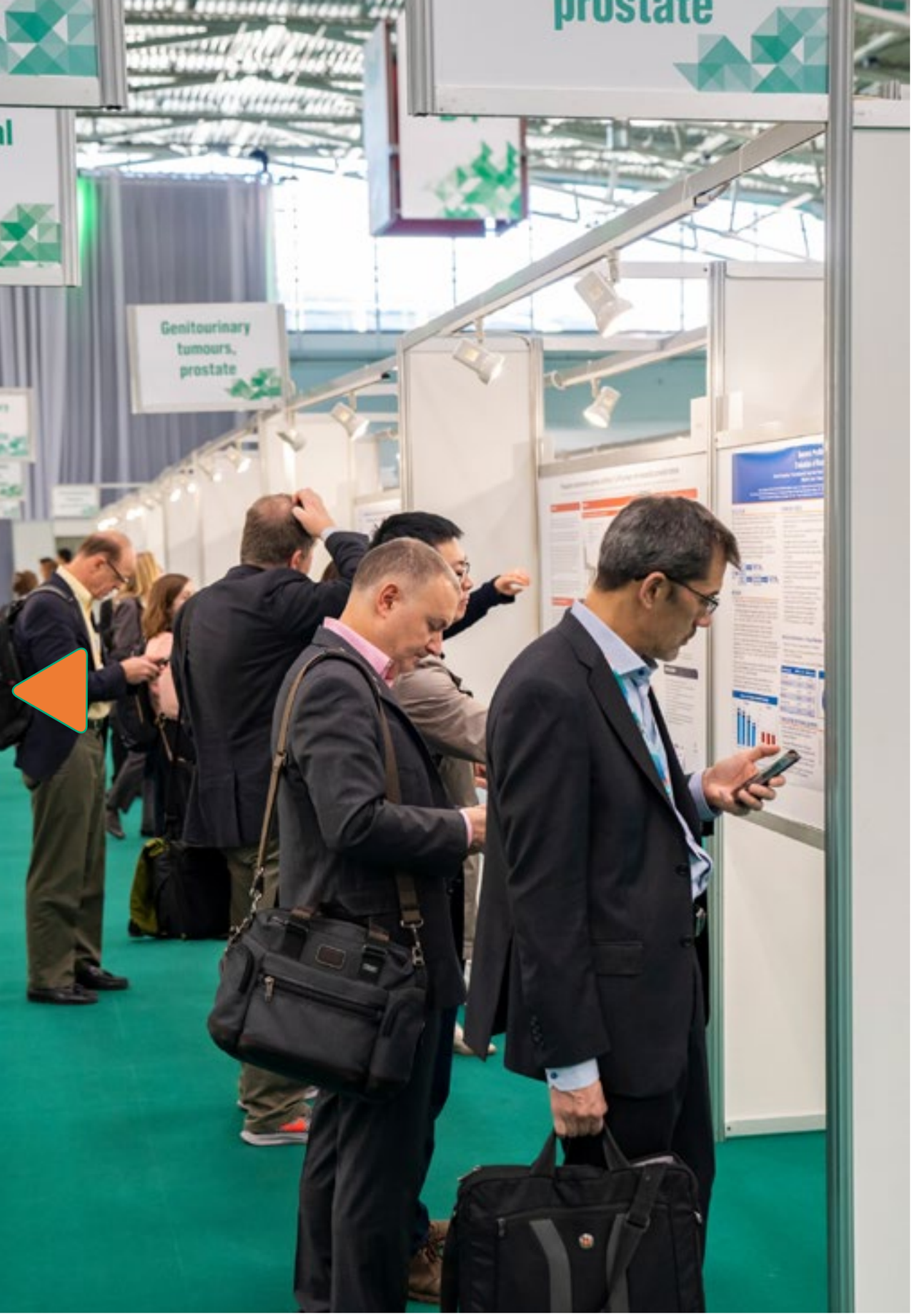
Un terzo lavoro interessante sul carcinoma mammario maschile in programma al congresso è lo studio di fase 3b **CompLEEment-1**, di cui sono stati presentati risultati preliminari relativi alla sicurezza.

In questo trial, l'inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6) ribociclib in aggiunta all'inibitore dell'aromatasi letrozolo come terapia di prima linea negli uomini con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- ha mostrato una sicurezza e una tollerabilità paragonabili a quelle osservate nelle donne.

Razionale e disegno dello studio

La maggior parte dei pazienti con carcinoma mammario HR+ col tempo diventa resistente alle terapie ormonali, per cui vi è molto interesse a individuare trattamenti in grado di prolungare o ripristinare la sensibilità al trattamento. L'inibizione delle CDK4/6 è diventata un target potenziale per superare o ritardare l'insorgenza di resistenze alla terapia ormonale nei pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- avanzato.

Ribociclib è approvato in combinazione con un inibitore delle aromatasi per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato, non trattate in precedenza, sulla base dei risultati di un trial che ha mostrato un miglioramento significativo della PFS. Lo studio in questione, tuttavia, non prevedeva l'inclusione di pazienti di sesso maschile.



Di qui il nuovo trial, CompLEEment-1, che ha incluso anche 20 uomini tra i primi 1008 pazienti arruolati con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- che avevano completato 56 giorni di follow-up o avevano interrotto il trattamento prima del cut-off dei dati.

Tutti i partecipanti sono stati trattati in aperto con ribociclib (600 mg/die; 3 settimane di terapia e una di sospensione) più letrozolo (2,5 mg/die), quelli di sesso maschile sono stati trattati, in concomitanza, anche con goserelina (3,6 mg mediante impianto sottocutaneo ogni 28 giorni).

Circa 15 mesi dopo la prima visita del primo paziente per valutare l'outcome primario (sicurezza e tollerabilità) è stata effettuata un'analisi ad interim prevista dal protocollo.

Risultati principali

Dall'analisi è emerso che gli eventi avversi più frequenti nei pazienti di sesso maschile sono stati i sintomi vasomotori (30%), la neutropenia (20%) e la costipazione (20%). Tra gli eventi avversi di grado 3 o superiore vi sono stati la neutropenia (20%), l'incremento dei livelli di alanina amino-transferasi (10%) e quello dei livelli di aminotransferari (5%).

Il prolungamento del tratto QT è stato relativamente raro (15%) e nei tre uomini in cui è stato documentato è sempre stato di grado 1 o 2.

Solo in un terzo dei casi (35%) è stato necessario ridurre o sospendere la somministrazione del trattamento a causa di eventi avversi, mentre due pazienti hanno dovuto interromperlo per questa ragione.

I commenti allo studio

«Possiamo concludere che in questa sottopopolazione di pazienti di sesso maschile la tollerabilità e la tossicità attese di ri-

bociclib non sono differenti da quelle osservate nelle donne» ha affermato il primo autore dello studio, **Claudio Zamagni**, dell'Ospedale S. Orsola Malpighi di Bologna.

«Ciò suffraga quanto osservato nei grossi trial su pazienti di sesso femminile. Pertanto, la combinazione terapia ormonale più ribociclib dovrebbe essere considerata un'opzione terapeutica valida anche nei pazienti di sesso maschile affetti da carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico».

Zamagni ha anche sottolineato come lo studio sia stato il primo a valutare la sicurezza di un inibitore delle CDK4/6 negli uomini e ha aggiunto che i dati di efficacia saranno resi noti in futuro, quando ci sarà un follow-up più lungo.

Agnes Jager ha sottolineato come lo studio presenti alcuni limiti, tra cui le piccole dimensioni e l'assenza di dati di efficacia al momento della presentazione al congresso.

«Come previsto, non sono state documentate differenze notevoli in termini di sicurezza rispetto ai dati di tossicità pubblicati in precedenza sulle donne, ad eccezione della prevalenza della neutropenia» ha aggiunto l'esperta.

La neutropenia, infatti, è risultata meno frequente rispetto a quanto osservato nelle pazienti di sesso femminile dello studio MONALEESA (di grado 3-4: 20% negli uomini contro 59,3% nelle donne).

La Jager ha suggerito che, in caso di conferme di questi risultati, lo studio potrebbe rivelarsi utile in termini di spiegazione della differenza di genere relativa alla neutropenia. «Una delle spiegazioni possibili è quella dell'esistenza di un effetto tossico genere-dipendente del farmaco sul midollo osseo. In alternativa, tale differenza potrebbe essere un riflesso di concentrazioni plasmatiche di ribociclib differenti nei due sessi» ha detto l'oncologa.





In conclusione

In conclusione, ha affermato **Stefan Zimmermann**, del Centro Ospedaliero Universitario di Vaudois, in Svizzera «gli uomini affetti da carcinoma mammario sembrano trarre beneficio dalla terapia endocrina in misura simile alle donne affette da questo tumore. Inoltre, questi risultati si aggiungono alla letteratura già esistente sull'argomento e suggeriscono che l'aggiunta di un aGnRH potrebbe migliorare l'efficacia del tamoxifene da solo, sebbene siano necessari nuovi studi con endpoint clinici validati».

Infine, ha concluso l'esperto dell'ESMO, «è urgente valutare anche negli uomini le strategie terapeutiche che si sono rivelate efficaci nelle donne con carcinoma mammario avanzato per ritardare la comparsa di resistenze alla terapia endocrina, tra cui gli inibitori delle CDK4/6».

Nicola Casella

Bibliografia

J. Sirieix, et al. Management and outcome of metastatic breast cancer in men in the national multicenter observational ESME program. ESMO 2018; abstract 294PD_PR.
Leggi
M. Reinisch, et al. Final analysis of the Male-GBG54 study: a prospective multi-centre phase II study evaluating endocrine treatment with either tamoxifen +/- gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) or an aromatase inhibitor + GnRHa in male breast cancer. ESMO 2018; abstract 273PD_PR.
Leggi
C. Zamagni, et al. Ribociclib (RIBO) + letrozole (LET) in male patients (pts) with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and no prior endocrine therapy (ET) for ABC: preliminary subgroup results from the phase 2 CompLEEment-1. ESMO 2018; abstract 293PD_PR.
Leggi



Prof. Michelino De Laurentiis

Le novità di punta del congresso ESMO 2018 sul tumore al seno

GUARDA IL VIDEO

GENITOURINARI

Carcinoma della vescica non muscolo-invasivo, pembrolizumab promettente per chi non risponde alla cura standard

Carcinoma renale metastatico, cabozantinib può creare condizioni più favorevoli per l'immunoterapia

Carcinoma renale metastatico, cabozantinib efficace a prescindere dall'espressione di PD-L1

Carcinoma a cellule renali, avelumab più axitinib ritarda la progressione rispetto allo standard of care

Cancro prostatico metastatico, concetto rivoluzionario: radioterapia locale del tumore primario allunga la vita

Carcinoma prostatico metastatico, con il PARP-inibitore rucaparib risponde quasi la metà dei pazienti

Carcinoma della vescica non muscolo-invasivo, pembrolizumab promettente per chi non risponde alla cura standard

Nei pazienti con carcinoma della vescica non muscolo invasivo ad alto rischio che non rispondono al trattamento standard con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG), l'immunoterapia sembra essere una strada percorribile e molto promettente. A suggerirlo sono i risultati preliminari dello studio di fase 2 **KEYNOTE-057**, presentati al recente congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) a Monaco di Baviera.

In particolare, in questo studio a singolo braccio, ancora in corso, il trattamento con l'inibitore di PD-1 pembrolizumab ha mostrato un'attività antitumorale incoraggiante, con una risposta completa a 3 mesi quasi del 40% in pazienti con carcinoma della vescica non muscolo invasivo ad alto rischio con carcinoma in situ, non responsivi al BCG e non idonei alla cistectomia.

I presupposti dello studio KEYNOTE-057

Il carcinoma della vescica non muscolo invasivo ad alto rischio è definito come un qualsiasi carcinoma in situ, un tumore T1 e/o un tumore Ta di alto grado.

In questi pazienti, la risposta completa alla terapia standard, rappresentata dalla resezione del tumore vescicale per via endoscopica transuretrale (TURBT) seguita dall'instillazione endovescicale di BCG, è di circa il 70%. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con malattia ad alto rischio finisce per recidivare.

Proprio per il rischio di recidiva, nei pazienti non responsivi al BCG si raccomanda la cistectomia radicale, che però è gravata da una morbilità e mortalità significative, ha un impatto negativo sulla qualità della vita e in alcuni casi non è praticabile o viene rifiutata. Oggi, per il carcinoma della vescica non muscolo invasivo ad alto rischio, non responsivo al BCG, sembra aprirsi la prospettiva di utilizzare l'immunoterapia con l'anti-PD1 pembrolizumab.

Infatti, l'attivazione del pathway di PD-1 è risultata implicata nella resistenza alla terapia con il BCG. Inoltre, pembrolizumab si è già dimostrato molto efficace nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico nello studio KEYNOTE-048.

Il disegno dello studio KEYNOTE-057

Sulla base di tutti questi presupposti, i ricercatori hanno deciso di testare l'anti PD-1 anche in pazienti con carcinoma della vescica non muscolo-invasivo ad alto rischio che in precedenza non avevano risposto alla terapia con il BCG, nello studio KEYNOTE-057.

In particolare, KEYNOTE-057 è un trial di fase 2 a braccio singolo, in aperto, che ha coinvolto pazienti con carcinoma della vescica non muscolo-invasivo ad alto rischio non responsivi alla terapia con il BCG, non candidabili alla cistectomia radicale o che avevano rifiutato l'intervento.



I partecipanti sono trattati con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane e valutati mediante cistoscopia, citologia e biopsia ogni 12 settimane per 2 anni, quindi ogni 24 settimane per i successivi 2 anni e poi una volta all'anno, nonché sottoposti a uro-Tac ogni 24 settimane per 2 anni.

Due le coorti previste dallo studio: la coorte A, costituita da 130 pazienti con carcinoma in situ con o senza malattia papillare (T1 o Ta di alto grado), e coorte B, con altrettanti pazienti affetti da malattia papillare (qualunque T1 o Ta di alto grado) senza carcinoma in situ.

Gli endpoint primari sono il tasso di risposta completa nella coorte A e la sopravvivenza libera da malattia nella coorte B. Al congresso ESMO sono stati presentati i risultati preliminari, relativi a 3 mesi di follow-up, della coorte A.

Tasso di risposta molto incoraggiante con pembrolizumab

Complessivamente, al momento del cut-off dei dati, nella coorte erano stati reclutati e trattati 103 pazienti, di cui 71 hanno poi interrotto pembrolizumab per vari motivi e 32 (il 31,1%) erano ancora in trattamento quando sono stati presentati i risultati.

Il follow-up mediano è di 14 mesi. Al basale l'età mediana dei pazienti era di 73 anni e l'83% del campione era formato da maschi. Inoltre, il 70% dei pazienti era bianco e il 76% aveva un performance status ECOG pari a 0.

Il tasso di risposta completa a 3 mesi è risultato del 38,8% (IC al 95% 29,4-48,9) e il tempo mediano di raggiungimento della risposta completa è stato di 12,4 settimane.

Dei 40 pazienti con risposta completa a pembrolizumab a 3 mesi, 29 (il 72,5%) stavano ancora rispondendo al trattamento al momento della presentazione, mentre 10 (il 25%) hanno presentato una recidiva di carcinoma non muscolo-invasivo dopo che avevano ottenuto una risposta completa all'immunoterapia e uno solo è stato sottoposto alla cistectomia radicale, ma nessuno ha sviluppato un tumore alla vescica muscolo-invasivo o una malattia metastatica.

In questo gruppo di pazienti, l'80% ha mantenuto una risposta completa per almeno 6 mesi e la durata mediana della risposta non è ancora stata raggiunta.

Infine, il profilo di sicurezza di pembrolizumab in questa popolazione di pazienti è apparso coerente con quello già emerso negli studi precedenti sul farmaco.

L'incidenza degli eventi avversi è stata relativamente bassa ed eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-5 sono stati osservati nel 12,6% dei partecipanti.

Tirando le somme

«Pembrolizumab ha mostrato un'attività antitumorale incoraggiante, con un tasso di risposta completa e una durata della risposta convincenti in pazienti con carcinoma in situ della vescica non muscolo-invasivo ad alto rischio e non responsivo al BCG (con o senza malattia papillare), che avevano rifiutato la cistectomia radicale o non potevano farla» ha affermato il primo autore dello studio **Ronald de Wit**, dell'Erasmus MC Cancer Institute di Rotterdam.

È importante sottolineare, ha aggiunto l'oncologo, che tra i pazienti che hanno avuto una recidiva, in nessun caso la malattia ha progredito fino a dare metastasi.

De Wit, infine, ha anticipato che è al nastro di partenza lo studio randomizzato di fase 3 KEYNOTE-676, in cui si valuteranno efficacia e sicurezza di pembrolizumab in combinazione con BCG in pazienti con carcinoma della vescica non muscolo-invasivo ad alto rischio, persistente o ricorrente dopo l'induzione con il BCG. L'obiettivo è di arruolare 550 pazienti e lo studio dovrebbe concludersi nel 2024.

Il parere di un esperto

Shahrokh Shariat, professore di urologia all'Università di Vienna, invitato dagli organizzatori del congresso a discutere lo studio, ha ricordato che «la cistectomia radicale è lo standard attuale per i pazienti non responsivi al BCG e ritardarla riduce le possibilità di cura, per cui prima la si esegue meglio è; tuttavia, in alcuni pazienti con carcinoma della vescica non muscolo-invasivo, questa procedura rappresenta un sovratrattamento».

L'esperto ha sottolineato come somministrare pembrolizumab sia più semplice che eseguire una cistectomia radicale e nello studio KEYNOTE-057 non si sia dimostrato meno sicuro.

Inoltre, ha aggiunto, con l'anti-PD-1 si corre un rischio molto basso di perdere la "finestra di opportunità". Al pari di de Wit, ha anch'egli rimarcato come in tutti i casi di fallimento osservati nello studio, il tumore sia rimasto non muscolo-invasivo e in più ha osservato come, finora, l'85% dei fallimenti si sia verificato entro 3 mesi, senza quindi ritardare la cistectomia radicale.

Tra le limitazioni dello studio, il professore ha citato il fatto che i risultati presentati sono il frutto di un'analisi ad interim e occorrono i dati a 12 mesi, nonché il disegno a singolo braccio, «che però in questo setting è accettabile» ha detto.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

R. de Wit, et al. Pembrolizumab for High-Risk (HR) Non–Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin (BCG): Phase 2 KEYNOTE-057 Trial. ESMO 2018; abstract 8640.
Leggi

Carcinoma renale metastatico, cabozantinib può creare condizioni più favorevoli per l'immunoterapia

Nei pazienti affetti da carcinoma a cellule renali metastatico, il trattamento con cabozantinib si associa un rapido rimodellamento delle cellule mieloidi, da un fenotipo immunosoppressorio a un fenotipo immunostimolante, con un innesco delle cellule T e cellule NK circolanti. È quanto emerge da uno studio tuttora in corso e frutto interamente della ricerca italiana, appena presentato a Monaco di Baviera, al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

Il dato è importante perché dimostra che, anche nei pazienti con malattia avanzata, cabozantinib può ancora contribuire a riattivare la risposta immune endogena, creando anche condizioni più favorevoli per l'immunoterapia.

Effetto dei TKI sulla modulazione del sistema immunitario

«Nei pazienti con carcinoma renale metastatico, l'immunoterapia rappresenta una strategia emergente di trattamento sia in prima sia in seconda linea; tuttavia, ad oggi gli inibitori delle tirosin-chinasi, i TKI, rimangono il perno centrale del trattamento in questo setting» ha spiegato a Pharmastar la prima autrice dello studio, **Elena Verzoni**, della Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. «Ci siamo dunque chiesti se questi farmaci oggi ampiamente utilizzati possano influenzare o meno la risposta all'immunoterapia».



In particolare, ha specificato la dottoressa, «abbiamo studiato l'effetto del più recente di questi agenti, cabozantinib, un TKI molto potente attualmente impiegato in seconda linea, ma che sarà a breve disponibile anche come trattamento di prima linea, per capire come questo impatti sulla modulazione del sistema immunitario».

A tale scopo, la Verzoni e i suoi collaboratori hanno valutato l'attività di cabozantinib nel modulare il repertorio delle cellule immunitarie circolanti nei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico.



Per il loro studio, i ricercatori milanesi hanno selezionato 16 pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico trattati con cabozantinib (60 mg al giorno per os) secondo la pratica clinica e li hanno esaminati prospetticamente al basale e 3 mesi dopo l'inizio del trattamento, valutando i cambiamenti nella distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie attraverso l'analisi delle cellule mononucleate del sangue periferico mediante citofluorimetria a 13 colori.

La maggioranza dei pazienti (12) aveva un'istologia a cellule chiare, ma nell'analisi sono stati inclusi anche quattro pazienti con sottotipo istologico a cellule non chiare. Inoltre, sette pazienti erano a rischio intermedio, otto a rischio elevato e uno a basso rischio secondo il punteggio prognostico di Heng.

«La popolazione che abbiamo valutato era abbastanza eterogenea: alcuni pazienti erano già stati trattati più volte con diversi farmaci e alcuni avevano anche già fatto l'immunoterapia, quindi erano particolarmente interessanti da studiare» ha spiegato l'oncologa.

Riattivazione della risposta immunitaria e riduzione dell'effetto immunosoppressivo

«Le analisi hanno rivelato che cabozantinib è in grado fondamentalmente di riattivare la risposta immunitaria attraverso un boost delle cellule citotossiche e anche una riduzione dell'effetto immunosoppressivo, con un'azione duplice, quindi, su due fronti opposti» ha affermato la Verzoni.

Infatti, nella maggior parte delle cellule mononucleate del sangue periferico si è osservata una riduzione significativa rispetto al basale dei sottogruppi di cellule mieloidi immunosoppressive a favore di un'immunità adattativa e innata antitumorale protettiva.

In particolare, dopo 3 mesi di trattamento con cabozantinib si è osservata una riduzione notevole delle cellule soppressive di derivazione mieloide granulocitiche, di quelle monocitiche e delle cellule mieloidi TIM3+, sottopopolazioni note per il loro effetto immunosoppressivo, mentre i monociti protettivi e di pattugliamento hanno mostrato un notevole aumento.

Nel contempo, i campioni prelevati e analizzati dopo i 3 mesi di terapia con il TKI hanno mostrato un aumento della componente effettrice linfoide, in particolare con un incremento percentuale delle cellule NK citolitiche e attivate e una diminuzione delle cellule NK anergiche.

Il trattamento con il TKI ha portato, inoltre, a un aumento delle cellule effettrici T CD8+ e CD4+ attivate.

Questi ultimi dati indicano che cabozantinib potrebbe intensificare il potenziale di soppressione tumorale diretto e mediato da anticorpi delle cellule NK e T, sia come effetto diretto sia attraverso la riduzione della pressione immunosoppressiva esercitata dalle popolazioni cellulari mieloidi.

Cabozantinib possibile "apripista" per l'immunoterapia

«I nostri risultati prefigurano uno scenario molto interessante, nel quale cabozantinib potrebbe fare da "traino e apripista" all'immunoterapia, creando condizioni più favorevoli per ottenere una risposta a questo trattamento. Quest'effetto potrebbe risultare particolarmente importante nei pazienti che per il loro fenotipo hanno minori probabilità di rispondere agli inibitori dei checkpoint immunitari, come quelli con tumori "freddi", caratterizzati da una scarsa infiltrazione linfocitaria nel tumore» ha commentato la Verzoni.

Nel frattempo lo studio va avanti e i ricercatori stanno proseguendo la raccolta dei campioni ematici, con l'obiettivo di valutare l'effetto di cabozantinib sulla modulazione del repertorio delle cellule immunitarie circolanti più a lungo termine, cioè dopo 6 mesi di trattamento e al momento della progressione della malattia. «Nei prossimi 6 mesi avremo una visione più chiara di quanto a lungo si mantiene tale tipo di risposta e se correla con l'attività del farmaco» ha concluso l'oncologa.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

E. Verzoni, et al. Potent Natural Killer (NK) and myeloid blood cell remodeling by Cabozantinibzantinib (Cabozantinib) in pretreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. ESMO 2018; poster 882P.
Leggi



Carcinoma renale metastatico, cabozantinib efficace a prescindere dall'espressione di PD-L1

Nei pazienti con carcinoma a cellule renali a cellule chiare metastatico, cabozantinib si è dimostrato efficace in una popolazione non selezionata in base all'espressione della proteina PD-L1, il che ne suggerisce un possibile impiego in combinazione con gli inibitori dei checkpoint immunitari indipendentemente dallo stato di PD-L1. Il dato arriva da un'analisi degli studi **CABOSUN** e **METEOR** presentata a Monaco di Baviera in occasione del congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

Gli studi CABOSUN e METEOR

In questi due studi clinici randomizzati e controllati cabozantinib ha dimostrato di migliorare in questi pazienti la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) in modo consistente rispetto a everolimus e sunitinib, affermando il suo ruolo come possibile opzione terapeutica rispettivamente di prima e seconda linea.

Nello studio CheckMate 214, si è visto che l'espressione del biomarcatore PD-L1 era associata a un miglioramento degli outcome nei pazienti trattati con nivolumab più ipilimumab rispetto a sunitinib. Inoltre, studi precedenti hanno dimostrato che l'espressione di PD-L1 era associata ad outcome peggiori nei pazienti con carcinoma renale metastatico trattati con sunitinib.

PD-L1 utile come biomarcatore prognostico e predittivo di risposta a cabozantinib?

Nel lavoro presentato a Monaco, coordinato da **Toni K. Choueiri** e **Sabina Signoretti**, del Dana-Farber Cancer Institute e del Brigham and Women's Hospital di Boston, i ricercatori hanno



studiato l'utilità dell'espressione di PD-L1, valutata mediante immunoistochimica, come potenziale biomarcatore prognostico e/o predittivo dell'attività di cabozantinib nei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico, a cellule chiare.

Utilizzando il tessuto tumorale paraffinato e fissato in formalina prelevato al basale da 110 partecipanti dello studio CABOSUN e 306 partecipanti dello studio METEOR, i ricercatori hanno valutato l'espressione di PD-L1 sia sulle cellule tumorali sia sulle cellule immunitarie mediante la doppia colorazione immunoistochimica di PD-L1 e CD45/CD163 (marcatori della presenza di cellule immunitarie).

Il 29% dei campioni dei pazienti dello studio METEOR e il 23% di quelli dei pazienti dello studio CABOSUN contenevano cellule tumorali positive per PD-L1.

Nello studio METEOR, la PFS mediana è risultata di 8,5 con cabozantinib contro 5,6 mesi con everolimus (P = 0,027) e l'OS mediana rispettivamente di 21,3 mesi contro a 15,1 (P = 0,003). Nello studio CABOSUN, invece, la PFS mediana è risultata di 8,3 mesi con cabozantinib contro 5,5 mesi con sunitinib (P = 0,059), mentre l'OS mediana è risultata rispettivamente di 28,1 mesi contro 20,8 mesi (P = 0,05).

Il confronto dei risultati di PFS in base all'espressione di PD-L1 ha evidenziato risultati coerenti tra le varie misure dell'espressione della proteina, tra cui l'espressione di PD-L1 sulle cellule immunitarie, il punteggio combinato di PD-L1, e utilizzando diversi cut-off di PD-L1.

Sopravvivenza maggiore con cabozantinib rispetto a sunitinib o everolimus indipendentemente da PD-L1

Nell'analisi univariata, i pazienti con livelli di PD-L1 < 1% sulle cellule tumorali hanno mostrato una PFS e un'OS migliori rispetto ai pazienti con cellule tumorali PD-L1-positive in entrambi gli studi, indipendentemente dalla terapia assegnata.

Nello studio METEOR, nel sottogruppo di pazienti con un'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali < 1% la PFS mediana è risultata di 8,5 mesi con cabozantinib (IC al 95% 7,2-13,5) contro 4,1 mesi con everolimus (IC al 95% 3,7-6,0), con un hazard ratio (HR) pari a 0,46 (IC al 95% 0,32-0,66), mentre nel sottogruppo con espressione di PD-L1 ≥ 1% la PFS mediana è risultata pari rispettivamente a 5,6 mesi (IC al 95% 4,5-7,4) contro 3,7 mesi (IC al 95% 2,5-5,3), con un HR pari a 0,66 (IC al 95% 0,40-1,11).



Nello studio CABOSUN, nel sottogruppo di pazienti con un'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali < 1% la PFS mediana è risultata di 11 mesi con cabozantinib (IC al 95% 6,8 -15,6) contro 5 mesi con sunitinib (IC al 95% 3,0-12,9), con un HR pari a 0,47 (IC al 95% 0,26 - 0,86), mentre nel sottogruppo di pazienti con un'espressione di PD-L1 ≥ 1% la PFS mediana è risultata pari rispettivamente a 8,4 mesi (IC al 95% 1,1-16,6) contro 3,1 mesi (IC al 95% 1,6-10,1), con un HR pari a 0,46 (IC al 95% 0,18-1,21).

In entrambi i trial, l'analisi multivariata, nella quale si è tenuto conto dei gruppi di rischio prognostico secondo la classificazione dell'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) e della presenza di metastasi ossee, non ha evidenziato differenze significative a seconda dell'espressione di PD-L1.

Il commento di un'esperta

Cristina Suárez, del Vall d'Hebron Institut d'Oncologia di Barcellona, invitata a discutere i risultati dello studio, ha fatto notare che nell'analisi univariata i pazienti con cellule tumorali PD-L1-positive hanno mostrato una PFS e un'OS peggiori rispetto a quelli PD-L1-negativi e che, combinando i due studi, l'associazione tra l'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali e l'OS è risultata statisticamente significativa.

L'esperta ha poi ribadito che cabozantinib ha mostrato un'efficacia clinica superiore rispetto a everolimus e sunitinib sia nei pazienti PD-L1-positivi sia nei pazienti PD-L1-negativi e ha sottolineato che la doppia colorazione immunoistochimica è una metodica efficace per caratterizzare lo stato di PD-L1 sulle cellule tumorali e immunitarie.

Alessandra Terzaghi



Bibliografia

T.K. Choueiri, et al. PD-L1 status and clinical outcomes to cabozantinib, sunitinib and everolimus in patients with metastatic clear-cell RCC treated on CABOSUN and METEOR clinical trials. ESMO 2018; abstract LBA 34.
Leggi

Carcinoma a cellule renali, avelumab più axitinib ritarda la progressione rispetto allo standard of care

La combinazione dell'inibitore del checkpoint immunitario PD-L1 avelumab e dell'inibitore delle tirosin chinasi (TKI) axitinib ha migliorato in misura sostanziale la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con carcinoma a cellule renali in fase avanzata e non trattati in precedenza per questo stadio della malattia. I dati provengono dallo studio di fase 3 **JAVELIN Renal 101** appena presentato al congresso dell'**European Society of Medical Oncology** (ESMO), in corso a Monaco di Baviera.

Nel sottogruppo di pazienti PD-L1-positivi trattato con l'associazione avelumab e axitinib, la PFS è risultata di 13,8 mesi contro 7,2 mesi ottenuti con sunitinib (HR 0,61; P < 0,0001). Invece, nell'intera popolazione studiata, indipendentemente dall'espressione di PD-L1, la PFS è risultata di 13,8 mesi contro 8,4 mesi (HR 0,69; P = 0,0001).

La percentuale di risposta obiettiva confermata è risultata rispettivamente del 55,2% (IC al 95% 49,9-61,2) e 25,5% (IC al 95% 20,6-30,9).

«JAVELIN Renal 101 è il primo studio di fase 3 con risultati positivi in cui si è confrontata la combinazione di un inibitore di un checkpoint immunitario e un TKI con il solo TKI nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato» ha sottolineato l'autore principale dello studio, **Robert Motzer**, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York.



«I risultati supportano il potenziale di avelumab più axitinib come nuovo trattamento per i pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato. Il beneficio della terapia combinata è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti, sia dai singoli sperimentatori sia da revisori indipendenti, e indipendentemente dai livelli di PD - L1» ha continuato Motzer.

Malgrado le terapie disponibili, le prospettive per i pazienti con RCC avanzato rimangono scarse e meno del 10% dei pazienti è

ancora vivo a 5 anni dalla diagnosi. Servono quindi nuove opzioni terapeutiche. Avelumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina PD-L1 (ligando della proteina PD-1), mentre axitinib è un TKI, classe di farmaci che rappresenta il pilastro di questo tipo di trattamento.

«I TKI e gli inibitori dei checkpoint immunitari come avelumab potrebbero avere un funzioni immunomodulanti, che, se combinate, possono fornire benefici clinici nei pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato che superano gli effetti dei rispettivi farmaci in monoterapia, senza compromettere la tossicità» ha spiegato Motzer.

Lo studio JAVELIN Renal 101, un trial multicentrico randomizzato, ha coinvolto 886 pazienti affetti da cancro al rene che appartenevano a tutte le categorie di rischio - basso, intermedio e alto – secondo la classificazione MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center/Motzer), trattati coi farmaci in studio come prima linea di trattamento.



Avelumab è stato somministrato a 442 pazienti alla dose di 10 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane in combinazione con axitinib 5 mg per via orale due volte al giorno. Il 444 pazienti del gruppo di confronto, invece, sono stati trattati con sunitinib 50 mg per via orale una volta al giorno per 4 settimane, seguite da 2 settimane di riposo (4/2).

Gli endpoint primari erano la PFS nei pazienti PD-L1-positivi (fino a 30 mesi) e la sopravvivenza globale nei pazienti con PD-L1+ fino a 5 anni.

Gli eventi avversi di grado 3 o superiore comparsi durante il trattamento hanno avuto un'incidenza del 71,2% nei pazienti trattati con la combinazione contro il 71,5% in quelli trattati con sunitinib e hanno portato alla sospensione del farmaco, rispettivamente nel 22,8% e 13,4% dei pazienti.

Thomas Powles, consulente oncologo del Barts Health NHS Trust, Londra, Regno Unito, ha così commentato i risultati. «I risultati sono accattivanti. I tassi di risposta sono doppi rispetto a quelli ottenuti con i precedenti standard di cura e la sopravvivenza libera da progressione sta entrando in un territorio molto importante per uno studio randomizzato. Questo approccio prevede la somministrazione delle combinazioni degli agenti più attivi, quindi non si sa se questo si tradurrà in un segnale di sopravvivenza altrettanto impressionante, come si è visto con altre combinazioni di immunoterapici».

Danilo Magliano

Bibliografia

R. Motzer, et al. JAVELIN Renal 101: a randomized, phase 3 study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). ESMO 2018; abstract LBA6_PR.
Leggi

Cancro prostatico metastatico, concetto rivoluzionario: radioterapia locale del tumore primario allunga la vita

La radioterapia alla prostata migliora del 32% la sopravvivenza globale (OS) negli uomini con carcinoma della prostata metastatico di nuova diagnosi che hanno un basso carico di malattia metastatica ma non in quelli che hanno un carico maggiore di malattia, secondo i risultati di un'analisi dell'ampio studio comparativo, lo studio **STAMPEDE**, riportato a Monaco di Baviera nel corso del convegno annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO).

«Il trattamento standard per gli uomini con carcinoma prostatico metastatico è attualmente solo sistemico farmacologico» ha spiegato l'autore principale, **Chris Parker**, oncologo clinico presso The Royal Marsden, NHS Foundation Trust, di Sutton (UK). «Si pensava che se il cancro si fosse già diffuso altrove, allora non aveva senso trattare la prostata stessa con un intervento chirurgico o una radioterapia».

Fino al 2013, lo standard di cura era la terapia di deprivazione androgenica (ADT) da sola. Negli ultimi anni, con gli esiti degli studi CHAARTED, LATITUDE e STAMPEDE-abiraterone, il nuovo standard per il carcinoma della prostata metastatico naïve agli ormoni è diventato ADT più docetaxel o abiraterone acetato.

L'intuizione alla base dello studio

Tuttavia, Parker e colleghi hanno ipotizzato che il trattamento al tumore primitivo avrebbe fornito un beneficio generale di sopravvivenza per gli uomini con carcinoma della prostata metastatico e che il beneficio di sopravvivenza sarebbe stato maggiore negli uomini con un carico metastatico inferiore.

«Anche se i risultati sono migliorati, i pazienti muoiono ancora di cancro alla prostata metastatico entro 5 anni, quindi è necessario un trattamento più efficace» ha proseguito Parker. «Volevamo sapere se la radioterapia alla prostata potesse non solo migliorare il controllo locale, ma anche rallentare la progressione della malattia metastatica».


Articles

Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial

Christopher C Parker, Nicholas D James, Christopher D Brawley, Noel W Clarke, Alex P Hoyle, Adnan Ali, Alastair W S Ritchie, Gerhardt Attard, Simon Chowdhury, William Cross, David P Dearnaley, Silke Gillessen, Clare Gilson, Robert J Jones, Ruth E Langley, Zafar I Malik, Malcolm D Mason, David Matheson, Robin Millman, J Martin Russell, George N Thalmann, Claire L Amos, Roberto Alonzi, Amit Bahl, Alison Birtle, Omar Din, Hassan Douis, Chinnamani Eswar, Joanna Gale, Melissa R Gannon, Sai Jonnada, Sara Khaksar, Jason F Lester, Joe M O'Sullivan, Omi A Parikh, Ian D Pedley, Delia M Pudney, Denise J Sheehan, Narayanan Nair Srihari, Anna T H Tran, Mahesh K B Parmar*, Matthew R Sydes*, on behalf of the Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators†

Summary

Background Based on previous findings, we hypothesised that radiotherapy to the prostate would improve overall survival in men with metastatic prostate cancer, and that the benefit would be greatest in patients with a low metastatic burden. We aimed to compare standard of care for metastatic prostate cancer, with and without radiotherapy.

Methods We did a randomised controlled phase 3 trial at 117 hospitals in Switzerland and the UK. Eligible patients had newly diagnosed metastatic prostate cancer. We randomly allocated patients open-label in a 1:1 ratio to standard of care (control group) or standard of care and radiotherapy (radiotherapy group). Randomisation was stratified by hospital, age at randomisation, nodal involvement, WHO performance status, planned androgen deprivation therapy, planned docetaxel use (from December, 2015), and regular aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug use. Standard of care was lifelong androgen deprivation therapy, with up-front docetaxel permitted from December, 2015. Men allocated radiotherapy received either a daily (55 Gy in 20 fractions over 4 weeks) or weekly (36 Gy in six fractions over 6 weeks) schedule that was nominated before randomisation. The primary outcome was overall survival, measured as the number of deaths; this analysis had 90% power with a one-sided α of 2·5% for a hazard ratio (HR) of 0·75. Secondary outcomes were failure-free survival, progression-free survival, metastatic progression-free survival, cancer-specific survival, and symptomatic local event-free survival. Analyses used Cox proportional hazards models, adjusted for stratification factors. The primary outcome analysis was by intention to [illegible] tested the effects of prostate radiotherapy by baseline metastatic burden [illegible] ClinicalTrials.gov, number NCT00268476.

[illegible] were allocated the control [illegible] median

Published Online October 21, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3

See Online/Comment http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32598-4

*Contributed equally

†Listed at the end of the Article

Academic Urology Unit, Royal Marsden Hospital, London, UK (C C Parker MD, Prof D P Dearnaley FRCR); Institute of Cancer Research, London, UK (C C Parker, Prof D P Dearnaley); Institute of Cancer and Genomic Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK (Prof N D James PhD); Medical Research Council (MRC) Clinical Trials Unit at University College London (UCL), London, UK (C D Brawley MSc, C Gilson MRCP, A W S Ritchie MD, C Gilson MRCP, [illegible] PhD, R Millman,

Il braccio più recente dello studio STAMPEDE

Lo studio STAMPEDE è un trial a più bracci e multistadio che comprendeva un confronto randomizzato di fase 3, volto a verificare se la radioterapia alla prostata migliorasse l'OS negli uomini con carcinoma della prostata metastatico. Si tratta del braccio più recente dello studio STAMPEDE, una sperimentazione clinica ancora in corso, che può aggiungere bracci mentre procede e che ha già arruolato oltre 10.000 uomini.

I ricercatori, come accennato, si sono basati sull'ipotesi che i tumori primari - che sono i tumori originari o i primi che si manifestano in un paziente con cancro - potessero contribuire alla progressione della malattia e alla minore sopravvivenza nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico.

Il disegno dello studio

Lo studio ha coinvolto 2061 pazienti del Regno Unito e della Svizzera ai quali era stato diagnosticato di recente il tumore, già in fase metastatica. L'obiettivo iniziale era di arruolare 1250 uomini, poi saliti a 1800 e aumentati ulteriormente.

Le caratteristiche di base erano ben bilanciate nei due gruppi. L'età mediana era di 68 anni, il PSA mediano pari a 97-98, il 42% della coorte aveva un basso carico metastatico basso e il 57-58% un carico metastatico elevato. Il 18% in entrambi i bracci aveva fatto uso in precedenza di docetaxel.

L'outcome primario era l'OS, mentre gli secondari comprendevano la sopravvivenza senza fallimento, eventi locali sintomatici e la tossicità.

I metodi

Gli uomini arruolati sono stati assegnati in modo casuale a un trattamento standard consistente in una ADT permanente oppure allo standard più la radioterapia alla prostata. Nel 2016 al regime di cura standard è stato aggiunto docetaxel. Il programma di radioterapia consisteva in 55Gy/20f al giorno per 4 settimane o 36Gy/6f alla settimana per 6 settimane.



I pazienti sono stati stratificati per la randomizzazione in base a regime radioterapico, età, coinvolgimento linfonodale, sito di randomizzazione, performance status OMS, tipo di ADT, uso di acido acetilsalicilico/FANS e docetaxel.

La radioterapia è stata somministrata solo sulla prostata (non sull'intera pelvi).

I risultati dell'analisi pre-specificata

Nell'intera coorte dei pazienti, la radioterapia della prostata ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza senza fallimento (HR 0,68; IC al 95% 0,68-0,84), ma non l'OS (HR 0,92; IC al 95% 0,80-1,06). L'analisi pre-specificata del sottogruppo degli 819 uomini con basso carico di malattia metastatica ha dimostrato un miglioramento del 32% dell'OS in coloro che avevano ricevuto la radioterapia più la terapia standard rispetto al solo trattamento standard (HR 0,68; IC al 95% 0,52-0,90). Il miglioramento assoluto dell'OS a 3 anni nel primo gruppo è stato dell'8%.

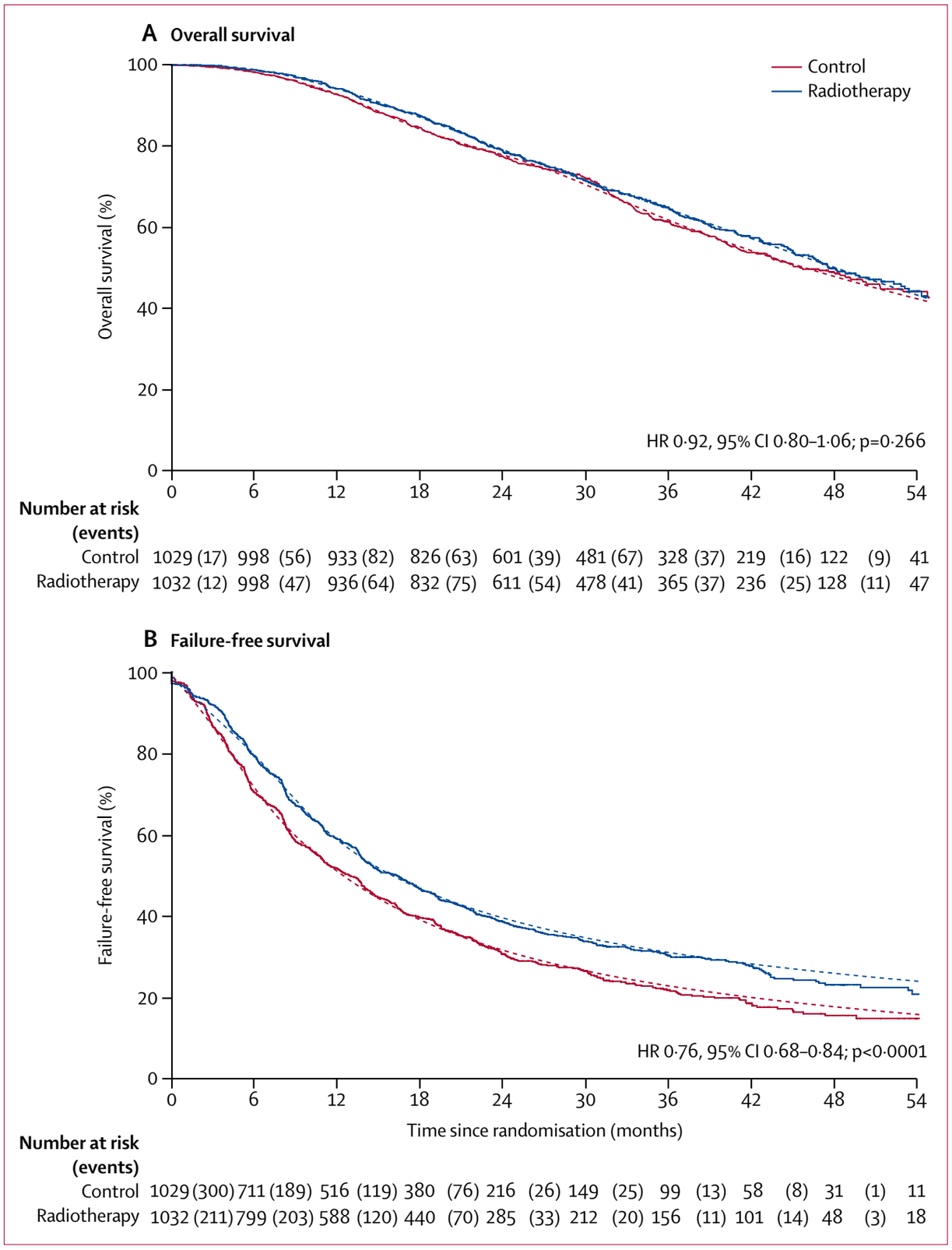


Figure 2: **Overall survival and failure-free survival, by treatment**
HR=hazard ratio. Solid lines show the Kaplan-Meier analysis and dotted lines show the flexible parametric model.

Al contrario, l'OS non è migliorata con l'aggiunta della radioterapia allo standard nei 1120 uomini con un carico metastatico superiore, definito dalla presenza di quattro o più metastasi ossee, di cui almeno una al di fuori dello scheletro assiale, e/o di metastasi viscerali.

La radioterapia alla prostata è stata ben tollerata, con un 5% di pazienti che hanno sviluppato eventi avversi di grado 3-4 durante il trattamento e un 4% dopo il trattamento. «C'è stato un piccolo aumento del rischio di effetti collaterali a carico della vescica e dell'intestino, ma tali effetti sono stati modesti e sicuramente superati dal beneficio in termini di sopravvivenza» ha affermato Parker.

Discussione e conclusioni

In sintesi, in soggetti con carcinoma prostatico metastatico, la radioterapia della prostata:

- non ha migliorato la sopravvivenza nei pazienti non selezionati;
- ha effettivamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti con basso carico metastatico;
- è stata ben tollerata.

Alla luce di questi risultati, «la radioterapia della prostata, in aggiunta al trattamento farmacologico, dovrebbe ora rappresentare un'opzione di trattamento standard per gli uomini con malattia oligometastatica N1» ha sostenuto Parker.

La malattia oligometastatica rappresenta i pazienti all'estremità inferiore dello spettro metastatico. Anche se non facilmente definibile, ci sono aspetti impliciti in questa terminologia: un decorso di malattia meno aggressivo; un unico sottoinsieme di pazienti che può beneficiare di un ciclo di terapia locale più aggressivo; caratteristiche molecolari o cliniche uniche che possono beneficiare di un approccio multimodale.

Per di più, ha fatto notare Parker, la radioterapia della prostata è una tecnica semplice, relativamente economica e ampiamente disponibile in ogni centro oncologico in tutto il mondo e, quindi, facilmente implementabile.

L'autore ha poi aggiunto che i risultati dello studio sono rilevanti anche per i pazienti con linfonodi pelvici positivi, ma con malattia non metastatica (N1M0) per i quali l'aggiunta della radioterapia al trattamento farmacologico potrebbe essere curativa.

Due commenti con importanti spunti di riflessione

«Per la prima volta, questo studio fornisce prove del fatto che il trattamento del tumore primario locale è associato a un miglioramento della sopravvivenza globale negli uomini con carcinoma della prostata metastatico e malattia disseminata minima» ha commentato **Karim Fizazi**, dell'Institut Gustave Roussy, dell'Università di Parigi Sud. «È molto probabile che questi dati cambieranno la pratica clinica per gli uomini con cancro alla prostata di nuova diagnosi oligometastatico» ha aggiunto il professore.

In prospettiva, ha detto che «per gli uomini con un carico maggiore di malattia sono necessari più dati per capire se un trattamento locale precoce possa migliorare o prevenire i sintomi locali, il che, di per sé, potrebbe giustificarne l'uso in assenza di un beneficio complessivo di sopravvivenza».

Quanto ai limiti dello studio, Fizazi ha osservato che, sebbene si trattasse di un ampio studio randomizzato di fase 3, solo il 18% dei pazienti era stato trattato da subito con docetaxel e nessuno con abiraterone, sebbene questi trattamenti facciano ora parte del trattamento standard.

Ignacio Duran, dell'Ospedale Universitario Marques de Valdecilla di Santander (in Spagna), ha ricordato che, sebbene nel mondo occidentale il cancro alla prostata sia normalmente diagnosticato in uno stadio localizzata, il 10% degli uomini si presenta con un tumore metastatico già alla diagnosi.

«Siamo stati mentalmente abituati a trattare questi pazienti in un modo diverso, focalizzandoci sul principale "combustibile" del cancro alla prostata, che è il testosterone. Più recentemente abbiamo aggiunto nuovi trattamenti all'ADT, quali docetaxel o abiraterone acetato, ma non avevamo mai preso in considerazione di trattare il tumore locale in un contesto di malattia diffusa, e questo lo ritengo rivoluzionario».

Il passo successivo, ha concluso l'esperto, sarà determinare se combinando la radioterapia alla prostata con docetaxel e abiraterone si possa migliorare ulteriormente la sopravvivenza.

Giorgio Ottone

Bibliografia

C. Parker, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018; doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3



Carcinoma prostatico metastatico, con il PARP-inibitore rucaparib risponde quasi la metà dei pazienti

Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico (mCRPC) trattati con il PARP-inibitore rucaparib si è ottenuta una risposta nel 44% dei pazienti con alterazioni BRCA 1/2 e si è osservata una riduzione significativa dei livelli di antigene prostatico specifico (PSA) nel 51% casi.

Sono i risultati dello studio di fase 2 **TRITON2**, tutt'ora in corso, presentati al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) che si sta svolgendo a Monaco, in Germania.

I risultati iniziali dello studio TRITON2 hanno portato alla designazione di "breakthrough therapy" concessa lo scorso 2 ottobre dalla Food and Drug Administration a rucaparib come trattamento in monoterapia per i pazienti adulti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico portatori di alterazioni di BRCA1/2 e trattati in precedenza con almeno una terapia diretta ai recettori androgenici (AR) e la chemioterapia a base di taxani.

«Rucaparib ha già mostrato una attività antitumorale nelle indicazioni approvate per le donne con carcinoma ovarico avanzato», ha affermato l'autore principale dello studio, **Wassim Abida**, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York. «Questi nuovi dati mostrano che il farmaco potrebbe rappresentare un nuovo approccio per il trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico associato ad alterazioni di



BRCA1/2, che può consentire di ottenere una risposta clinica in pazienti con poche opzioni terapeutiche residue».

Lo studio TRITON 2

Lo studio TRITON 2 è un trial internazionale di fase 2, multicentrico e in aperto, volto a valutare rucaparib in soggetti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico con mutazioni di BRCA 1/2 (germinali o somatiche).

I pazienti arruolati erano già stati trattati in precedenza con almeno una terapia indirizzata al recettore degli androgeni (AR) o una chemioterapia a base di taxani e sono stati sottoposti a screening per valutare la presenza o meno di un'alterazione deleteria germinale o somatica nei geni BRCA1, BRCA2 o di uno fra altri 13 geni coinvolti nella ricombinazione omologa (HR).

Gli endpoint primari dello studio sono il tasso di risposta obiettiva (ORR) confermato dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST/PCWG3 nei pazienti con malattia misurabile al basale e la risposta del PSA (risposta biochimica) nei pazienti con malattia non misurabile al basale, mentre gli endpoint secondari comprendono la sopravvivenza globale (OS), la percentuale di beneficio clinico, la sicurezza e la tollerabilità.



Risposta in quasi metà dei pazienti

Finora sono stati trattati con rucaparib 85 pazienti, con una durata mediana di trattamento di 3,7 mesi e un follow-up mediano di 5,7 mesi. La durata mediana del trattamento in pazienti con alterazioni di BRCA1/2 è di 4,4 mesi. I pazienti nei quali si è potuta valutare per la risposta RECIST/PCWG3 sono stati 46 (il 54,1%), fra cui 25 con alterazioni di BRCA1/2. Nei pazienti con alterazioni di BRCA1/2 trattati con rucaparib, l'ORR è risultato del 44,0% (11/25) e tra i 45 pazienti valutabili con alterazioni di BRCA1/2, il 51,1% ha ottenuto una risposta del PSA confermata.

Dal punto di vista della tollerabilità, gli eventi avversi più comuni comparsi durante il trattamento di qualsiasi grado sono stati astenia/affaticamento (44,7%), nausea (42,4%), anemia/diminuzione dell'emoglobina (22,4%) e costipazione (28,2%). Cinque pazienti (il 5,9%) hanno interrotto la terapia e un paziente è morto a causa della progressione della malattia.

Un metodo meno invasivo per la profilazione genomica

Al congresso ESMO verranno anche presentati i dati di profilazione genomica eseguita su campioni tissutali e sul DNA libero circolante nel plasma (cfDNA), ottenuti negli studi del programma di sviluppo clinico TRITON.

I dati suggeriscono che il cfDNA plasmatico può essere utilizzato per identificare le alterazioni deleterie dei geni coinvolti nella ricombinazione omologa in modo meno invasivo rispetto alla classica biopsia tissutale. L'analisi del cfDNA consentirebbe, inoltre, di evitare l'utilizzo di campioni di tessuto archiviati, ai quali spesso si ricorre a causa dell'invasività della biopsia tissutale, che non sarebbero rappresentativi delle alterazioni somatiche che emergono nel carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico.

«L'analisi del tessuto tumorale si basa molto su campioni archiviati, prelevati al momento della diagnosi su un nuovo paziente, ma potrebbe non cogliere tutte le alterazioni che emergono nei soggetti con malattia metastatica», ha sottolineato **Simon Chowdhury** del Guy's Hospital & Sarah Cannon Research Institute. «I dati di screening dimostrano che esiste un'elevata concordanza tra le alterazioni rilevate sui tessuti e nelle analisi sul plasma. Per la sua minore invasività, l'analisi del cfDNA plasmatico potrebbe essere più adatta sia per i medici sia per i pazienti e permetterebbe di identificare anche più pazienti arruolabili negli studi clinici su rucaparib».

Davide Cavaleri

Bibliografia

W. Abida, et al. Preliminary results from TRITON2: a phase 2 study of rucaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ESMO 2018; abstract PD793.
Leggi





Dott. Giuseppe Procopio

Tumore del rene: novità dal congresso europeo ESMO

GUARDA IL VIDEO



Dott. Giuseppe Procopio

Tumore del rene avanzato, efficacia di pazopanib nella prima linea metastatica. Studio di real world

GUARDA IL VIDEO

GASTROINTESTINALI

Carcinoma epatocellulare pretrattato, efficacia di cabozantinib confermata in diversi sottogruppi

Cancro al colon iniziale, dati molto promettenti con nivolumab più ipilimumab neoadiuvanti in alcuni pazienti

Cancro del colon-retto metastatico, immunoterapia combinata in prima linea promettente nei pazienti con alta instabilità dei microsatelliti

Tumore gastroesofageo, donne più inclini ad alcuni effetti collaterali della chemioterapia

Carcinoma epatocellulare pretrattato, efficacia di cabozantinib confermata in diversi sottogruppi

Nei pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato trattati con l'inibitore multichinasico cabozantinib in seconda e terza linea, il beneficio di sopravvivenza, sia globale (OS) sia libera da progressione (PFS), si ottiene indipendentemente dai livelli basali di alfafetoproteina (AFP), e quindi anche in presenza di livelli elevati del biomarcatore, di norma associati a una prognosi sfavorevole. Lo evidenzia una sottoanalisi dello studio **CELESTIAL** presentata di recente a Monaco di Baviera, al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

Al convegno sono stati portati i risultati anche di altre due sottoanalisi dello studio. La seconda dimostra che nei pazienti trattati con cabozantinib, il beneficio di OS e PFS si è ottenuto indipendentemente dal fatto che fossero stati sottoposti prima alla chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) oppure no e dal numero di precedenti TACE. Infine, dalla terza emerge che il farmaco in genere ha migliorato l'outcome nei diversi sottogruppi definiti in base dell'estensione della malattia, e quindi anche nei pazienti con carico tumorale elevato e malattia estesa.

«Tutti questi risultati derivano da analisi post-hoc e non hanno quindi lo stesso valore statistico delle analisi pre-specificate; tuttavia, per il clinico sono molto importanti perché abbiamo analizzato i pazienti sulla base di tre diverse caratteristiche basali Ð i valori di AFP, la pregressa TACE e il carico di malattia Ð e in tutti i sottogruppi abbiamo confermato il beneficio del farmaco, con risultati che vanno esattamente nella stessa direzione dell'analisi principale, in cui si è sancita la superiorità di cabozantinib rispetto al placebo, rafforzando ulteriormente il dato» ha dichiarato ai microfoni di Pharmastar una delle autrici principali dello studio, **Lorenza Rimassa**, dell'UO Oncologia Medica, dell'Humanitas Cancer Center di Rozzano (Milano).

Proprio sulla base dei risultati dello studio CELESTIAL, la Commissione europea ha appena dato il suo via libera a cabozantinib come trattamento per i pazienti adulti con carcinoma epatocellulare già trattati con sorafenib.

Lo studio CELESTIAL

CELESTIAL è un trial di fase 3 randomizzato, controllato e in doppio cieco al quale hanno preso parte oltre 700 pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato che dovevano essere già stati trattati in precedenza con sorafenib, potevano aver fatto fino a un massimo di due linee precedenti di terapia sistemica per la malattia avanzata e avevano mostrato segni di progressione dopo almeno un trattamento sistemico. Inoltre, dovevano avere un punteggio Child-Pugh A e un performance status ECOG ≤ 1.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con cabozantinib (un inibitore delle tirosin chinasi dei recettori MET, VEGFR e AXL) 60 mg una volta al giorno o un placebo e stratificati in base all'eziologia del tumore, all'area geografica di provenienza e all'estensione della malattia.

In questo studio, pubblicato nel luglio scorso sul New England Journal of Medicine, cabozantinib ha dimostrato di migliorare in modo significativo rispetto al placebo sia l'OS (mediana di 10,2 mesi contro 8 mesi; HR 0,76; IC al 95% 0,63-0,92; P = 0,0049) sia

la PFS (mediana di 5,2 mesi contro 1,9 mesi; HR 0,44; IC al 95% 0,36- 0,52; P < 0,0001).

Proprio sulla base dei risultati positivi del trial, nel settembre scorso cabozantinib ha avuto il via libera dal Comitato per i medicinali per uso umano (Chmp), il comitato scientifico dell'Agenzia europea per i medicinali (Ema), come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare trattati precedentemente con sorafenib.

Beneficio di sopravvivenza indipendente dai livelli basali di AFP

Nella prima delle tre analisi presentate a Monaco, gli autori hanno analizzato gli outcome in base ai livelli basali di AFP, utilizzando cutoff pari a 20, 200 e 400 ng/ml.

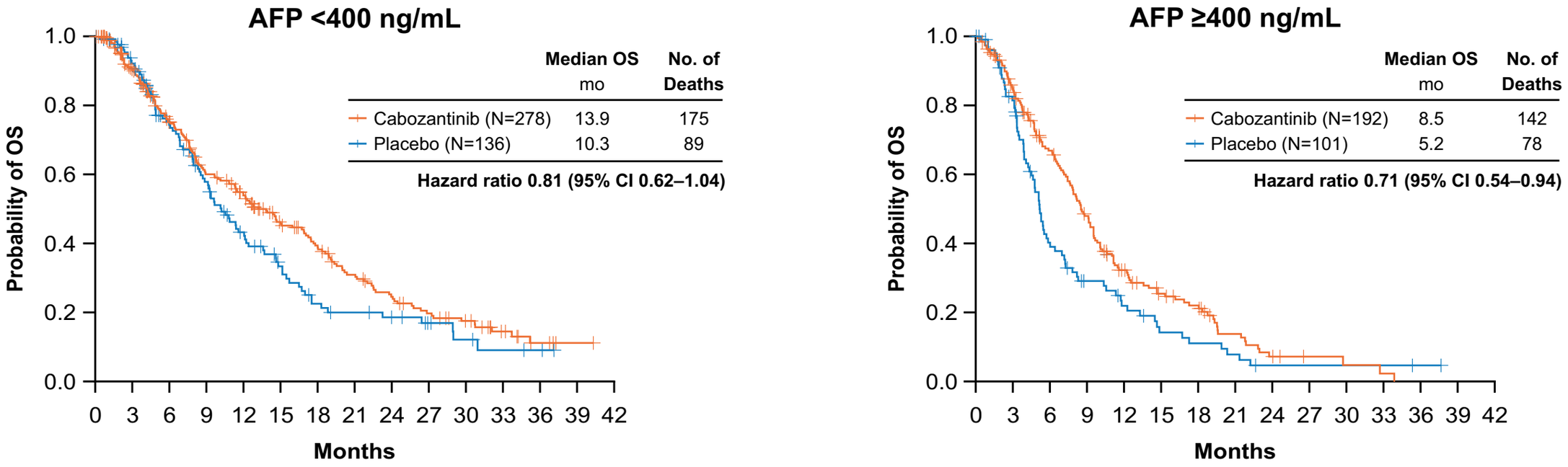
Complessivamente, il 69% dei pazienti aveva al basale livelli di AFP ≥ 20 ng/ml, il 49% livelli di AFP ≥ 200 ng/ml e il 41% livelli di AFP ≥ 400 ng/ml.

Nei pazienti con livelli basali di AFP < 400 ng/ml, l'OS mediana è risultata pari a 13,9 mesi con cabozantinib contro 10,3 mesi con il placebo (HR 0,81) e la PFS mediana rispettivamente di 5,5 mesi contro 1,9 mesi (HR 0,47). Nei pazienti con AFP ≥ 400 ng/ml, l'OS mediana è risultata rispettivamente di 8,5 mesi contro 5,2 mesi (HR 0,71) e la PFS mediana di 3,9 mesi contro 1,9 mesi (HR 0,42).

Il farmaco ha migliorato l'OS rispetto al placebo anche nel sottogruppo con livelli basali di AFP ≥ 200 ng/ml e in quello con livelli basali di AFP ≥ 20 ng/ml; inoltre, ha migliorato la PFS indipendentemente dai livelli basali del biomarcatore.

Da notare che i pazienti con livelli basali elevati di AFP hanno sviluppato una transaminite di alto grado con maggiore frequenza rispetto a quelli con livelli più bassi in entrambi i bracci di trattamento; l'aumento dell'aspartato aminotransferasi di grado 3/4 è stato dell'8% con cabozantinib contro 4% con il placebo nel sottogruppo con AFP < 400 ng/ml e rispettivamente del 17% contro 11% in quello con AFP ≥ 400 ng/ml.

Figure 1. Overall Survival



Dunque, nei pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato già trattati in precedenza, cabozantinib ha migliorato l'OS e la PFS rispetto al placebo in tutti i sottogruppi definiti in base ai livelli basali di AFP, anche nei pazienti che presentavano livelli basali elevati della proteina.

«Questi risultati sono importanti per la pratica clinica perché mostrano che tutti i pazienti ottengono un beneficio da cabozantinib rispetto al placebo, indipendentemente dal valore basale di AFP. Il farmaco è quindi utile anche nei soggetti con valori elevati del biomarcatore, superiori a 400 ng/ml, che hanno in genere una prognosi più sfavorevole» ha commentato Rimassa.

Cabozantinib migliora la sopravvivenza in chi ha fatto prima la TACE e chi no

Nei pazienti con carcinoma epatocellulare in stadio intermedio, la TACE ha dimostrato di prolungare l'OS ed è un trattamento comunemente utilizzato per i pazienti con malattia localizzata. Tuttavia, coloro che sono stati sottoposti a questa procedura spesso vanno incontro a una progressione della malattia e necessitano di un trattamento sistemico.

Nella seconda analisi dello studio CELESTIAL presentata a Monaco, gli autori hanno analizzato gli outcome a seconda del fatto che i partecipanti avessero fatto o meno una o più TACE (0, ≥1, 1-2, ≥3) prima di essere trattati con cabozantinib o un placebo.

Complessivamente, 203 pazienti (il 43%) nel braccio trattato col farmaco e 111 (il 47%) nel braccio di controllo erano stati sottoposti in precedenza a TACE, con una mediana rispettivamente di due e tre trattamenti. Tra coloro che erano stati sottoposti alla procedura, il 54% aveva fatto uno o due trattamenti e il 46% ne aveva fatti almeno tre.



Fra i pazienti che avevano fatto la TACE, il 67% aveva già fatto in precedenza un trattamento sistemico (contro il 76% fra chi non l'aveva fatta) e il 32% ne aveva fatti due (contro il 23% fra chi non era stato sottoposto alla procedura).

Le analisi hanno evidenziato che il trattamento con cabozantinib è associato a un miglioramento dell'OS e della PFS rispetto al placebo, sia nei pazienti che erano stati sottoposti a TACE in precedenza sia in quelli che non l'avevano ricevuta.

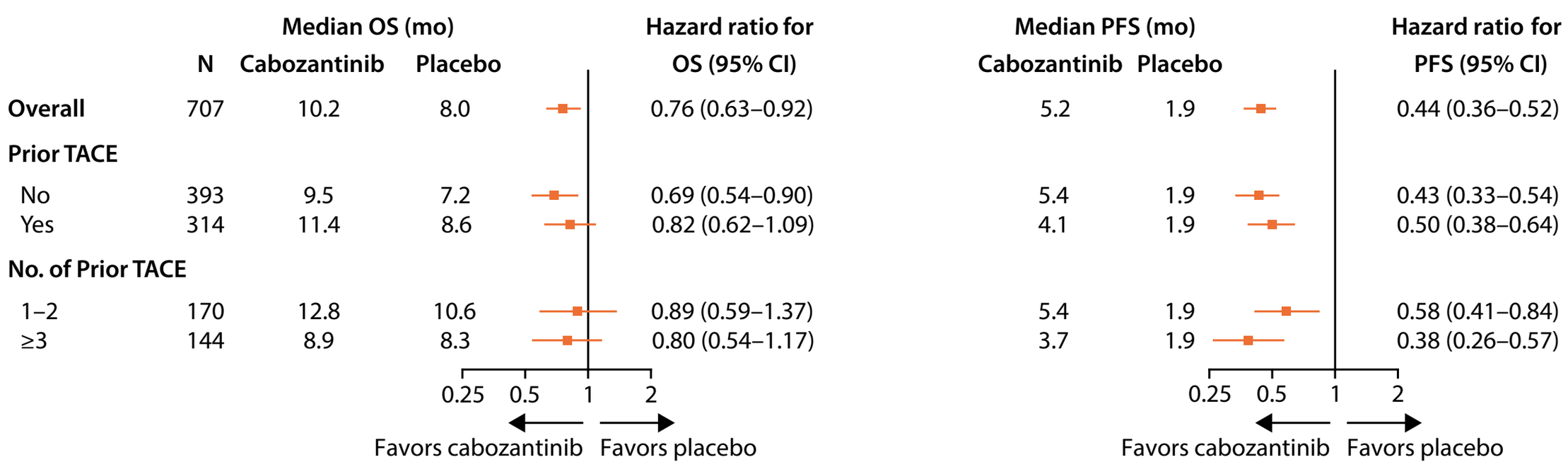
L'OS mediana, infatti, è risultata di 11,4 mesi con cabozantinib contro 8,6 mesi con il placebo nel sottogruppo trattato con TACE (HR 0,82) e 9,5 mesi con cabozantinib contro 7,2 mesi con il placebo (HR 0,69) in quello non sottoposto alla procedura, mentre la PFS mediana è risultata rispettivamente di 5,4 mesi contro 1,9 mesi (HR 0,43) e 4,1 mesi contro 1,9 mesi (HR 0,50).

Gli eventi avversi di grado 3/4 sono risultati simili nei pazienti sottoposti in precedenza a TACE e in quelli non sottoposti alla procedura in entrambi i bracci di trattamento.

«Questa sottoanalisi presenta due aspetti rilevanti: uno riguarda l'efficacia, l'altro la tollerabilità. Quanto al primo, i dati mostrano che cabozantinib offre un beneficio anche nei pazienti che sono stati sottoposti a TACE, anche più d'una, il che è importante perché molti – quasi la metà nel nostro studio – effettuano questa procedura prima di accedere a un trattamento sistemico» ha sottolineato Rimassa.

«Riguardo alla tollerabilità, sappiamo da dati osservazionali di letteratura che, spesso, più TACE si fanno e peggiore è la funzione epatica, che può arrivare ad essere non più adeguata per poter eseguire un trattamento sistemico. Il fatto che nella nostra analisi gli eventi avversi di grado 3/4 siano stati più o meno sovrap-

Figure 2. Forest Plots of Overall Survival and Progression-Free Survival for Subgroups Based on Prior Transarterial Chemoembolization Treatment



Hazard ratios are stratified for the overall study population and unstratified for the subgroups.

ponibili nei pazienti che avevano ricevuto in precedenza una o più TACE e in quelli che non l'avevano ricevuta è confortante, perché dimostra la buona tollerabilità di cabozantinib indipendentemente dalle TACE eseguite in precedenza» ha aggiunto l'oncologa.

Cabozantinib aumenta la sopravvivenza anche nei pazienti con malattia più estesa

Nei pazienti con carcinoma epatocellulare, la diffusione extraepatica della malattia e l'invasione macrovascolare sono fattori prognostici sfavorevoli.

Nella terza analisi dello studio CELESTIAL riportata al congresso ESMO si sono analizzati gli outcome di sopravvivenza a seconda della presenza o meno di questi due fattori prognostici e anche dell'estensione della malattia definita in base alla somma dei diametri delle lesioni target al basale.

Nella popolazione complessiva, il 78% dei pazienti presentava diffusione extraepatica, il 30% invasione macrovascolare e l'85% diffusione extraepatica e/o invasione macrovascolare.

Tra i pazienti con diffusione extraepatica, il 50% presentava metastasi polmonari, il 40% linfonodali e il 17% ossee.

Cabozantinib ha dimostrato di prolungare l'OS rispetto al placebo sia nei pazienti senza invasione macrovascolare (mediana 12,4 mesi contro 9,7 mesi; HR 0,80) sia in quelli con invasione macrovascolare (7,6 mesi contro 5,3 mesi; HR 0,75).

Inoltre, il farmaco ha migliorato l'OS rispetto al placebo anche nei pazienti con diffusione extraepatica (mediana 9,6 mesi contro 6,9 mesi; HR 0,72) e in quelli con somma dei diametri delle lesioni target al basale elevata (mediana 8,2 mesi contro 5,3 mesi; HR 0,58)

Cabozantinib si è poi associato a un aumento significativo rispetto al placebo anche della PFS, indipendentemente dall'estensione della malattia.

Anche se la presenza di invasione macrovascolare, diffusione extraepatica o somma dei diametri delle lesioni target al basale elevata è risultata associata a una sopravvivenza inferiore in entrambi bracci di trattamento, gli autori concludono che cabozantinib ha prolungato la sopravvivenza rispetto al placebo anche nei pazienti con queste caratteristiche, cioè malattia estesa e carico tumorale elevato.

«Quest'analisi conferma che un alto carico di malattia, la diffusione extraepatica e l'invasione macrovascolare sono fattori prognostici sfavorevoli, dato già noto, ma soprattutto evidenzia che cabozatinib migliora l'outcome rispetto al placebo anche nei pazienti che presentano queste caratteristiche basali e hanno quindi una prognosi peggiore» ha rimarcato Rimassa.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

R. Kelley, et al. Outcomes by baseline alpha-fetoprotein (AFP) levels in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in previously treated advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii205-viii270. 10.1093/annonc/mdy28
Leggi
T. Yau, et al. Outcomes by prior transarterial chemesiembolization (TACE) in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii205-viii270. 10.1093/annonc/mdy282.
Leggi
J.F. Blanc, et al. Assessment of disease burden in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii205-viii270. 10.1093/annonc/mdy282.
Leggi

Cancro al colon iniziale, dati molto promettenti con nivolumab più ipilimumab neoadiuvanti in alcuni pazienti

Il trattamento preoperatorio con la combinazione di inibitori dei checkpoint immunitari nivolumab e ipilimumab ha portato a ottenere una risposta patologica maggiore nel 100% dei pazienti con tumore al colon in stadio iniziale, caratterizzato da deficit della nella riparazione di mismatch, in uno studio da poco presentato al congresso della **European Society of Clinical Oncology** (ESMO), a Monaco di Baviera. Si tratta del primo trial esplorativo di fase 2 nel quale si è valutato l'approccio neoadiuvante in pazienti con cancro al colon.



Il breve ciclo di trattamento preoperatorio si è dimostrato anche sicuro e in nessun caso ha fatto ritardare l'intervento di resezione radicale del tumore.

Ripristinare la risposta immunitaria dei pazienti contro le cellule tumorali con inibitori dei checkpoint immunitari è una strategia di trattamento consolidata per diversi tipi di tumore. Questi agenti sono di particolare interesse per i tumori con deficit di riparazione di mismatch, perché questi tumori hanno un elevato carico mutazionale e sono caratterizzati da una sovraregolazione dei checkpoint immunitari.

Immunoterapia per il tumore al colon nel setting neoadiuvante

Studi precedenti hanno dimostrato che nei pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico il trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari si associa a risposte durature.

Inoltre, nel melanoma e nel tumore al polmone il trattamento neoadiuvante con questi farmaci ha mostrato di associarsi a percentuali di risposta impressionanti, che sembrano addirittura più alte di quelle ottenute nel setting metastatico.

Gli autori dello studio, coordinati da **Miriam Chalabi**, del Netherlands Cancer Institute di Amsterdam, hanno quindi ipotizzato che l'inibizione dei checkpoint immunitari potesse funzionare nel

setting neoadiuvante anche nel caso del tumore del colon-retto. Hanno quindi provato a valutare se in pazienti affetti da carcinoma del colon in stadio iniziale, con deficit della riparazione dei mismatch, il trattamento neoadiuvante con questi farmaci porti a ottenere percentuali di risposta clinicamente significative.

I ricercatori, hanno arruolato 14 pazienti con carcinoma del colon in stadio iniziale e li hanno trattati con l'inibitore di PD-1 nivolumab (due dosi di 3 mg/kg nei giorni 1 e 15) e l'inibitore di CTLA-4 ipilimumab prima dell'intervento chirurgico.

Risposta patologica maggiore in tutti i tumori con defict della riparazione dei mismatch

Tutti e sette i pazienti che presentavano deficit della riparazione dei mismatch hanno ottenuto risposte patologiche maggiori (definite come la presenza di meno del 5% delle cellule tumorali residue vitali) e quattro di essi pazienti (il 57%) hanno raggiunto una risposta completa.

Invece, non si è osservata alcuna risposta patologica maggiore in nessuno dei pazienti i cui tumori non presentavano deficit della riparazione dei mismatch, nonostante si sia evidenziato un cambiamento del microambiente tumorale anche in questi pazienti, con un aumento dell'infiltrazione delle cellule T nel tumore.

«Questo è il primo studio con inibitori dei checkpoint immunitari nel tumore al colon in stadio iniziale. I nostri dati suggeriscono che l'immunoterapia neoadiuvante per i pazienti con carcinoma del colon caratterizzato da deficit della riparazione dei mismatch merita di essere ulteriormente valutata e potrebbe cambia-





re lo standard di cura» ha affermato la Chalabi. «La risposta che abbiamo visto è ancora più straordinaria di quella che si ottiene nella malattia metastatica e non ce lo aspettavamo».

Risultati da confermare in studi più ampi

«Per i tumori con deficit della riparazione dei mismatch i risultati sono stati sorprendenti, perché il 100% dei pazienti ha avuto risposte complete o quasi complete entro il breve lasso di tempo del trattamento, che di solito è di 4 settimane» ha proseguito l'oncologa.

Inoltre, ha concluso, «penso che la scoperta avrà implicazioni per la pratica clinica in futuro. È ancora troppo presto per poter dire se questi risultati cambieranno la pratica clinica, ma potrebbero farlo se saranno confermati da risultati simili in studi più ampi».

«Lo studio posiziona l'immunoterapia in uno stadio precedente della storia della malattia nei pazienti con malattia localizzata, e, cosa interessante, nel setting neoadiuvante in contrapposizione al setting adiuvante, nel quale l'immunoterapia ora è approvata per il melanoma e il carcinoma polmonare non a piccole cellule» ha commentato **Aurélien Marabelle**, dell'Institut Gustave Roussy di Villejuif, in Francia.

L'esperto ha, tuttavia, osservato che lo studio è di piccole dimensioni, non randomizzato e senza alcun braccio di controllo con pazienti non trattati con immunoterapia. «Ci sono pochi dati, ma alla luce delle risposte patologiche complete ottenute nel setting neoadiuvante, questa strategia terapeutica potrebbe diventare lo standard di cura per il cancro del colon-retto con deficit della riparazione dei mismatch», che, ha aggiunto, è più frequente nel caso di tumori localizzati (circa il 15% di pazienti) rispetto a quelli in fase metastatica (circa il 5%).

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Chalabi, et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer. ESMO 2018; abstract LBA37_PR.
Leggi

Cancro del colon-retto metastatico, immunoterapia combinata in prima linea promettente nei pazienti con alta instabilità dei microsatelliti

L'immunoterapia con nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio ha dimostrato di offrire un beneficio clinico solido e duraturo, con effetti positivi sulla sopravvivenza associati a una buona tollerabilità, come terapia di prima linea per il carcinoma del colon-retto metastatico con instabilità dei microsatelliti (MSI) elevata.

Il dato proviene da un'analisi dello studio di fase 2 **CheckMate-142**, presentata fra i late breaking abstracts all'ultimo congresso della European Society of Medical Oncology (ESMO), a Monaco di Baviera.



Questi risultati – concludono gli autori, coordinati da **Heinz-Josef Lenz**, dello University of Southern California Norris Comprehensive Cancer Center di Los Angeles – suggeriscono che la combinazione nivolumab più ipilimumab a basso dosaggio abbia le carte in regola per diventare un nuovo trattamento di prima linea in questi pazienti.

Il background dello studio

Circa il 4% dei tumori del colon-retto metastatico è caratterizzato da MSI elevata, e deficit della riparazione dei mismatch, determinati dalla presenza di mutazioni in geni solitamente coinvolti nella riparazione del DNA.

«Nonostante i progressi compiuti nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico, i pazienti con MSI elevata continuano ad avere una prognosi sfavorevole, con una sopravvivenza più breve (circa 14-19 mesi) rispetto a quelli con tumori senza una MSI elevata (circa 17-25 mesi), quando trattati in prima linea con la chemioterapia» ha spiegato Lenz.

L'anti-PD-1 nivolumab e l'anti-CTLA4 pembrolizumab sono inibitori dei checkpoint immunitari che agiscono in modo sinergico e favoriscono il ripristino di una risposta immunitaria antitumorale con meccanismi complementari.

Lo studio di fase 2 CheckMate-142 ha dimostrato in precedenza che nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico con MSI elevata già trattati con la chemioterapia, l'immunoterapia con nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio ha fornito benefici clinici duraturi ed effetti collaterali gestibili, che le sono valsi l'ok per quest'indicazione della Food and Drug Administration (Fda).

Risultati della combinazione come terapia di prima linea

A Monaco i ricercatori hanno portato per la prima volta i risultati ottenuti utilizzando la combinazione di nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio in pazienti dello studio CheckMate-142 con carcinoma del colon-retto metastatico con MSI elevata non trattati in precedenza.

L'analisi ha riguardato 45 pazienti, con un'età mediana di 66 anni e il 51% di sesso maschile.

I partecipanti sono stati seguiti per una mediana di 13,8 mesi per valutare il tasso di risposta obiettiva (ORR), che era l'endpoint primario dello studio.

Risposte elevate e durature, indipendenti dallo stato di PD-L1

«Le risposte si sono osservate indipendentemente dall'espressione di PD-L1 nel tumore, dalla presenza o meno di mutazioni di BRAF o di KRAS, e dalla compresenza o meno della sindrome di Lynch» ha detto Lenz.

L'ORR è risultata del 60% nell'intera coorte studiata (71%), il 7% dei pazienti ha avuto una risposta completa e circa l'84% ha ottenuto una riduzione della massa tumorale (88% nel sottogruppo con mutazioni di BRAF).

Il tempo mediano di risposta è risultato di 2,6 mesi. La durata mediana della risposta, la sopravvivenza libera da progressio-



ne (PFS) mediana e la sopravvivenza globale (OS) mediana non sono ancora state raggiunte, mentre la PFS e l'OS a 12 mesi sono risultate rispettivamente del 77% e 83%.

Minore tossicità con ipilimimumab a basso dosaggio

Nello studio CheckMate-142, l'impiego di ipilimumab a basso dosaggio ha comportato una minore tossicità rispetto a studi precedenti nei quali si era testata la combinazione di nivolumab con ipilimumab ad alte dosi.

Le tossicità correlate al trattamento di grado 3 e 4 hanno avuto un'incidenza del 16% le interruzioni della terapia a causa di eventi avversi correlati al trattamento un'incidenza relativamente bassa, pari al 7%.

«La combinazione di nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio si è rivelata efficace nella maggior parte dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico con alta MSI. I pazienti migliorano notevolmente e alcuni tornano al lavoro. Ciò significa che, adottando questo trattamento, i sistemi sanitari possono essere sicuri che le risorse vengano indirizzate in modo efficace. Ciò è in contrasto con quanti accade in altri tumori metastatici (melanoma, polmone o rene), nei quali è più difficile selezionare i pazienti che beneficiano dell'immunoterapia» ha commentato **Thierry André**, responsabile dell'oncologia medica dell'Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Prospettive future

Il professore ha osservato che questi risultati di fase 2 potrebbero indurre l'azienda produttrice dei due farmaci (Bristol-Myers Squibb) a chiedere all'Fda di approvare questa combinazione per il trattamento di prima linea del tumore del colon-retto metastatico con MSI elevato, mentre la European Medicines Agency (Ema) probabilmente richiederà uno studio randomizzato di fase 3 per concedere questa nuova indicazione.

Lo studio di fase 3 KEYNOTE-177 attualmente in corso su pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico con MSI elevata sta testando la terapia di prima linea con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia con o senza farmaci mirati e i primi risultati sono attesi nel 2019.

«Bisognerebbe anche valutare se la combinazione di nivolumab e ipilimumab sia superiore al solo nivolumab da solo come terapia di prima linea per questa popolazione di pazienti» ha detto André. «I risultati precedenti dello studio CheckMate-142 suggeriscono attraverso confronti indiretti che in questo sottogruppo la combinazione nivolumab più ipilimumab a basse dosi sia più efficace rispetto al solo nivolumab nei pazienti già trattati in precedenza» ha osservato il professore.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

H-J Lenz, et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). ESMO 2018; abstract LBA18_PR
Leggi



Tumore gastroesofageo, donne più inclini ad alcuni effetti collaterali della chemioterapia



Gli uomini e le donne manifestano alcuni effetti collaterali della chemioterapia utilizzata per trattare i tumori gastroesofagei in modo significativamente diverso. Lo rivela un'analisi dei dati aggregati di quattro studi clinici randomizzati e controllati effettuati nel Regno Unito, appena presentata al congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Monaco di Baviera.

«Sappiamo da molto tempo che ci sono differenze tra maschi e femmine nell'incidenza e nella prognosi di molti tumori», ha dichiarato il primo autore dello studio, **Michael Davidson**, del Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust di Londra. «Stiamo anche iniziando a comprendere alcune delle differenze cellulari, molecolari e metaboliche tra i due sessi che influenzano sia lo sviluppo del cancro sia la risposta al trattamento. La domanda clinica a cui volevamo rispondere era se il sesso influisca sulla tossicità e l'efficacia delle comuni chemioterapie somministrate ai pazienti con carcinoma gastrico o esofageo», ma «è la prima volta vengono raccolti dati differenziati in base al genere su una scala così ampia per questo tipo di tumore».

Il sesso, scrivono Davidson e i colleghi nell'introduzione, è un fattore che contribuisce alla variabilità inter-paziente del metabolismo della chemioterapia e della relazione dose-risposta, il che può influire sia sull'efficacia sia sulla tossicità del trattamento.

La chemioterapia costituita da un'antraciclina, platino e fluoropirimidina è una delle opzioni standard tuttora utilizzate per il trattamento di prima linea del carcinoma gastroesofageo avanzato, ricordano gli autori.

Per l'analisi presentata al congresso ESMO, gli autori inglesi hanno selezionato quattro grossi studi internazionali condotti nel Regno Unito e in Australasia su popolazioni di pazienti e con trattamenti comparabili, nei quali si erano valutati regimi chemioterapici di prima linea in pazienti con tumore gastroesofageo avanzato.

In totale, sono stati inclusi 1654 pazienti, di cui l'80% di sesso maschile e il 20% femminile. Le donne presentavano una percentuale maggiore di tumori gastrici rispetto a quelli giunzionali o esofagei, un risultato coerente con l'incidenza e la distribuzione dei tumori gastroesofagei nelle popolazioni occidentali, ha spiegato Davidson.

Differenze tra i sessi negli effetti collaterali

L'analisi non ha evidenziato differenze significative tra femmine e maschi nella tossicità complessiva rilevata in tutti e quattro gli studi (67,2% contro 62,8%; P = 0,19). Analizzando però i singoli effetti collaterali, le donne hanno manifestato nausea e vomito più spesso rispetto agli uomini (89,3% contro 78,3%; P < 0,001), e in modo più grave. Infatti il 16,7% delle pazienti di sesso femminile ha avuto nausea e vomito di grado 3 o superiore, rispetto solo al 9,5% dei maschi.

Le donne sono risultate anche più inclini rispetto ai maschi a sviluppare diarrea (53,8% contro 46,9%; P = 0,027), ulcerazioni della bocca (49,5% contro 40,7%; P = 0,004) e alopecia (81,4% contro 74,3%; P = 0,009) di qualsiasi grado. Al contrario, il 49,3% degli uomini ha sviluppato neuropatia periferica (un danno ai nervi periferici con conseguente perdita di sensibilità) contro il 42,6% delle donne.



Efficacia simile

In termini di efficacia del trattamento, non è stata rilevata nessuna differenza significativa nella sopravvivenza tra i sessi. Il tasso di risposta complessiva, cioè il numero di pazienti che hanno ottenuto una riduzione della dimensione del tumore con la chemioterapia, è risultato più alto nei maschi, ma non in misura statisticamente significativa.

Risultati utili per perfezionare il supporto al paziente

«Dopo aver scoperto che uomini e donne trattati con combinazioni di chemioterapia simili per il tumore gastroesofageo hanno mostrato una diversa tollerabilità», ha detto Davidson, «resta da stabilire la rilevanza clinica di queste differenze. Anche se questi dati non sono sufficienti per personalizzare il dosaggio della chemioterapia in funzione del sesso del paziente, possono comunque essere utili per perfezionare il trattamento in altri modi. Per esempio, sapendo che le donne hanno maggiori probabilità di avere effetti collaterali gastrointestinali come nausea e vomito o diarrea, i medici possono istruirle in modo da riferire tempestivamente eventuali problemi e introdurre, se necessario, misure di supporto».

Commentando i risultati, **Michel Ducreux**, dell'Istituto Gustave Roussy di Villejuif, in Francia, ha dichiarato che «fino a poco tempo fa queste differenze di tollerabilità, non potendo essere spiegate, tendevano a essere cancellate come artefatto statistico e non venivano discusse. Grazie ai risultati di questa analisi su un numero di pazienti così ampio, non solo ora dobbiamo valutarne le implicazioni, ma dobbiamo anche capire quali siano i motivi che ne sono alla base».

«In futuro potremmo considerare di stratificare i pazienti negli studi clinici in base al genere, in modo da valutare l'efficacia e la

tollerabilità dei trattamenti in base al sesso fin dall'inizio dello sviluppo del farmaco» ha aggiunto Ducreux. «Se il fatto che le donne siano più inclini degli uomini a sviluppare una gamma più ampia di effetti collaterali dovesse essere confermato da altri studi, allora dovremo anche pensare a strategie di prevenzione e supporto completamente diverse per il sesso femminile».

Davide Cavaleri

Bibliografia

M. Davidson, et al. Influence of sex on chemotherapy efficacy and toxicity in oesophagogastric (OG) cancer: a pooled analysis of 4 randomised trials. ESMO 2018; abstract 619PD_PR.
Leggi



POLMONE

Cancro al polmone avanzato ALK+, alectinib supera ancora crizotinib in prima linea

Cancro al polmone non squamoso avanzato, atezolizumab aggiunto alla chemio in prima linea allunga la vita

Cancro al polmone iniziale, erlotinib neoadiuvante ritarda la progressione nei pazienti con EGFR mutato

Cancro al polmone, studio italiano: biopsia liquida utile per predire il beneficio di chemio e immunoterapia

Carcinoma polmonare, esercizio fisico per ridurre l'affaticamento e tollerare meglio la terapia

Carcinoma polmonare a piccole cellule

Cancro al polmone avanzato ALK+, alectinib supera ancora crizotinib in prima linea

I pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK-positivo (ALK+), in stadio avanzato, non trattati in precedenza, sopravvivono significativamente più a lungo senza che la malattia progredisca se vengono trattati in prima battuta con l'inibitore di ALK di nuova generazione alectinib invece che con crizotinib. Il dato, che conferma la superiorità del nuovo inibitore rispetto al vecchio standard, arriva da un trial su pazienti asiatici, lo studio randomizzato di fase 3 **ALESIA**, presentato a Monaco di Baviera in occasione del congresso annuale dell'American Society for Medical Oncology (ESMO).

Vantaggio di alectinib confermato su tutti i fronti

Nel braccio trattato con crizotinib, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 11,1 mesi (un dato in linea con quanto visto nei precedenti studi su crizotinib in prima linea), mentre in quello trattato con alectinib la mediana deve essere ancora raggiunta.

Inoltre, il trattamento con alectinib si è associato a una riduzione significativa, pari all'88%, del rischio di progressione della malattia o decesso rispetto a crizotinib (HR 0,22; $P < 0,0001$).

Il miglioramento della PFS offerto da alectinib si è osservato in tutti i sottogruppi analizzati. Inoltre, i risultati dello studio sono apparsi in linea con quelli di altri due trial randomizzati precedenti di confronto fra i due agenti, uno condotto in Giappone (lo studio J-ALEX) e l'altro globale (lo studio ALEX).



Prof. Filippo De Marinis

Cancro al polmone, alectinib batte ancora crizotinib in prima linea nei pazienti ALK+

GUARDA IL VIDEO

Il vantaggio di alectinib è stati confermato anche per gli endpoint secondari: il tempo di progressione nel sistema nervoso centrale (SNC), il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta.

Sul fronte della sicurezza, i risultati nella popolazione asiatica studiata sono risultati generalmente coerenti con il profilo di sicurezza già noto di alectinib.

Risultati coerenti con gli studi ALEX e J-ALEX

«Lo studio ALESIA conferma ulteriormente il vantaggio di alectinib rispetto a crizotinib come terapia di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK-positivo e aiuterà gli oncologi italiani a fare la scelta migliore per i loro pazienti affetti



da questo tipo di tumore» ha commentato ai microfoni di Pharmastar **Filippo de Marinis**, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano.

Dai primi di agosto, infatti, alectinib ha ottenuto dall'Agenzia italiana del farmaco la piena rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK+ avanzato sia in prima linea sia trattati in precedenza con crizotinib.

Nello studio globale di fase 3 ALEX, il trattamento di prima linea con alectinib ha mostrato una PFS e un'efficacia sulle metastasi cerebrali superiori, nonché un profilo di eventi avversi più favorevole, rispetto a crizotinib. In un'analisi aggiornata dello studio, la PFS mediana è risultata di 34,8 mesi con alectinib contro 10,9 mesi con crizotinib.

Lo studio J-ALEX ha evidenziato una superiorità simile di alectinib rispetto a crizotinib in una popolazione di pazienti giapponesi. Nell'analisi primaria, la PFS mediana doveva ancora essere raggiunta nel braccio alectinib ed è risultata di 10,2 mesi con crizotinib, ma l'hazard ratio è risultato statisticamente significativo a favore del nuovo ALK-inibitore (HR 0,34).

Lo studio ALESIA

Lo studio ALESIA, coordinato da **Caicun Zhou**, della Tongji University di Shanghai, ha confrontato alectinib e crizotinib in una popolazione di 187 pazienti asiatici con carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK+ avanzato, non sottoposti in precedenza ad alcun trattamento e provenienti da Cina, Corea del Sud e Tailandia, con l'obiettivo principale di confermare ed estendere i risultati degli studi ALEX e J-ALEX.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con alectinib o crizotinib ai dosaggi approvati dei due farmaci

(rispettivamente 600 mg due volte al giorno e 250 mg due volte al giorno), proseguito fino al decesso, alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità non sopportabile.

L'endpoint primario era la PFS valutata dagli sperimentatori, mentre gli endpoint secondari comprendevano la PFS valutata da un comitato di revisori indipendenti, il tempo di comparsa della progressione nel SNC, l'ORR e la durata della risposta valutati dagli sperimentatori, la sopravvivenza globale (OS), la risposta nel SNC, la sicurezza e la tollerabilità, la qualità della vita e la farmacocinetica.

Il campione studiato aveva un'età media di circa 51 anni ed era formato per il 50-55% da uomini. Circa il 65-70% dei pazienti non erano fumatori e il 25% circa erano ex-fumatori; inoltre circa un terzo dei presentava metastasi cerebrali al momento dell'arruolamento.

Miglioramento significativo della PFS e della risposta

L'analisi della PFS mediana effettuata dai revisori indipendenti ha portato a risultati simili a quelli ottenuti dagli sperimentatori: 10,7 mesi nel braccio trattato con crizotinib e non ancora raggiunta nel braccio trattato con alectinib, con una riduzione del 63% del rischio di progressione o decesso fra i pazienti trattati con il nuovo ALK-inibitore (HR 0,37; P < 0,0001).

L'ORR valutato dagli sperimentatori è risultato del 91,2% con alectinib e del 77,4% con crizotinib, mentre il 5,6% e il 12,9% dei pazienti, rispettivamente, hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia.

La durata mediana della risposta valutata dagli sperimentatori è risultata non ancora stimabile nel gruppo trattato con alectinib e pari a 9,3 mesi in quello trattato con crizotinib (HR 0,22; P < 0,0001).



Beneficio di alectinib anche nei pazienti con metastasi cerebrali al basale

Tra coloro che al basale avevano lesioni misurabili nel SNC, hanno ottenuto una risposta obiettiva 16 pazienti su 17 (oltre il 94%) nel braccio trattato con il farmaco sperimentale contro 2 su 7 (il 28,6%) nel braccio di confronto.

«Nel braccio trattato con alectinib il 35,3% dei pazienti ha ottenuto una risposta completa, cioè una scomparsa totale delle metastasi cerebrali, mentre in quello trattato con crizotinib nessuno ha ottenuto questo risultato» ha osservato De Marinis.

Includendo nell'analisi sia i pazienti con lesioni misurabili sia quelli con lesioni non misurabili, l'ORR è risultato rispettivamente del 72,7% contro 21,7%.

Inoltre, la durata mediana della risposta nel SNC è risultata non ancora stimabile nel gruppo trattato con alectinib e pari a 3,7 mesi in quello trattato con crizotinib.

Nel sottogruppo di pazienti che non presentavano metastasi cerebrali al basale, l'incidenza della comparsa di nuove lesioni a 12 mesi è risultata del 7,3% con il farmaco sperimentale contro 35,5% con il farmaco di confronto (HR 0,14; P < 0,0001).

Sebbene i dati di OS siano ancora immaturi, un'analisi preliminare ha mostrato che l'OS mediana deve ancora essere raggiunta in entrambi i gruppi, ma l'HR è risultato pari a 0,28 a favore di alectinib (P = 0,0027).

«Alectinib si conferma quindi superiore a crizotinib sia come attività nei pazienti che già presentano lesioni cerebrali al basale, nei quali si associa a un maggior tasso di risposta, sia in quelli senza metastasi cerebrali al basale, nei quali ritarda maggiormente la comparsa di tali lesioni» ha sottolineato l'esperto italiano.

Sicurezza riconfermata

Nonostante la durata del trattamento maggiore nel gruppo trattato con alectinib (14,7 mesi contro 12,6 mesi), gli eventi avversi gravi di grado 3-5 sono risultati meno frequenti in questo gruppo (28,8% contro 48,8%), così come gli eventi avversi gravi (15,2% contro 25,8%).

Anche le interruzioni del trattamento dovute ad eventi avversi sono state meno frequenti con il nuovo ALK-inibitore: 7,2% contro 9,7%.

Inoltre, la maggior parte degli eventi avversi comuni si è verificata più spesso con crizotinib che non con alectinib. Gli eventi avversi più frequenti almeno del 10% con alectinib sono stati



l'aumento della CPK, l'aumento della bilirubina, la bradicardia sinusale, l'aumento della fosfochinasi alcalina, l'aumento di peso e il rash cutaneo.

«Oltre che molto più attivo, alectinib si è confermato molto più tollerabile rispetto a crizotinib, il che rappresenta un ulteriore e grosso vantaggio» ha concluso De Marinis.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

C. Zhou, et al. Primary results of ALESIA: A randomized, phase III, open-label study of alectinib versus crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. ESMO 2018; abstract LBA10.
Leggi

Cancro al polmone non squamoso avanzato, atezolizumab aggiunto alla chemio in prima linea allunga la vita

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con istologia non squamosa, in stadio IV, il trattamento con una tripletta costituita dall'anticorpo monoclonale anti-PD-L1 atezolizumab più carboplatino e nab-paclitaxel in prima linea si associa a un miglioramento significativo sia della sopravvivenza libera da progressione (PFS) sia della sopravvivenza globale (OS) rispetto alla sola chemioterapia.



È quanto emerge dallo studio di fase 3 **IMpower130**, presentato al recente congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Monaco di Baviera.

«I risultati di IMpower130 giustificano l'impiego di atezolizumab più la chemioterapia come opzione terapeutica per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, non squamoso, indipendentemente dall'espressione di PD-L1» ha dichiarato il primo firmatario dello studio, **Federico Cappuzzo**, direttore dell'oncologia medica e del Dipartimento di Ematologia e Oncologia presso l'Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna-Ravenna.

Lo studio IMpower130

IMpower130 è un trial multicentrico internazionale, randomizzato e controllato, in aperto, nel quale si è confrontata la combinazione dell'inibitore del checkpoint immunitario PD-L1 atezolizumab più la chemioterapia con carboplatino/nab-paclitaxel con la sola chemioterapia con carboplatino/nab-paclitaxel in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso in stadio IV, con malattia misurabile, non trattati in precedenza con la chemio.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con la tripletta con atezolizumab come terapia di induzione seguita da un mantenimento con atezolizumab, o la sola chemio-

terapia seguita dalla migliore terapia di supporto o da pemetrexed ogni 3 settimane come mantenimento. Atezolizumab è stato somministrato fino alla perdita del beneficio clinico o alla comparsa di tossicità valutata dallo sperimentatore, mentre la chemioterapia è stata somministrata fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità.

Disegno dello studio gerarchico

I partecipanti sono stati stratificati in base al sesso, alla presenza o meno di metastasi epatiche al basale e all'espressione di PD-L1.

I due endpoint primari erano la PFS e l'OS valutate dagli sperimentatori nella popolazione ITT-wild-type (ITT-WT), che escludeva i pazienti con anomalie di EGFR e/o ALK, mentre gli endpoint secondari erano l'OS e la PFS nella popolazione intent-to-treat (ITT) e a seconda dell'espressione di PD-L1, la percentuale di risposta complessiva (ORR) e la sicurezza.

Lo studio aveva un disegno gerarchico, nel senso che la PFS e l'OS nella popolazione ITT sarebbero state valutate solo se il dato di OS nella popolazione ITT-WT fosse risultato positivo.





Beneficio di sopravvivenza con atezolizumab nella popolazione ITT-wild-type

I pazienti della popolazione ITT erano 723 e quelli della popolazione ITT-WT 679.

Nella popolazione ITT-WT, la PFS mediana è risultata di 7 mesi nel braccio trattato con atezolizumab (IC al 95% 6,2-7,3) e 5,5 mesi (IC al 95% 4,4-5,9) nel braccio trattato con la sola chemioterapia (HR 0,64; IC al 95% 0,54-0,77; P < 0,0001), mentre la PFS a 6 mesi è risultata del 56,1% contro 42,5% e la PFS a 12 mesi del 29,1% contro 14,1%.

Sempre in questa popolazione, anche l'OS è risultata significativamente superiore con atezolizumab, con una mediana di 18,6 mesi (IC al 95% 16,0-21,2) contro 13,9 mesi (IC al 95% 12,0-18,7) rispetto a carboplatino/nab-paclitaxel (HR 0,79, IC al 95% 0,64-0,98; P = 0,033). L'OS a un anno è risultata rispettivamente del 63,1% contro 55,5% e quella a 2 anni rispettivamente del 39,6% contro 30%.

Risposta superiore e più duratura aggiungendo atezolizumab alla chemio

L'ORR mediana è risultata del 49,2% con l'anti-PD-L1 contro 31,9% con la sola chemioterapia. Nel braccio trattato con l'anticorpo, la percentuale di risposta completa è stata del 2,5%, quella di risposta parziale del 46,6%, quella di stabilizzazione della malattia del 30,4% e quella di progressione della malattia dell'11%.

La durata mediana della risposta è risultata di 8,4 mesi (IC al 95% 6,9-11,8) con atezolizumab contro 6,1 mesi (IC al 95% 5,5-7,9) con solo carboplatino/nab-paclitaxel (P = 0,0004). Al momento dell'analisi dei dati stavano ancora rispondendo al trattamento il 36,8% dei pazienti trattati con l'anti PD-L1 e il 19,4% di quelli trattati con la sola chemioterapia.

Il beneficio di PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi specificati da protocollo, ad eccezione di quello con metastasi epatiche (HR, 0,93, IC al 95% 0,59-1,47), che non ha ottenuto nemmeno alcun beneficio di OS con l'aggiunta di atezolizumab alla chemio (HR, 1,04, IC al 95% 0,63-1,72).

Beneficio di sopravvivenza con atezolizumab nella popolazione ITT

I dati di PFS e OSS valutati dagli sperimentatori nella popolazione ITT sono risultati simili a quelli ottenuti nella popolazione ITT-WT, con una PFS mediana di 7 mesi con atezolizumab e 5,6 mesi con solo carboplatino/nab-paclitaxel (HR 0,65; IC al 95% 0,54-0,77; P <0,0001), una PFS a 6 mesi rispettivamente del 56,4% contro 42,9% e una PFS a 12 mesi rispettivamente del 28,9% contro 14,2%.

In questa popolazione, l'OS mediana è risultata rispettivamente di 18,1 mesi contro 13,9 mesi (HR 0,80; IC 95%, 0,65-0,99; P = 0,339), l'OS a un anno del 62,7% contro 55,1% e l'OS a 2 anni del 39,3% contro 29,9%.

Nei sottogruppi EGFR/ALK-positivi, la PFS mediana è risultata rispettivamente di 7 mesi contro 6 mesi (HR 0,75; IC al 95% 0,36-1,54) e l'OS mediana rispettivamente di 14,4 mesi contro 10,0 mesi (HR, 0,98, IC al 95% 0,41-2,31).

Beneficio indipendente dall'espressione di PD-L1

Invece, nel sottogruppo con espressione elevata di PD-L1 la PFS è risultata rispettivamente di 6,4 mesi contro 4,6 mesi (HR 0,51; IC al 95% 0,34-0,77), in quello con bassa espressione di PD-L1 di 8,3 mesi contro 6,0 mesi (HR 0,61; IC al 95% 0,43-0,85) e in quello dei pazienti PD-L1-negativi di 6,2 mesi contro 4,7 mesi (HR 0,72; IC al 95% 0,56-0,91).

L'OS è risultata di 17,3 mesi contro 16,9 mesi (HR 0,84; IC al 95% 0,51-1,39) nel sottogruppo con espressione elevata di PD-L1, di 23,7 mesi contro 15,9 mesi (HR 0,70; IC al 95% 0,45-1,08) in quello con bassa espressione di PD-L1 e di 15,2 mesi contro 12 mesi (HR 0,81; IC al 95% 0,61-1,08) in quello dei pazienti PD-L1-negativi.

Sicurezza della combinazione in linea con quella dei singoli componenti

Il profilo di sicurezza della combinazione atezolizumab più chemioterapia è risultato in linea con gli eventi avversi associati ai singoli agenti e non sono emerse nuove problematiche di sicurezza, ha riferito Cappuzzo.





Gli eventi avversi di qualsiasi grado sono stati comparabili fra i bracci, mentre gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/4 (hanno avuto un'incidenza del 73,2% nel gruppo trattato con atezolizumab più la chemioterapia e 60,3% nel gruppo trattato ocn la sola chemio.

Gli eventi avversi di grado 3/4 di particolare interesse manifestatisi nel braccio trattato con l'anticorpo sono stati la colite (in cinque pazienti), l'ipotiroidismo (in tre), l'epatite (in due) e il diabete mellito (in due).

Eventi avversi che hanno costretto a interrompere il trattamento si sono manifestati nell'85% dei pazienti trattati con atezolizumab in aggiunta alla chemio e nell'80,2% di quelli trattati con la sola chemio.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F. Cappuzzo, et al. IMpower130: progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomised phase 3 study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in advanced non-squamous NSCLC. ESMO 2018: abstract LBA53
Leggi

Cancro al polmone iniziale, erlotinib neoadiuvante ritarda la progressione nei pazienti con EGFR mutato

Il trattamento neoadiuvante con erlotinib migliora gli outcome rispetto alla chemioterapia con gemcitabina più cisplatino nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA-N2, portatori di mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), sottoposti a resezione completa. Lo dimostrano i risultati dello studio multicentrico di fase 2/3 **CTONG 1103/EMERGING**, presentati in occasione del meeting annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Monaco di Baviera.

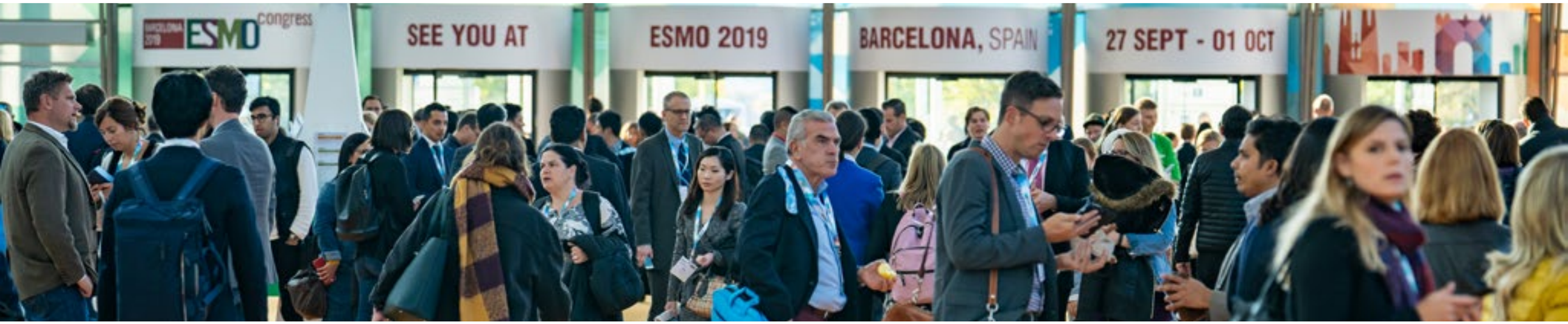
«I nostri risultati suggeriscono che il trattamento neoadiuvante con inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) dell'EGFR guidato da biomarker è una strategia promettente nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA-N2» ha affermato l'autore principale dello studio, **Yi-Long Wu**, del Guangdong Lung Cancer Institute di Guangzhou, in Cina.

«Questo è il primo studio a dimostrare la superiorità di erlotinib rispetto alla chemioterapia con gemcitabina più cisplatino sul fronte della sopravvivenza libera da progressione nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA-N2, con EGFR mutato» ha aggiunto Wu.

Ipotizzato beneficio dei TKI dell'EGFR nel setting neoadiuvante

Le attuali strategie di trattamento per il carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA-N2 con EGFR mutato sono controverse, ha spiegato Wu.

Tuttavia, ha aggiunto l'oncologo, «nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con EGFR mutato, in stadio avanzato, i TKI dell'EGFR hanno dimostrato di prolungare la so-





pravvivenza libera da progressione (PFS) e in generale migliorare la prognosi».

«La chemioterapia neoadiuvante con una doppietta a base di cisplatino per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA-N2 si associa a una sopravvivenza globale a 5 anni del 5%» ha proseguito Wu, evidenziando i bisogni non soddisfatti in questa popolazione di pazienti.

«Recentemente, lo studio CTONG1104 ha mostrato per la prima volta che il trattamento adiuvante con gefitinib può migliorare di 10 mesi (28,7 mesi contro 18,0 mesi) la sopravvivenza libera da malattia rispetto alla chemioterapia nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule N1/N2 resecato» ha ricordato l'autore.

Sulla base di questi presupposti, Wu e i suoi colleghi hanno ipotizzato che i TKI dell'EGFR potessero offrire un beneficio anche nel setting neoadiuvante, in questo sottogruppo di pazienti. Per verificarlo, hanno confrontato l'efficacia di erlotinib con quella della doppietta gemcitabina più cisplatino come terapia neoadiuvante e adiuvante.

Lo studio CTONG 1103/EMERGING

Per testare quest'ipotesi, gli autori hanno sottoposto a screening presso 17 centri cinesi un totale di 386 pazienti; di questi, 72 sono stati poi assegnati in modo casuale e i parti uguali al trattamento con erlotinib per 42 giorni come terapia neoadiuvante e poi per 12 mesi dopo l'intervento chirurgico come terapia adiuvante oppure con la doppietta gemcitabina più cisplatino per due cicli di terapia neoadiuvante e altri due cicli di terapia adiuvante dopo la resezione completa.

L'endpoint primario era il tasso di risposta obiettiva (ORR), mentre gli endpoint secondari comprendevano il tasso di downsta-

ging dei linfonodi patologici, il tasso di risposta completa patologica (pCR), la PFS, la sopravvivenza globale (OS), la sicurezza e tollerabilità.

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) alla terapia neoadiuvante è risultato del 54,1% (IC al 95% 37,2%-70,9%) nel braccio trattato con erlotinib contro 34,3% nel braccio trattato con gemcitabina e cisplatino (IC al 95% 17,7%-50,8%), con un odds ratio (OR) pari a 2,26 (IC al 95% 0,87-5,84; P = 0,092).

Dopo la terapia neoadiuvante, l'83,8% dei pazienti nel gruppo trattato con il TKI e il 68,6% nel gruppo trattato con la doppietta chemioterapica sono stati sottoposti all'intervento chirurgico.

La PFS mediana è risultata significativamente più lunga con erlotinib 21,5 mesi (IC al 95% 19,3-23,6) rispetto alla chemioterapia 11,9 mesi (IC al 95% 9,1-14,7) con un hazard ratio (HR) pari a 0,42 (IC al 95% 0,23-0,76; P = 0,003), mentre i dati di sopravvivenza globale non sono ancora abbastanza immaturi, ha riferito Wu.

Quanto a sicurezza e tollerabilità, nel braccio trattato con erlotinib non si sono manifestate tossicità di grado 3 e 4, che hanno avuto, invece, un'incidenza del 29,4% nel braccio trattato con gemcitabina più cisplatino.

Un trial atteso da tempo

Tony Mok, dell'Università di Hong Kong, ha dichiarato che il lavoro dei colleghi cinesi è un trial atteso da tempo su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA, con EGFR mutato. «Da tempo si cercava di offrire un trattamento neoadiuvante con un TKI dell'EGFR al fine di ottenere un downstaging del tumore in vista dell'intervento chirurgico, ma finora ci si era fermati in assenza di dati a sostegno di questa pratica» ha affermato l'esperto.

«Questo studio randomizzato è il primo a dimostrare un miglioramento di diversi parametri tra cui il tasso di risposta, il tasso di resezione, il tasso di risposta patologica maggiore e la PFS, nei pazienti sottoposti a un trattamento neoadiuvante con un TKI dell'EGFR seguito dal trattamento adiuvante con il TKI» ha sottolineato il professore.

Tuttavia Mok ha anche sottolineato come nonostante la differenza tra TKI dell'EGFR e chemioterapia sia significativa, l'impatto del trattamento neoadiuvante con il TKI dell'EGFR sia relativamente deludente. Infatti, il tasso di risposta pari al 54% è inferiore a quello previsto per il trattamento con un TKI nella malattia in stadio IV (circa il 70%) e solo il 13% dei pazienti ha raggiunto una risposta patologica maggiore. «Il motivo non è chiaro, ma ci si potrebbe chiedere se una terapia neoadiuvante con un TKI dell'EGFR per 42 giorni abbia una durata sufficiente. Nel complesso, questo importante studio ci offre il razionale per prendere in considerazione il trattamento neoadiuvante con il TKI dell'EGFR.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

W-Z. Zhong, et al. CTONG 1103: Erlotinib versus Gemcitabine plus Cisplatin as Neo-adjuvant Treatment for Stage IIIA –N2 EGFR-mutation Non-small-cell lung cancer (EMERGING): a Randomised Study. ESMO 2018; abstract LBA48_PR .
Leggi

Cancro al polmone, studio italiano: biopsia liquida utile per predire il beneficio di chemio e immunoterapia

La biopsia liquida può essere uno strumento valido per prevedere e monitorare il beneficio clinico nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato trattati con la chemioterapia e con l'immunoterapia? A questa domanda ha cercato di rispondere uno studio tutto italiano presentato a Monaco di Baviera, al convegno annuale della European Society for Medical Oncology, e la risposta, stando ai primi risultati, sembra essere affermativa.

Lo studio, chiamato **MAGIC-1** e condotto presso l'Istituto Oncologico Veneto (IOV) di Padova, dimostra, in particolare, che le variazioni dinamiche delle mutazioni del gene KRAS misurate nel plasma correlano in modo significativo con il controllo radiologico della malattia e che le variazioni precoci della frequenza allelica degli alleli mutati potrebbero consentire di individuare i pazienti che hanno outcome peggiori con l'immunoterapia.

Possibile valutare in anticipo l'effetto delle terapie antitumorali

«In questo studio abbiamo analizzato il ruolo potenziale della biopsia liquida non solo per determinare la presenza di alterazioni genetiche tumorali del sangue, ma anche per monitorare l'andamento del carcinoma polmonare durante il trattamento, sia chemioterapico sia immunoterapico» ha spiegato **Laura Bonanno**, prima autrice della ricerca, presentando i dati.



Prof. PierFranco Conte

Applicazioni della biopsia liquida nel tumore del polmone: studio italiano

GUARDA IL VIDEO

«In particolare, lo studio puntava a verificare se sia possibile utilizzando la biopsia liquida, e in particolare l'analisi del DNA tumorale circolante, valutare l'effetto delle terapie antitumorali, sia la chemioterapia sia l'immunoterapia, in anticipo rispetto ai metodi convenzionali» ha aggiunto ai nostri microfoni uno degli autori principali dello studio, **Pierfranco Conte**, dello IOV e dell'Università di Padova.

«Tradizionalmente, si inizia il trattamento e dopo 2 o 3 mesi si fa una Tac o una PET di valutazione; spesso solo in quel momento ci si rende conto se il trattamento sta funzionando o no. Con la biopsia liquida, abbiamo visto che misurando poco dopo l'inizio del tratta-

mento la presenza e le variazioni di determinale alterazioni nel DNA tumorale circolante si può predire ciò che si osserverà facendo successivamente l'imaging tradizionale e anche quale sarà l'esito finale del trattamento, e quindi la durata della sopravvivenza libera da progressione (PFS) ecomplessiva (OS)» ha aggiunto il professore.

«Se questi risultati saranno confermati, potremo usare un metodo non invasivo come la biopsia liquida per predire la risposta al trattamento e quindi - se necessario - modificare precocemente il trattamento stesso, ma anche per selezionare quei pazienti che potranno trarre il maggior beneficio dalle terapie, e quindi potrebbero sottoposti a a trattamenti meno intensivi o più brevi, a tutto beneficio della qualità della vita quotidiana» ha detto Bonanno.

Lo studio MAGIC-1

Lo studio, condotto nel 2017 presso lo IOV e finanziato con la raccolta del 5x1000, ha coinvolto 162 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato sottoposti a un trattamento sistemico e arruolati prospetticamente.

I campioni di plasma sono stati raccolti al basale (T1) dopo il primo ciclo di trattamento (T2, dopo 3±1 settimane) al momento della prima rivalutazione radiologica (T3, dopo 12±2 settimane) e al momento della progressione radiologica (T4), analizzando con le tecniche più moderne la presenza nel DNA di mutazioni del gene KRAS e del gene KRAS wild type.

Dei pazienti arruolati (tutti con i geni EGFR, ALK e ROS1 wild-type), 44 presentavano mutazioni di KRAS nel tessuto tumorale e, di questi, 11 facevano l'immunoterapia.

Al basale, la presenza di mutazioni di KRAS nel DNA libero circolante è stata rilevata nel 49% dei campioni, ma la presenza di tali mutazioni nel plasma al basale non è risultata correlata in modo significativo né al carico di malattia né all'outcome.

Invece, la presenza di mutazioni di KRAS identificate già dopo 3±1 settimane di trattamento è risultata predittiva della progressione radiologica. Ma non solo. I ricercatori hanno scoperto che le mutazioni di KRAS rilevate in coincidenza con il momento della prima rivalutazione radiologica erano predittive di una PFS inferiore.

Inoltre, ancor più importante, si è visto che l'aumento delle frequenze alleliche delle mutazioni di KRAS dal basale fino al momento della prima rivalutazione radiologica (T3) era predittivo di una PFS e di un'OS inferiori.

Risultati da confermare e prospettive future

«Questi risultati andranno confermati su una casistica più ampia e con un periodo di osservazione più prolungato, non solo per predire cosa succederà, ma anche per capire in anticipo quando è il caso di "aggiustare il tiro"; oggi questo è possibile: per esempio, un paziente che stia facendo la chemioterapia e non risponde può passare all'immunoterapia, mentre uno che non risponde all'immunoterapia potrebbe entrare in uno studio clinico» ha detto Conte.

In prospettiva, ha concluso il professore, «nei pazienti che rispondono molto a lungo all'immunoterapia, la biopsia liquida potrebbe consentire di capire chi potrebbe sospendere questo trattamento e quale sia il momento giusto per interromperlo, cosa che oggi non sappiamo con certezza».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

L. Bonanno, et al. Liquid biopsy as tool to monitor and predict clinical benefit from chemotherapy (CT) and immunotherapy (IT) in advanced Non-small cell lung cancer (aNSCLC): a prospective study. ESMO 2018; abstract
Leggi

Carcinoma polmonare, esercizio fisico per ridurre l'affaticamento e tollerare meglio la terapia

Nei pazienti con carcinoma polmonare, anche avanzato o metastatico, l'esercizio fisico regolare può migliorare lo stato di benessere e ridurre in modo significativo l'affaticamento, stando ai risultati di due studi presentati di recente al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Monaco di Baviera.

Nel primo studio, opera di un team australiano, oltre la metà dei 41 pazienti con un cancro al polmone in stadio avanzato ai quali era stato somministrato un questionario per valutarne il grado di attività fisica e gli eventuali impedimenti a praticarla non era a conoscenza dei benefici dell'esercizio e solo due su 10 raggiungevano i livelli di attività fisica salutari secondo le raccomandazioni dell'Oms.

In un secondo studio su 227 pazienti con carcinoma polmonare avanzato o metastatico, chi aveva eseguito regolarmente alcuni semplici esercizi aerobici e di potenziamento muscolare ha ottenuto un miglioramento del punteggio relativo ai sintomi di circa il 10% durante la chemioterapia.

Lo studio australiano

Nella ricerca australiana, i pazienti erano considerati attivi se raggiungevano i livelli di attività raccomandati dall'Oms (150 minuti di attività fisica aerobica di moderata intensità o 75 minuti di intensità elevata in una settimana), o se soddisfacevano i criteri del Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire.

L'età media dei partecipanti è risultata di 63,9 anni, la maggior parte aveva un tumore al polmone in stadio avanzato (88,4%) e tutti avevano fatto almeno un ciclo di chemioterapia.

Oltre la metà (il 54%) dei pazienti intervistati non era a conoscenza dei benefici dell'esercizio fisico e solo il 22% raggiugeva i livelli di attività fisica raccomandati dall'Oms.





Almeno sei intervistati su 10 hanno dichiarato di fare esercizio fisico per via dell'affaticamento o della dispnea e più della metà ha citato come ostacoli a praticare attività fisica l'umore a terra (58%), la mancanza di motivazione (56%), il dolore (54%) e gli effetti collaterali del trattamento (54%).

«Fare esercizio fa bene a tutti, non solo a chi sta bene, e sono troppo poche le persone consapevoli che un esercizio aerobico leggero dovrebbe essere parte integrante del trattamento del carcinoma polmonare avanzato, così come la terapia antitumorale», ha detto **Quan Tran**, del St Stephen's Hospital di Urraween. «Dobbiamo abbattere le barriere che impediscono ai pazienti di fare attività fisica, per esempio trattando l'anemia, che potrebbe essere alla base della fatigue» ha aggiunto l'autore.

Lo studio ha anche dimostrato che i pazienti meno attivi avevano un supporto sociale significativamente inferiore rispetto ai più attivi ($P \leq 0,05$). Alla domanda su quale tipo di attività sarebbe stata loro più utile, gli intervistati hanno risposto l'educazione, le lezioni di gruppo e altri tipi di supporto da ricevere nello stesso luogo in cui venivano trattati per la malattia.

Lo studio tedesco

Il secondo studio su questo tema attività fisica e cancro al polmone ha coinvolto 227 pazienti con carcinoma polmonare avanzato o metastatico, assegnati in modo casuale, entro 3 mesi dalla diagnosi, a un gruppo sperimentale o a uno di controllo. Il primo è stato sottoposto a 24 settimane di allenamento aerobico e di resistenza, parzialmente sotto la guida di un supervisore, per un massimo di 45 minuti per tre volte alla settimana, ed è stato chiamato al telefono una volta alla settimana per gestire il trattamento, mentre il gruppo di controllo ha ricevuto solo le telefonate.

Gli endpoint primari erano il benessere fisico e l'affaticamento generale dopo 12 settimane, valutati tramite il questionario Functional Assessment for Cancer Therapy - Lung (FACT-L) e il Multidimensional Fatigue Inventory. Gli endpoint secondari comprendevano, invece, la qualità della vita, il disagio psicologico e la performance fisica.

Anche se il programma di allenamento non ha mostrato un effetto significativo sul benessere fisico e sull'affaticamento generale, i pazienti che hanno completato almeno il 70% delle sessioni di allenamento hanno ottenuto miglioramenti significativi dei punteggi relativi alla fatigue (+10% contro +2% nel gruppo di controllo; $P = 0,01$), al benessere funzionale (+11% contro 3%; $P = 0,03$) e al benessere fisico e funzionale complessivo (+8% contro 4%; $P = 0,04$).

«È la prima volta che pazienti sottoposti a cure palliative per il cancro del polmone dimostrano di beneficiare dell'esercizio fisico. I pazienti attivi si sentivano anche più indipendenti e avevano bisogno di meno aiuto per svolgere le attività quotidiane. La nostra ricerca suggerisce che potrebbero essere anche in grado



di sopportare una chemioterapia più lunga, la quale, a sua volta, potrebbe portare a un migliore controllo del tumore», ha spiegato **Joachim Wiskemann**, dell'Heidelberg University Hospital, in Germania.

Wiskemann ha stimato che il 50-60% dei pazienti con carcinoma polmonare avanzato sia disposto e in grado di fare esercizio, e raccomanda di adattare il tipo di attività fisica e il contesto in cui farla ai bisogni individuali. L'autore ha anche sottolineato l'importanza dell'assistenza coordinata di oncologi, infermieri specializzati e di una persona specifica responsabile del counseling e della preparazione di programmi di allenamento personalizzati per i pazienti.

«In passato, credevamo che fra i malati di cancro solo i più sani e quelli in condizioni migliori di salute potessero fare esercizio fisico, ma il nostro studio ha dimostrato che ciò non è vero e che anche quelli con malattia avanzata possono trarne beneficio. Ora dobbiamo essere flessibili nelle modalità in cui proponiamo l'attività fisica, in modo che i pazienti possano farla ovunque siano più a loro agio - a casa oppure in una classe in ospedale o in palestra», ha detto Wiskemann

L'esercizio per tollerare meglio la terapia

Commentando i risultati dei due studi, **Martijn Stuiver**, della Amsterdam University of Applied Sciences, ha fatto presente che la Clinical Oncology Society of Australia già raccomanda che l'e-

sercizio faccia parte del trattamento standard del cancro e sottolinea l'importanza di una maggiore consapevolezza dei benefici che ne derivano, anche negli stadi più avanzati della malattia.

«Ora dobbiamo capire quali programmi di allenamento funzionano meglio per i pazienti con differenti forme e stadi della malattia e come ottenere risultati diversi, come ridurre la fatigue o migliorare lo stato di forma, in modo da ottimizzare i benefici», ha detto l'esperto.

Stuiver ha spiegato che studi precedenti sul valore dell'esercizio fisico per i malati di cancro hanno mostrato risultati contrastanti riguardo al miglioramento della fatigue nei pazienti con tumore avanzato, mentre la maggior parte ha mostrato effetti benefici sulla forma fisica.

«Dobbiamo anche capire, dal punto di vista scientifico, come l'esercizio ottenga questi effetti e, dal punto di vista clinico, come individuare il tipo di esercizio più adatto a ogni paziente, anche in base a ciò che ciascuno ritiene possa avere il maggiore impatto sulla sua qualità di vita».

Anche Stuiver ha sottolineato il potenziale dell'esercizio fisico per consentire ai pazienti di rimanere in chemioterapia, citando l'esempio di uno studio sul cancro al seno in cui le pazienti che avevano seguito un programma di esercizi sotto la guida di un allenatore avevano una probabilità tre volte inferiore di aver bisogno di cambiare la terapia rispetto a quelle che non facevano attività fisica.

«La forma fisica è un fattore chiave nel determinare se i pazienti possono iniziare il trattamento e mantenere il dosaggio. L'esercizio fisico può quindi diventare una terapia adiuvante primaria per migliorare lo stato di forma generale, in modo che i pazienti siano nelle migliori condizioni possibili per iniziare o continuare il trattamento e tollerare la tossicità di altre terapie», ha concluso.

Davide Cavaleri

Bibliografia

Q. Tran, et al. Identifying barriers to physical activity in patients with lung cancer: an Australian pilot study. ESMO 2018; abstract 1777P_PR.
Leggi

J. Wiskemann, et al. Effects of physical exercise in non-operable lung cancer patients undergoing palliative treatment. ESMO 2018; abstract 1480P_PR.
Leggi



Carcinoma polmonare a piccole cellule



Dott.ssa Alessandra Curioni Fontecedro

Carcinoma polmonare a piccole cellule: definizione, sintomi e diagnosi

GUARDA IL VIDEO



Dott.ssa Alessandra Curioni Fontecedro

La terapia del carcinoma polmonare a piccole cellule

GUARDA IL VIDEO

TESTA-COLLO

Tumori testa-collo, pembrolizumab in prima linea riduce fino al 39% il rischio di decesso

Cancro orofaringeo HPV+, associato alla radioterapia il cisplatino rimane lo standard

Tumori testa-collo, pembrolizumab in prima linea riduce fino al 39% il rischio di decesso

L'immunoterapia con l'inibitore di PD-1 pembrolizumab in prima linea migliora in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti affetti da un tumore del distretto testa-collo che ha recidivato o dato metastasi, e che esprimono la proteina PD-L1, riducendo fino al 40% il rischio di decesso rispetto al trattamento standard. A dimostrarlo sono i risultati dello studio **KEYNOTE-048**, appena presentato a Monaco di Baviera al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

«I pazienti che esprimono PD-L1 vivono più a lungo se vengono trattati in prima battuta con pembrolizumab» ha dichiarato la prima autrice dello studio, **Barbara Burtness**, docente di oncologia medica alla Yale University di New Haven (Connecticut) ed «è entusiasmante vedere questi nuovi dati, che hanno le potenzialità per cambiare lo standard di cura nel trattamento di prima linea del cancro alla testa e al collo».

L'attuale trattamento standard per il tumore del distretto testa-collo ricorrente o metastatico o è la chemioterapia a base di platino (5-fluorouracile, 5-FU, e cisplatino o carboplatino) più l'inibitore dell'EGFR cetuximab. Circa il 35% dei pazienti risponde al trattamento, ma la sopravvivenza mediana è di poco più di 10 mesi.

«KEYNOTE-048 è uno studio che aspettavamo da molto tempo perché da almeno 10 anni non avevamo risultati significativi nel trattamento dei tumori della testa e del collo recidivati e/o metastatici, potenzialmente in grado di cambiare la pratica clinica» ha dichiarato ai microfoni di Pharmastar **Marco Benasso**, Direttore della struttura complessa di oncologia della ASL2 Savonese, che ha partecipato al trial.



Dott. Marco Benasso

Pembrolizumab possibile nuovo standard per i tumori testa-collo recidivati/metastatici

GUARDA IL VIDEO

«Si tratta di uno studio decisamente importante che apre le porte in modo dirompente all'immunoterapia, e nello specifico a pembrolizumab, nel trattamento dei tumori del distretto testa-collo recidivati/metastatici, anche in prima linea» ha rimarcato l'oncologo italiano.

«È la prima volta in 10 anni che vediamo un miglioramento nella sopravvivenza di questo gruppo di pazienti. Per coloro che hanno un'espressione elevata di PD-L1, probabilmente potremo togliere il cisplatino. C'è ancora da fare per caratterizzare meglio il gruppo di pazienti che potrebbero trarne beneficio, e

anche per vedere come poter portare questo farmaco attivo nel setting curativo» ha dichiarato **Jean-Pascal Machiels**, direttore del dipartimento di Oncologia Medica delle Cliniques Universitaires Sain-Luc di Bruxelles, durante la conferenza stampa di presentazione dei dati.

Lo studio KEYNOTE-048

Lo studio di fase 3 KEYNOTE-048 è un trial randomizzato, in aperto, che ha arruolato 882 pazienti affetti da un tumore alla testa o al collo non trattati in precedenza con la chemioterapia o un farmaco biologico, alla prima recidiva o alla prima diagnosi di metastasi a distanza. Obiettivo del trial era valutare se l'anticorpo monoclonale anti-PD-1 pembrolizumab, da solo o in combinazione con la chemioterapia, sia in grado di prolungare la sopravvivenza e rallentare la crescita del tumore rispetto al trattamento standard.

I pazienti sono stati assegnati casualmente in un rapporto 1:1:1 al trattamento standard con la chemioterapia a base di platino (5-FU con cisplatino o carboplatino) e cetuximab (il cosiddetto regime EXTREME) oppure il solo pembrolizumab o una combinazione di pembrolizumab e chemioterapia a base di platino.



Prof. Barbara Burtness

Tumore testa-collo: pembrolizumab in prima linea migliora la sopravvivenza

GUARDA IL VIDEO

«Il trial aveva un disegno gerarchico e caratterizzato da una notevole complessità dal punto di vista statistico» ha spiegato Benasso. Gli endpoint primari erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti che avevano un'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali e/o sulle cellule infiammatorie circostanti misurata mediante il combined positive score (CPS) ≥ 20%, nei pazienti con CPS ≥ 1% e in tutti i pazienti arruolati. Il follow-up minimo è stato di 17 mesi.





A Monaco, i ricercatori hanno presentato i risultati del confronto tra pembrolizumab in monoterapia e il trattamento standard nel sottogruppo di pazienti con CPS dell'espressione di PD-L1 ≥ 20 e del confronto fra la combinazione pembrolizumab più chemio rispetto al trattamento standard in tutti i pazienti, indipendentemente dall'espressione di PD-L1.

Confronto fra pembrolizumab da solo e regime standard nei pazienti PD-L1 positivi

Nel primo confronto, 301 pazienti sono stati trattati con pembrolizumab e 300 pazienti con il trattamento standard, con un follow-up mediano rispettivamente di 11,7 e 10,7 mesi. Le caratteristiche demografiche dei partecipanti e le caratteristiche della malattia erano simili nei due bracci di trattamento.

«I risultati di questo confronto sono sicuramente molto significativi perché pembolizumab da solo ha mostrato di offrire un vantaggio di sopravvivenza, prolungando di oltre 4 mesi la mediana di OS rispetto al trattamento standard» ha affermato Benasso.

Infatti, in questo sottogruppo di pazienti con CPS ≥ 20 l'OS è risultata di 14,9 mesi nel braccio trattato con l'immunoterapico contro 10,7 mesi nel braccio trattato con il regime EXTREME (HR 0,61; P =0,0007), con una riduzione del 39% del rischio di decesso per i partecipanti trattati con pembolizumab.

I pazienti che hanno risposto al trattamento sono stati circa il 23,3% nel braccio trattato con pembrolizumab il 36,1% nel braccio trattato con il regime standard. Tuttavia, la mediana della durata della risposta è stata superiore con l'anti-PD-1 rispetto al regime EXTREME (20,9 mesi contro 4,5 mesi), mentre non si è osservata una differenza significativa di PFS fra i due gruppi di trattamento (HR 0,99; IC al 95% 0,75-1,29).

«Anche se la risposta è stata lievemente inferiore con l'immunoterapia, la durata della risposta a pemrolizumab è risultata estremamente lunga, con in più il vantaggio di una riduzione notevole della tossicità, che è un fattore molto importante perché questi pazienti sono in genere soggetti fragili e scarsamente aderenti al trattamento» ha sottolineato Benasso.

I risultati sono stati simili anche nei pazienti che avevano un'espressione di PD-L1 inferiore (CPS ≥ 1). L'OS, infatti, è risultata significativamente più lunga con pembrolizumab rispetto al regime EXTREME: 12,3 mesi contro 10,3 mesi (HR 0,78: P = 0,0086).

I pazienti che hanno risposto al trattamento sono stati rispettivamente circa il 19,1% contro il 34,9%. La durata della risposta mediana è stata maggiore con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia standard (20,9 mesi contro 4,5 mesi), ma la differenza di PFS fra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (HR 1;16; IC al 95% 0,75-1,29).

Confronto fra pembrolizumab più chemio e regime standard in tutti i pazienti

Nel secondo confronto, 281 pazienti sono stati trattati con la combinazione di pembrolizumab più la chemioterapia a base di platino e 278 con il regime standard, con un follow-up mediano rispettivamente di 13,0 e 10,7 mesi.

Anche in questo caso, le caratteristiche demografiche dei pazienti e le caratteristiche della malattia erano simili nei due bracci di trattamento

La combinazione pembrolizumab più chemio ha dimostrato nuovamente di prolungare in modo significativo l'OS rispetto al regime EXTREME: 13,0 mesi contro 10,7 mesi (HR 0,77; P = 0,0034).

I tassi di risposta sono risultati rispettivamente del 35,6% e 36,3% e non si è osservata una differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguarda la PFS (HR 0,92; IC al 95% 0,77-1,10).

Gli effetti collaterali nei tre bracci di trattamento sono risultati in linea con quanto previsto. Pembrolizumab in monoterapia è risultato meno tossico del trattamento standard (con un'incidenza di effetti avversi di grado 3-4 del 17% contro 17%), mentre la combinazione immunoterapico-chemioterapia ha mostrato una tossicità simile a quella dello standard.

La Burtness ha osservato che, rispetto al regime standard, pembrolizumab da solo si è associato a un tasso di risposta più basso e una PFS numericamente più breve, ma a un'OS numericamente e significativamente più lunga. «Pembrolizumab sembra allungare la vita anche quando il tumore continua a crescere, suggerendo che dovrebbe essere utilizzato come terapia di prima linea nei tumori della testa o del collo ricorrenti o metastatici. Se sia meglio somministrare pembrolizumab da solo o in associazione con la chemioterapia potrebbe dipendere dall'espressione di PD-L1 e stiamo effettuando varie analisi per rispondere a questa domanda» ha spiegato la professoressa.

Ruolo dei biomarcatori nell'orientare le scelte terapeutiche

Commentando i risultati, **Tanguy Seiwert**, direttore del programma sui tumori testa-collo e Assistant Professor of Medicine presso l'Università di Chicago, ha dichiarato che «questo è il primo studio a mostrare una sopravvivenza globale superiore allo standard di cura ormai decennale – la chemioterapia a base di platino più cetuximab - e stabilisce che il CPS dell'espressione di PD-L1 è un marcatore valido per i tumori della testa e del collo, e che dovrebbe essere regolarmente misurato in questi pazienti».

Tuttavia, ha aggiunto, «il beneficio del trattamento non è equamente distribuito, ma dipende da un biomarcatore. Pertanto, il CPS dell'espressione di PD-L1 probabilmente indirizzerà la nostra scelta tra le due nuove opzioni, cioè pembrolizumab da solo, con un profilo di effetti collaterali più favorevole, e pembrolizumab più la chemioterapia, combinazione che può essere utilizzata in un gruppo più ampio di pazienti. Un'espressione di PD-L1 più elevata si associa a benefici maggiori, ma bisogna ancora stabilire quali siano i valori esatti di cutoff per prendere una decisione, e anche le caratteristiche individuali del paziente giocheranno un ruolo importante» Inoltre, «bisognerà fare ulteriori analisi nei pazienti i cui tumori esprimono poco o nulla PD-L1, nei quali il beneficio è potenzialmente minore».

Per quanto riguarda la necessità di ulteriori studi, ha detto Seiwert, «bisognerebbe valutare l'utilità di altri biomarcatori per selezionare i pazienti, come il carico mutazionale del tumore».

Futuri sviluppi per pembrolizumab nel tumore testa-collo

MSD ha fatto sapere di voler presentare alla Food and Drug Administration (Fda) la domanda di approvazione di pembrolizumab come trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo sulla base dei dati dello studio KEYNOTE-048 e anche dello studio di fase 3 KEYNOTE-040.

L'azienda ha inoltre reso noto di aver ritirato la richiesta di via libera a pembrolizumab come trattamento di seconda linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo sulla base dei risultati dello studio KEYNOTE-040.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

B. Burtness, et al. First-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): interim results from the phase 3 KEYNOTE-048 study. ESMO 2018; abstract LBA8_PR
Leggi



Cancro orofaringeo HPV+, associato alla radioterapia il cisplatino rimane lo standard

Presentati a Monaco di Baviera, nel corso del congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), i risultati dello studio internazionale **De-ESCALaTE HPV** forniscono un ulteriore supporto alla chemioradioterapia quale attuale standard di cura per il trattamento dei pazienti con cancro orofaringeo positivo al papilloma virus umano (HPV). Il trattamento con cisplatino più radioterapia ha infatti prodotto una migliore sopravvivenza globale (OS) e lo stesso tasso di tossicità di tutti i gradi rispetto a cetuximab più la radioterapia.

«Molti pazienti hanno ricevuto cetuximab con la radioterapia nella convinzione che ciò fosse efficace quanto la chemioterapia associata alla radioterapia e che causasse minori effetti collaterali, ma non c'era mai stato un confronto diretto fra i due trattamenti» ha affermato il primo autore del trial, **Hisham Mehanna**, direttore della Chirurgia Testa e Collo presso l'Institute of Cancer and Genomic Sciences dell'Università di Birmingham (UK).

«L'aspetto sorprendente dello studio risiede nella sopravvivenza, che abbiamo scoperto essere significativamente peggiore con cetuximab. Il numero di pazienti da trattare per causare danni è risultato pari a 12» ha sottolineato il professore.

Un tumore in rapido aumento

Il carcinoma orofaringeo a cellule squamose sta diventando sempre più comune nei Paesi occidentali. Per esempio, nel Regno Unito, l'incidenza è rimasta invariata tra il 1970 e il 1995, poi è raddoppiata tra il 1996 e il 2006, per raddoppiare nuovamente dal 2006 al 2010.



Prof. Hisham Mehanna

Tumore orofaringeo nei pazienti HPV positivi. la chemioradioterapia rimane lo standard

GUARDA IL VIDEO

L'aumento è stato attribuito all'infezione da HPV trasmessa sessualmente. La maggior parte dei tumori della gola era in precedenza causata dal fumo e dall'alcool e colpiva uomini di basso ceto sociale e di età compresa tra i 65 e i 70 anni. Oggi è l'HPV la causa principale e i pazienti hanno circa 55 anni, appartengono alla classe media, sono lavorativamente attivi e hanno figli in età pediatrica.

Il "nodo" terapeutico

Il carcinoma della gola HPV+ risponde bene a una combinazione di chemioterapia e radioterapia con cisplatino e i pazienti possono sopravvivere per 30-40 anni, ma il trattamento causa effetti collaterali permanenti tra cui secchezza delle fauci, difficoltà a deglutire e perdita del gusto.

I pazienti con tumore orofaringeo HPV+ tendono a essere più giovani di quelli con cancro HPV-negativo e quindi dovranno sopportare gli effetti collaterali della chemioterapia per tutta la vita, forse per decenni, ha spiegato Mehanna.

«I pazienti più giovani rispondono bene al trattamento; la conseguenza di questo, naturalmente, è che vivono per 3 o 4 decenni dopo il trattamento, che ha una tossicità significativa, per cui questi soggetti devono resistere agli effetti del trattamento» ha proseguito l'autore.

I pazienti ritenuti incapaci di tollerare la chemioterapia, anche a causa della scarsa funzionalità renale o per l'età avanzata, sono trattati con cetuximab, un inibitore del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), più la radioterapia.

Cetuximab è stato proposto per ridurre la tossicità del trattamento standard con cisplatino dopo che i dati di uno studio del 2006 avevano dimostrato che lo stesso cetuximab più la radioterapia aveva ridotto il rischio di progressione locoregionale o morte, senza un aumento della tossicità, rispetto alla sola radioterapia nei pazienti con carcinoma della testa e del collo localmente avanzato.

Il disegno e i risultati dello studio De-ESCALaTE

Lo studio De-ESCALaTE ha confrontato gli effetti collaterali e la sopravvivenza associati ai due trattamenti in 334 pazienti (l'80% di sesso maschile; età media: 57 anni) con carcinoma della gola a basso rischio HPV+ arruolati in 32 centri di Regno Unito, Irlanda e Paesi Bassi.

I partecipanti sono stati assegnati in modo randomizzato alla radioterapia più cisplatino oppure alla radioterapia più cetuximab. Otto pazienti su 10 erano maschi e l'età media era di 57 anni.



Durante lo studio, durato 2 anni, ci sono state 10 recidive e sei decessi nei pazienti assegnati a cisplatino contro 29 recidive e 20 decessi in quelli assegnati a cetuximab.

Nel braccio trattato con cisplatino il tasso di OS a 2 anni è risultato significativamente più elevato rispetto a quello del braccio trattato con cetuximab (97,5% contro 89,4%; HR 4,99, IC al 95% 1,70-14,67, P = 0,001).

La differenza è dipesa da una differenza nel controllo locoregionale e in quello a distanza. Infatti, la probabilità di recidiva a 2 anni è risultata tre volte maggiore con cetuximab rispetto al cisplatino, con tassi di recidiva rispettivamente del 16,1% contro 6% (HR 3,39; IC al 95% 1,61-7,19, P = 0,0007).

Invece, non sono emerse differenze tra i due gruppi in termini di stato di salute globale medio o di punteggi relativi alla deglutizione e il numero medio di eventi avversi complessivi per paziente non è risultato diverso nei due bracci di trattamento (rispettivamente, 5,37 eventi per paziente contro 5,45).



Simile nei due gruppi anche l'incidenza per paziente di eventi avversi acuti o tardivi gravi (di grado ≥ 3) (4,81 eventi per paziente contro 4,82) o di tossicità acute o tardive di qualsiasi grado, tra cui bocca secca e difficoltà a deglutire (29,15 eventi per paziente contro 30,05).

Peraltro, sono stati segnalati eventi avversi significativamente più gravi, tra cui problemi renali ed ematologici, nel braccio cisplatino rispetto a quello cetuximab (162 contro 95).

Ricadute cliniche e prospettive di ricerca

«Rispetto al cisplatino cetuximab non ha causato minore tossicità ma ha comportato un'OS peggiore e più recidive, e questa è stata una sorpresa. Avremmo pensato che cetuximab avrebbe determinato gli stessi tassi di sopravvivenza, ma una maggiore tossicità» ha ribadito Mehanna.



«I pazienti con carcinoma della gola che sono positivi all'HPV devono essere trattati con cisplatino e non con cetuximab, ove possibile» ha quindi concluso l'autore.

In una dichiarazione rilasciata all'ESMO, **Branislav Bystricky**, direttore del dipartimento di Oncologia Medica e Radioncologia dell'Ospedale universitario di TrenĐín (Slovacchia), ha dichiarato che i risultati dello studio De-ESCALaTE sono in accordo con quelli provvisori del trial RTOG 1016, condotto dallo US National Cancer Institute.

«Ora abbiamo due studi che dimostrano come questi pazienti non dovrebbero essere trattati con cetuximab» ha sottolineato l'esperto, aggiungendo che «in futuro la ricerca dovrebbe valutare se l'analisi genotipica di KRAS consenta di selezionare un sottogruppo di pazienti che trarranno beneficio dal trattamento con cetuximab più la radioterapia».

Mehanna ha, infine, rilevato che i risultati dello studio De-ESCALaTE sottolineano l'importanza di condurre trial clinici controllati di confronto testa a testa prima di modificare uno standard di cura. Ha comunque precisato che i pazienti con tumore orofaringeo HPV+ ritenuti incapaci di tollerare la chemioterapia potrebbero essere trattati con cetuximab.

Giorgio Ottone

Bibliografia

H. Mehanna, et al. Cetuximab versus cisplatin in patients with HPV-positive, low risk oropharyngeal cancer, receiving radical radiotherapy. ESMO 2018; abstract LBA9_PR.
Leggi

AGNOSTICI

Risposte molto incoraggianti con entrectinib in diversi tipi di tumori NTRK-positivi

Tumori con fusioni TRK, risposta elevata e duratura con larotrectinib

Risposte molto incoraggianti con entrectinib in diversi tipi di tumori NTRK-positivi

Più della metà dei pazienti con tumori solidi che presentano fusioni dei geni NTRK 1/2/3 ha risposto al trattamento con entrectinib, un farmaco frutto anche della ricerca italiana, in tre studi di cui è stata presentata un'analisi aggregata durante i lavori del congresso annuale della European Society for Clinical Oncology (ESMO), a Monaco di Baviera.

Nell'insieme dei tre studi, chiamati **STARTRK-2**, **STARTRK-1** e **ALKA-372-001**, 31 dei 54 pazienti valutabili, affetti da diversi tipi di tumori, hanno risposto al trattamento e le risposte hanno avuto una durata mediana di 10,4 mesi.

Anche tra i pazienti con metastasi cerebrali al basale, più del 50% ha risposto al farmaco.

I dati presentati dimostrano, quindi, che in questi pazienti entrectinib è efficace nel ridurre la massa tumorale anche in presenza di un tumore avanzato e di metastasi cerebrali.

Risposte sistemiche profonde e durature, con buona tollerabilità

«Il trattamento con entrectinib ha portato a risposte sistemiche clinicamente significative, profonde e durature in pazienti adulti con tumori solidi positivi per le fusioni di NTRK» ha detto il primo autore dell'analisi, **George D. Demetri**, del Dana-Farber Cancer Institute di Boston. «L'attività antitumorale clinicamente significativa e duratura del sistema nervoso centrale è stata dimostrata anche in pazienti che al basale presentavano metastasi cerebrali, con un tasso di risposta intracranico simile al tasso di risposta sistemico» ha aggiunto l'autore.



Prof. Salvatore Siena

Entrectinib, farmaco agnostico efficace contro i tumori con fusioni di NTRK

GUARDA IL VIDEO

Inoltre, ha proseguito, «entrectinib è risultato ben tollerato, con un profilo di sicurezza gestibile; la maggior parte degli eventi avversi è stata gestita con sospendendo o riducendo il dosaggio e il tasso di interruzioni del trattamento è risultato basso».

«Entrectinib si è dimostrato veramente efficace e soprattutto sorprendentemente ben tollerato; ma la sua caratteristica più saliente si è rivelata l'ottima capacità di penetrare nel sistema nervoso centrale e di essere efficace contro le metastasi cerebrali di carcinomi che frequentemente danno questo tipo di metastasi, come il carcinoma del polmone» ha ribadito ai no-

stri microfoni **Salvatore Siena**, del Niguarda Cancer Center e dell'Università di Milano, che è stato fin dall'inizio uno dei principali protagonisti dello sviluppo del farmaco.

«Un altro elemento degno di nota è la durata della risposta, oltre alla percentuale di riposta: abbiamo pazienti con sono in trattamento con entrectinib da anni e continuano a rispondere al farmaco» ha aggiunto il professore.

Lo sviluppo di entrectinib, farmaco agnostico

Gli studi preclinici, ai quali hanno dato un contributo fondamentale i ricercatori italiani, hanno fornito un solido supporto allo sviluppo clinico di entrectinib, un potente inibitore tirosin-chinasico attivo per via orale, ad azione mirata contro le proteine anomale prodotto delle fusioni dei geni NTRK1/2/3 (le proteine di fusione TRK) e ROS1, coinvolte nello sviluppo di diversi tipi di tumore.

Questo nuovo agente appartiene alla categoria dei cosiddetti farmaci agnostici, «farmaci, cioè, che non sono efficaci solo contro un tumore di uno specifico organo, ma contro qualsiasi tumore che abbia una determinata alterazione genetica, a prescindere dal tipo di organo dal quale si è originato» ha specificato Siena.

Nei test preclinici, entrectinib ha dimostrato un'ampia capacità di inibizione della crescita di diversi tumori con fusioni di NTRK (NTRK-positivi) e un'interessante attività antitumorale, compresa l'attività contro le lesioni del sistema nervoso centrale.

Gli studi STARTRK-1, STARTRK-2 e ALKA-372-00

Il farmaco è stato valutato in tre studi clinici che hanno coinvolto pazienti con o senza fusioni dei geni NTRK: STARTRK-1, condotto in 10 centri di Stati Uniti, Spagna e Corea del Sud, STARTRK-2, al quale hanno preso parte più di 150 centri di in 15 Paesi, e ALKA-372-001 effettuato in due centri italiani.



Al congresso dell'ESMO Demetri ha riportato i risultati di un'analisi integrata che ha coinvolto 54 pazienti affetti da tumori solidi NTRK-positivi. Nessuno di questi pazienti era stato sottoposto in precedenza al trattamento con un inibitore di TRK. Inoltre, il professore ha passato in rassegna i dati sulla sicurezza relativi a un totale di 355 pazienti con diversi tipi di tumore e riarrangiamenti genici trattati con entrectinib.

Gli endpoint primari dell'analisi erano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta, mentre gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (PFS), la risposta obiettiva intracranica e la durata della risposta, la sicurezza e la tollerabilità.

I 54 pazienti con tumori NTRK-positivi avevano un'età media di 57,5 anni e le donne rappresentavano quasi il 60% del campione. Più del 40% dei partecipanti aveva già fatto due o più linee di terapia e il 37% non era mai stati sottoposto prima ad alcun trattamento.

Risposta di oltre il 50%, in tutti i sottogruppi

I sarcomi Il tumore più rappresentato è risultato il sarcoma (24% dei casi), seguito dal carcinoma polmonare non a piccole cellule (19%), il carcinoma secretorio simil-mammario (13%), il carcinoma mammario (11%), il carcinoma tiroideo (9%), e il cancro del colon-retto (7%).

L'ORR è risultato del 57,4% e nel 16,7% dei casi si è ottenuta una stabilizzazione della malattia; 10 pazienti hanno avuto risposte minori o non sono risultati valutabili e quattro (il 7,4%) hanno mostrato una progressione della malattia. Le risposte obiettive sono state osservate in tutta la gamma di tipi di tumore rappresentati nell'analisi.

Inoltre, l'ORR è rimasto coerente nei diversi sottogruppi chiave: quello con metastasi cerebrali al basale (50,0%; 12 pazienti) quello senza (59,5%; 42 pazienti) e quelli con il tipo di gene NTRK coinvolto nella fusione (se NTRK1; 59,1%, 22 pazienti; se NTRK2 0%, un paziente; se NTRK3 58,1%, 31 pazienti).

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, la durata mediana della risposta nei 31 pazienti valutabili è risultata di 10,4 mesi, mentre nei 54 pazienti valutabili la PFS mediana è risultata di 11,2 mesi e l'OS mediana di 20,9 mesi.

Risposta intracranica simile alla risposta sistemica

Tra i pazienti che presentavano metastasi cerebrali al basale, il 54,5% ha ottenuto una risposta intracranica, che in tre casi è stata una risposta completa, un dato particolarmente incoraggiante. La durata della risposta in questo sottogruppo non era ancora valutabile e la PFS intracranica mediana è risultata di 14,3 mesi.

Demetri ha passato poi in rassegna i dati sulla sicurezza relativi a 68 pazienti con tumori NTRK-positivi. La maggior parte degli eventi avversi è stata di grado 1/2 e i più comuni sono stati disgeusia (47,1%), costipazione (27,9%), affaticamento (27,9%), diarrea (26,5%), edema periferico (23,5%) e capogiri (23,5%). Gli eventi avversi di grado 3 più comuni sono stati l'aumento di peso (10,3%) e l'affaticamento (7,4%).

Questo profilo di sicurezza è risultato simile a quello emerso dall'analisi della popolazione complessiva dei 355 pazienti, ha riferito, infine, il professore.

Sulla base dei risultati raggiunti sino ad oggi nei diversi trial clinici, entrectinib ha ricevuto dalla Food and Drug Administration la designazione di Breakthrough Therapy, dalla European Medicines Agency la designazione di Priority Medicines (PRIME) e dall'Autorità Sanitaria giapponese la designazione Sakigake (tutte concessioni che garantiscono un iter regolatorio accelerato) come trattamento per i tumori che presentano fusioni di NTRK.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. ESMO 2018; abstract LBA17.
Leggi

Tumori con fusioni TRK, risposta elevata e duratura con larotrectinib

Pazienti affetti da vari tipi di tumori avanzati con fusioni TRK (TRK-positivi) trattati con il farmaco sperimentale larotrectinib, un inibitore della chinasi del recettore della tropomiosina (TRK), hanno mostrato un tasso di risposta obiettiva (ORR) dell'80% in un'analisi dei dati aggregati di tre piccoli studi, presentata a Monaco di Baviera durante il congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO).

I dati di follow-up più recenti (relativi ai 55 pazienti del set di dati primario) hanno evidenziato la presenza di risposte complete in 10 pazienti (18%) e risposte parziali (62%) in 34. Le risposte si sono ottenute in diversi tipi di tumore e in tutte le fasce d'età, dai neonati agli anziani.



In un set di dati supplementare, comprendente altri 67 pazienti con tumori con fusioni di TRK, l'ORR è risultata simile – 81% – a quella osservata nel set di dati primario.

Le fusioni TRK e larotrectinib

Le fusioni TRK sono anomalie cromosomiche che si verificano quando uno dei geni NTRK (NTRK1, NTRK2, NTRK3), che codificano per diverse isoforme dell'enzima TRK, si lega in maniera anomala a un altro gene non correlato (per esempio, ETV6, LMNA, TPM3). Il risultato della fusione dei due geni è la produzione di una proteina di fusione TRK, anomala.

Tali alterazioni genetiche, che si manifestano in un'ampia gamma di tumori, fra cui quello della mammella e quello del colon-retto, fibrosarcoma infantile, tumore del polmone, melanoma e vari sarcomi, portano a una trasduzione del segnale alterata attraverso TRK e, in ultima analisi, alla proliferazione del tumore.

Le fusioni TRK sono rare, ma sono espresse in dozzine di tipi di tumori adulti e pediatrici. Ad oggi, i ricercatori hanno identificato più di 50 geni partner diversi che si fondono con i geni NTRK.

Larotrectinib è un inibitore delle isoforme A, B e C dell'enzima TRK (codificate rispettivamente da NTRK1, 2 e 3), disponibile anche in una formulazione liquida che consente il trattamento di neonati e bambini e ha una farmacocinetica equivalente a quella delle capsule. Assieme a entrectinib, appartiene alla



categoria dei cosiddetti 'farmaci agnostici', cioè farmaci 'jolly' in grado di agire su tutti i tumori che presentano una data alterazione genetica (nello specifico le fusioni TRK), a prescindere dall'organo in cui si originano.

Farmaco 'jolly' contro i tumori con fusioni di TRK

«Larotrectinib continua a dimostrare una solida attività antitumorale contro i tumori con fusioni TRK, indipendentemente dal tipo di tumore e dall'età del pazienti, dal gene NTRK (1, 2 o 3) o dal gene partner coinvolto nella fusione» ha affermato **Ulrik Lassen**, del Rigshopitalet di Copenaghen, presentando i dati.

«La durata della risposta è aumentata ulteriormente prolungando il follow-up. Quando si scelgono le opzioni di trattamento sistemico, nel caso di pazienti con tumori solidi di qualsiasi tipo istologico bisognerebbe assolutamente prendere in considerazione la profilazione genomica con test in grado di identificare le fusioni dei geni NTRK» ha sottolineato l'oncologo.

Analisi di tre studi combinati su 55 pazienti

Al congresso di Monaco, Lassen ha presentato un'analisi aggiornata dei dati raggruppati di tre piccoli studi a braccio singolo su larotrectinib impiegato in pazienti affetti da tumori con fusioni TRK: uno studio di fase 1 su 8 adulti con tumori solidi avanzati; uno studio di fase 1/2 (lo studio SCOUT) su 12 pazienti pediatrici con tumori solidi avanzati e uno studio 'a canestro' di fase 2 (lo studio NAVIGATE) su 35 pazienti adulti e adolescenti fino a 12 anni con tumori solidi avanzati, per un totale di 55 pazienti (set di dati primario iniziale).

L'endpoint primario dell'analisi era l'ORR, mentre gli endpoint secondari comprendevano la durata della risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sicurezza.



I 55 pazienti del set di dati primario erano affetti da 14 tipi di tumore diversi e la distribuzione dei due sessi nel campione era equilibrata. L'età dei partecipanti andava da meno di 2 anni (sei casi) a 40 anni e oltre (31 casi). Inoltre, circa un terzo dei pazienti era già stato sottoposto ad almeno tre regimi di trattamento.

Il follow-up fino al 17 luglio 2017 ha mostrato un ORR dell'80% in questi pazienti, con una risposta completa del 16%. Un'analisi aggiornata comprendente il follow-up fino al 30 luglio 2018 ha continuato a mostrare un ORR dell'80%, con un miglioramento della percentuale di riposta completa, salita al 18%.

Dopo un follow-up mediano di 17,6 mesi, la durata mediana della risposta deve ancora essere raggiunta. Le analisi aggiornate al luglio 2018 hanno mostrato che a 6 mesi dall'inizio del trattamento l'88% dei 55 pazienti stava ancora rispondendo al trattamento e a 12 mesi il 75%. Il tempo mediano di comparsa della risposta è risultato di 1,8 mesi.

Analisi supplementare su 67 pazienti

Il gruppo dei 67 pazienti supplementari analizzato aveva caratteristiche basali simili a quelle del gruppo dei 55 pazienti iniziali.

Dall'analisi sono stati esclusi 13 pazienti dei quali si stava ancora valutando la risposta, per cui ne sono rimasti 54 per il confronto con il set di dati iniziale. L'ORR in questo gruppo supplementare è risultata dell'81%, con una risposta completa nel 17% dei pazienti e una risposta parziale nel 63%.

Il follow-up mediano per questo gruppo supplementare di pazienti è risultato di 7,4 mesi e i pazienti che continuavano a rispondere al trattamento sono risultati il 93% dopo 6 mesi e l'81% dopo 12 mesi.

Un'analisi integrata di tutti i 109 pazienti valutabili ha evidenziato un ORR dell'81%, con un tasso di risposta completa del 17%.

«Il set di dati integrato ha dimostrato che larotrectinib è efficace indipendentemente dal tipo di tumore e indipendentemente dall'età del paziente» ha ribadito Lassen.

A ulteriore conferma della durevolezza dell'effetto del trattamento con larotrectinib, l'analisi integrata ha mostrato che il 73% di tutti i pazienti è rimasto in trattamento o è stato sottoposto a un intervento di chirurgia curativa, tra cui l'84% dei pazienti rispondenti al trattamento stesso.

Buon profilo di sicurezza e tollerabilità

I dati di sicurezza relativi ai 207 pazienti trattati con larotrectinib hanno suggerito che il farmaco è generalmente ben tollerato e associato a una bassa incidenza di eventi avversi di grado 3/4 durante il trattamento.

Gli eventi avversi più comuni (di qualsiasi grado) sono stati affaticamento (36%), capogiri (29%), nausea (29%), costipazione (27%), anemia (27%), aumento dell'ALT (26%), aumento dell'AST (26 %), diarrea (23%) e vomito (23%).

Gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento sono stati capogiri (21%), aumento dell'ALT (21%), aumento dell'AST (19%), affaticamento (18%) e nausea (15%). Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/4 sono stati rari e nessuno di essi si è manifestato in più del 2% dei partecipanti.

Dei 122 pazienti inclusi nei set di dati iniziale e in quello supplementare, solo uno ha interrotto larotrectinib a causa di un evento avverso.

Nel maggio 2018, la Food and Drug Administration ha concesso l'iter di revisione prioritaria alla domanda di approvazione di larotrectinib per il trattamento dei pazienti pediatrici e adulti e con tumori solidi localmente avanzati o metastatici, con fusioni



TRK. L'agenzia dovrebbe esprimersi in merito verso la fine di novembre. L'azienda che sta sviluppando il farmaco (Bayer) ha già presentato la richiesta di approvazione anche alla European Medicines Agency e la sta presentando anche in altri mercati.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

U. Lassen, et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. ESMO 2018; abstract 4090.
Leggi

MELANOMA

Melanoma avanzato BRAF+, beneficio di sopravvivenza di dabrafenib/trametinib adiuvante confermato anche a 4 anni

Melanoma metastatico: con nivolumab e ipilimumab il 54% dei pazienti vivo a 4 anni

Melanoma avanzato BRAF+, beneficio di sopravvivenza di dabrafenib/trametinib adiuvante confermato anche a 4 anni

I pazienti con melanoma in stadio III BRAF-mutato sottoposti al trattamento adiuvante per 12 mesi con l'inibitore di BRAF dabrafenib più l'inibitore di MEK trametinib continuano a mostrare nel tempo un beneficio significativo in termini di sopravvivenza libera da recidiva (RFS). Lo dimostrano i dati di follow-up a lungo termine dello studio multicentrico internazionale di fase 3 **COMBI-AD**, presentati a Monaco di Baviera, in occasione del congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), pubblicati contestualmente sul Journal of Clinical Oncology.

Nel braccio assegnato al trattamento adiuvante con dabrafenib più trametinib si è osservata una percentuale di RFS a 4 anni del 54%, contro 38% nel braccio trattato con placebo. Secondo la cure-rate analysis della RFS, la quota stimata di pazienti che potrebbero non avere mai una recidiva è risultata del 54% nel braccio dabrafenib/trametinib e 37% nel braccio di controllo.

Inoltre, un'analisi dei biomarker ha mostrato che le alterazioni del gene della MAP-chinasi non sono correlate agli outcome nel setting adiuvante, ma ha suggerito che un carico mutazionale del tumore (TMB) elevato associato a livelli elevati di interferone-gamma possa essere predittivo di un maggiore beneficio del trattamento con i due inibitori.

«Il follow-up a lungo termine nello studio COMBI-AD ha confermato il beneficio in termini di sopravvivenza libera da recidiva della terapia adiuvante con dabrafenib e trametinib in pazienti con melanoma in stadio III BRAF-mutato» ha detto la prima autrice dello studio, **Georgina Long**, dell'Università di Sydney.

Tuttavia, ha sottolineato la professoressa «finora, non abbiamo biomarker che permettano di selezionare i pazienti che hanno più chance di rispondere al trattamento; pertanto, servono ulteriori studi in questa direzione».



JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

RAPID COMMUNICATION

Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected *BRAF* V600–Mutant Stage III Melanoma

Axel Hauschild, Reinhard Dummer, Dirk Schadendorf, Mario Santinami, Victoria Atkinson, Mario Mandalà, Vanna Chiarion-Sileni, James Larkin, Marta Nyakas, Caroline Dutriaux, Andrew Haydon, Caroline Robert, Laurent Mortier, Jacob Schachter, Thierry Lesimple, Ruth Plummer, Kohinoor Dasgupta, Tomas Haas, Mark Shilkrut, Eduard Gasal, Richard Kefford, John M. Kirkwood, and Georgina V. Long

Author affiliations and support information (if applicable) appear at the end of this article.

Published at jco.org on October 22, 2018.

Processed as a Rapid Communication manuscript.

COMBI-AD was originally sponsored by GlaxoSmithKline; dabrafenib and trametinib were designated as assets of Novartis on March 2, 2015, after which Novartis took over sponsorship of the trial.

Corresponding author: Georgina V. Long, MD, Melanoma Institute Australia, 40 Rocklands Rd, North Sydney 2060 NSW, Australia; e-mail: georgina.long@sydney.edu.au.

© 2018 by American Society of Clinical Oncology. Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives 4.0 License.

0732-183X/18/3699-1/$20.00

ABSTRACT

Purpose
Dabrafenib plus trametinib improved relapse-free survival (RFS) versus placebo (hazard ratio [HR], 0.47; $P < .001$) in patients with resected *BRAF* V600–mutant stage III melanoma (BRF115532; COMBI-AD; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01682083). We present an updated RFS analysis on the basis of extended study follow-up and a cure-rate model analysis to estimate the fraction of patients expected to remain relapse free long term.

Methods
In this phase III trial, patients with resected *BRAF* V600–mutant stage III melanoma were randomly assigned to 12 months of adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo. We report updated RFS (primary end point) and distant metastasis–free survival. RFS was also analyzed by subgroups defined by baseline disease stage (American Joint Committee on Cancer 7th and 8th editions), nodal metastatic burden, and ulceration status. The fraction of patients who remained relapse free long term was estimated using a Weibull mixture cure-rate model.

Results
At median follow-up of 44 months (dabrafenib plus trametinib) and 42 months (placebo), 3- and 4-year RFS rates were 59% (95% CI, 55% to 64%) and 54% (95% CI, 49% to 59%) in the dabrafenib plus trametinib arm and 40% (95% CI, 35% to 45%) and 38% (95% CI, 34% to 44%) in the placebo arm, respectively (HR, 0.49; 95% CI, 0.40 to 0.59). Distant metastasis–free survival also favored dabrafenib plus trametinib (HR, 0.53; 95% CI, 0.42 to 0.67). The estimated cure rate was 54% (95% CI, 49% to 59%) in the dabrafenib plus trametinib arm compared with 37% (95% CI, 32% to 42%) in the placebo arm. Subgroup analysis of RFS demonstrated similar treatment benefit regardless of baseline factors, including disease stage, nodal metastatic burden, and ulceration.

Conclusion
Longer follow-up confirmed RFS benefit with dabrafenib plus trametinib. Subgroup analysis suggested that dabrafenib plus trametinib benefited patients regardless of baseline factors.

American Society of Clinical Oncology. Creative Commons Attribution *https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/*

Lo studio COMBI-AD

Due studi randomizzati di fase 3, COMBI e COMBI-v, hanno dimostrato che il trattamento con la combinazione dabrafenib/trametinib migliora la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con melanoma non resecabile o metastatico associato alle mutazioni V600E o V600K del gene BRAF.

Tuttavia, non si sapeva se la combinazione dabrafenib/trametinib fosse in grado di prolungare la sopravvivenza anche nel melanoma in stadio III (resecabile), possibilità che è stata, appunto, vagliata nello studio COMBI-AD.

Lo studio randomizzato COMBI-AD, pubblicato l'anno scorso sul New England Journal of Medicine, ha coinvolto 870 pazienti provenienti da 26 Paesi, con melanoma resecato BRAF-mutato, assegnati dagli sperimentatori al trattamento adiuvante per 12 mesi con dabrafenib più trametinib o un placebo. L'RFS era l'endpoint primario dello studio.

L'analisi primaria dei dati ha mostrato una RFS a 3 anni del 58% nel braccio trattato con i due inibitori e 39% nel braccio di controllo (HR 0,47, IC 95% 0,39-0,58, P < 0,001).

Per caratterizzare in modo più preciso il beneficio a lungo termine del trattamento adiuvante con dabrafenib piùtrametinib sono state eseguite analisi nuove e aggiornate, valutando la RFS e la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS) con un follow-up più lungo rispetto all'analisi precedente ed eseguendo una modellizzazione del tasso di cura per stimare la percentuale di pazienti che dovrebbero rimanere a lungo senza recidive, nonché un'analisi sui biomarker che ha implicato la determinazione del profilo di espressione genica dell'RNA e del DNA tumorale al basale.

Dati aggiornati a 4 anni richiesti dall'Ema

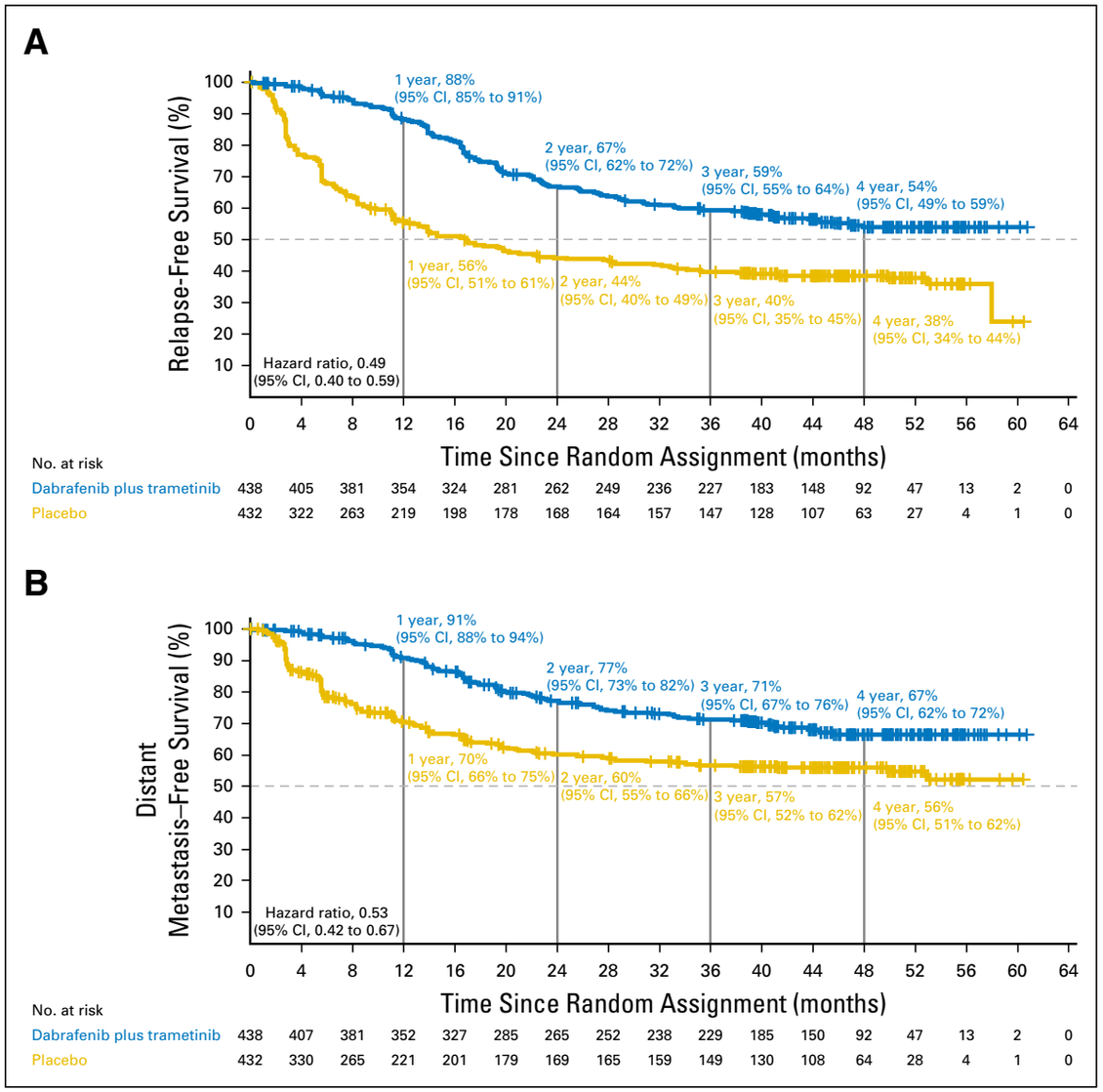
L'analisi è stata fatta dopo un follow-up mediano di 44 mesi, 11 mesi in più rispetto al follow-up mediano al momento dell'analisi primaria, e non era prevista dal protocollo, ma era stata richiesta dalla European Medicines Agency, ha specificato la Long.

Per quanto riguarda la RFS, al momento dell'analisi primaria si erano verificate recidive nel 37% dei pazienti del braccio sperimentale contro il 57% nel braccio placebo; nell'analisi aggiornata le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 40% e del 59%.

Secondo l'analisi aggiornata, di tutte le ricadute registrate nel braccio trattato con dabrafenib più trametinib, il 59% erano ricadute a distanza e il 33% ricadute locoregionali, percentuali simili a quelle dell'analisi primaria, mentre i nuovi melanomi primari e le ricadute locali e a distanza concomitanti hanno avuto un'incidenza in entrambi i casi del 5%. Nel braccio placebo, le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 51%, 43%, 3% e 2%.

La landmark analysis della RFS ha mostrato differenze assolute sostanziali fin dall'inizio del follow-up a favore del braccio trattato con dabrafenib/trametinib: 88% contro 56% a un anno, 67% contro 44% a 2 anni, 59% contro 40% a 3 anni e 54% contro 38% a 4 anni. L'RSF mediana non è ancora stata raggiunta nel braccio sperimentale ed è risultata di 16 mesi nel braccio di controllo (HR 0,49; IC al 95% 0,40-0,59). Dopo 3 anni di follow-up, riferiscono i ricercatori, ci sono stati pochi eventi correlati all'RFS in entrambi i gruppi

L'analisi aggiornata della DMFS dopo 4 anni di follow-up ha mostrato un HR pari a 0,53 (IC al 95% 0,42-0,67), equivalente a una riduzione del 47% del rischio di sviluppare metastasi a distanza o di decesso nei pazienti trattati con la combinazione di dabrafenib e trametinib.



Il cure rate modeling (una tecnica statistica standard in cui si esaminano i tassi di eventi in un periodo di tempo precedente per prevedere i tassi di eventi futuri) ha evidenziato una differenza assoluta del 17%, statisticamente significativa, a favore del braccio trattato con la combinazione.

Biomarker da studiare ulteriormente

Nell'analisi dei biomarker, il panorama genomico al basale si è dimostrato simile ai dati pubblicati relativi al melanoma metastatico.

La Long e i colleghi hanno fatto, inoltre, ulteriori analisi delle alterazioni genetiche presenti nel pathway della MAP chinasi, dalle quali è emerso che l'amplificazione di BRAF e la mutazione di MEK1 erano presenti in pochi pazienti, ma nessuna di queste due alterazioni è risultata associata alla RFS, così come la compresenza di queste alterazioni, analogamente a quanto osservato nel melanoma metastatico.

L'analisi dell'espressione dei geni correlati alla risposta immune ha identificato alcuni profili fortemente prognostici per la RFS. Sia nel braccio trattato con la combinazione sia nel braccio di controllo, un'espressione elevata del gene dell'interferone-gamma è risultata predittiva di una RFS superiore.

Inoltre, la combinazione del profilo di espressione dell'interferone-gamma con il carico mutazionale del tumore (TMB) ha aumentato il potere prognostico nel braccio placebo (espressione elevata dell'interferone e alto TMB associati a una RFS migliore), mentre nel braccio dabrafenib/trametinib un'espressione elevata dell'IFN-gamma ha identificato pazienti con RFS superiore indipendentemente dallo stato del TMB. Questi risultati, ha avvertito la Long, richiedono tuttavia una validazione in un set di dati più ampio.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Hauschild, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600–Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol. 2018; doi: 10.1200/JCO.18.01219.
Leggi

Melanoma metastatico: con nivolumab e ipilimumab il 54% dei pazienti vivo a 4 anni

Conferme di efficacia a lungo termine per la combinazione di due farmaci immunoterapici Ð l'anti-PD-1 nivolumab e l'anti-CTLA4 ipilimumab Ð nel trattamento di prima linea del melanoma metastatico. A fornirle è un aggiornamento dello studio internazionale di fase 3 **CheckMate 067**, presentato di recente a Monaco di Baviera, al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), e pubblicato in contemporanea su The Lancet Oncology.

I dati a 4 anni dimostrano come la combinazione di nivolumab e ipilimumab, ma anche nivolumab in monoterapia, porti a un beneficio di sopravvivenza duraturo nel tempo rispetto a ipilimumab da solo come trattamento per i pazienti con melanoma avanzato di nuova diagnosi, non resecabile.

Ancora in vita dopo 4 anni oltre la metà dei pazienti trattati con nivolumab più ipilimumab

Infatti, il 53% dei pazienti colpiti da questo tumore della pelle è ancora vivo a 4 anni grazie alla combinazione, rispetto al 46% ottenuto con nivolumab in monoterapia con e 30% con la monoterapia con ipilimumab.

«Si tratta di un dato senza precedenti, che rende concreta la possibilità di cronicizzare il melanoma in più della metà dei casi» affermato **Paolo Ascierto**, Presidente della Fondazione Melanoma e Direttore dell'Unità di Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto Fondazione "G. Pascale" di Napoli.

«Sappiamo infatti che, dopo 36 mesi, le percentuali di sopravvivenza si mantengono stabili nel tempo. Lo studio ha anche dimostrato che, a 4 anni dall'inizio della terapia e dopo averla interrotta, i pazienti continuano a rispondere positivamente. Inoltre, è emerso che, nei pazienti che presentano la mutazione del gene BRAF, cioè il 50%, la combinazione funziona meglio. Benefici evidenti sono stati evidenziati anche in una categoria particolare di pazienti, cioè quelli che presentano metastasi cerebrali» ha aggiunto l'esperto.

Nel 2018 in Italia sono stimati 13.700 nuovi casi di melanoma. «Purtroppo, nonostante gli importanti risultati evidenziati anche nei malati con metastasi cerebrali, la combinazione nivolumab e ipililumab non è attualmente disponibile per i pazienti italiani


Articles

Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial

Frank Stephen Hodi, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean-Jacques Grob, Piotr Rutkowski, Charles Lance Cowey, Christopher D Lao, Dirk Schadendorf, John Wagstaff, Reinhard Dummer, Pier Francesco Ferrucci, Michael Smylie, Andrew Hill, David Hogg, Ivan Marquez-Rodas, Joel Jiang, Jasmine Rizzo, James Larkin*, Jedd D Wolchok*

Lancet Oncol 2018; 19: 1480–92
Published Online October 22, 2018
http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9
This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com/oncology on October 31, 2018

Summary

Background Previously reported results from the phase 3 CheckMate 067 trial showed a significant improvement in objective responses, progression-free survival, and overall survival with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone compared with ipilimumab alone in patients with advanced melanoma. The aim of this report is to provide 4-year updated efficacy and safety data from this study.

Methods In this phase 3 trial, eligible patients were aged 18 years or older with previously untreated, unresectable, stage III or stage IV melanoma, known BRAF^{V600} mutation status, and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1. Patients were randomly assigned 1:1:1 to receive intravenous nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for four doses, followed by nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks, or nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks plus placebo, or ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for four doses plus placebo. Randomisation was done via ive voice response system with a permuted block schedule (block size of six) and stratification by PD-L1 and metastasis stage. The patients, investigators, study site staff, and study funder were co-primary endpoints were progression-free survival and overall survival. whereas safety was assessed in all patients who received year update of the ongoing study with a NCT01844505.

con melanoma avanzato, perché l'Agenzia italiana del farmaco ha deciso di non approvarne la rimborsabilità. È importante invece che questa terapia sia resa disponibile, soprattutto per alcune categorie di malati» ha sottolineato il professore.

Lo studio CheckMate 067

I risultati pubblicati in precedenza sul New England Journal of Medicine dello studio CheckMate 067 hanno dimostrato che il trattamento di prima linea con la combinazione di nivolumab e ipilimumab oppure con il solo nivolumab migliora in modo sostanziale il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) rispetto al solo ipilimumab nei pazienti con melanoma avanzato.

L'analisi presentata al congresso ESMO fornisce i dati aggiornati a 4 anni, raccolti e analizzati fino al 10 maggio 2018.

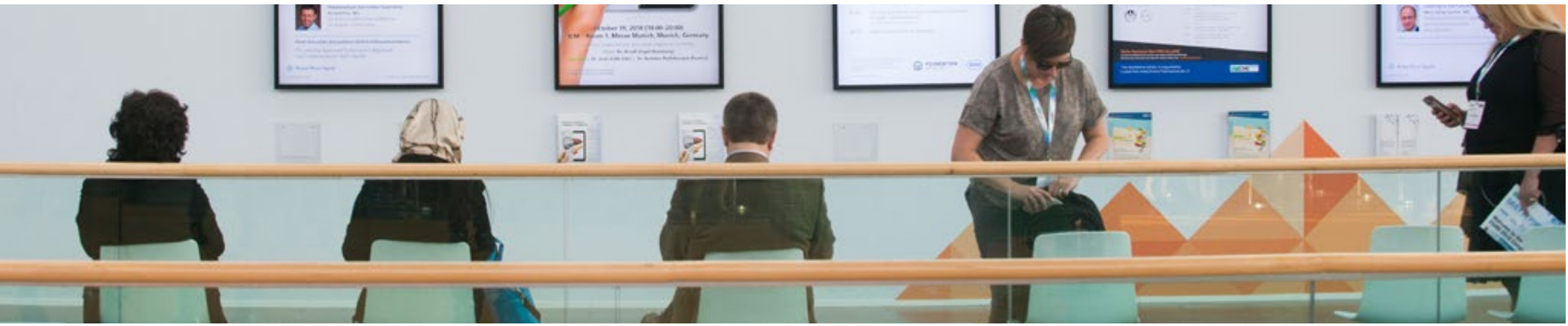
CheckMate067 è un trial randomizzato e in doppio cieco che ha coinvolto 945 pazienti con melanoma in stadio III o IV, non resecabile, non trattato in precedenza e nei quali si conosceva lo stato delle mutazioni del gene BRAF. I partecipanti sono stati assegnati in parti uguali al trattamento con nivolumab più ipilimumab, nivolumab più un placebo o ipilimumab più un placebo e gli endpoint dello studio erano la PFS e l'OS.

Sopravvivenza globale e senza progressione migliori con nivolumab più ipilimumab anche dopo 4 anni

Nella popolazione intention-to-treat (ITT), sia la combinazione dei due farmaci sia nivolumab in monoterapia continuano a mostrare risultati di sopravvivenza (OS e PFS) migliori rispetto al solo ipilimumab, con un follow-up minimo di 48 mesi dalla data dell'arruolamento e randomizzazione dell'ultimo paziente.

Nell'ultima analisi, l'OS mediana non è ancora stata raggiunta nel braccio trattato con nivolumab più ipilimumab (IC al 95% 38,2-non raggiunta), è risultata di 36,9 mesi nel braccio trattato con nivolumab (IC al 95% 28,3-non raggiunta), con un hazard ratio (HR) pari a 0,54 per il confronto fra la combinazione e il solo nivolumab (IC al 95% 0,44-0,67; P < 0,0001), e di 19,9 mesi nel braccio trattato con ipilimumab (IC al 95% 16,9-6,6), con un HR pari a 0,65 per il confronto fra le due immunoterapie (IC al 95% 0,53-0,79; P < 0,0001).

La combinazione dei due inibitori dei checkpoint immunitari ha prolungato in modo significativo anche la PFS mediana, sia rispetto al solo nivolumab (11,5 mesi contro 6,9 mesi; HR 0,42; IC al 95% 0,35–0,51; P < 0,0001) sia rispetto al solo ipilimumab (2,9 mesi; HR 0,53; IC al 95% 0,44-0,64; P < 0,0001).



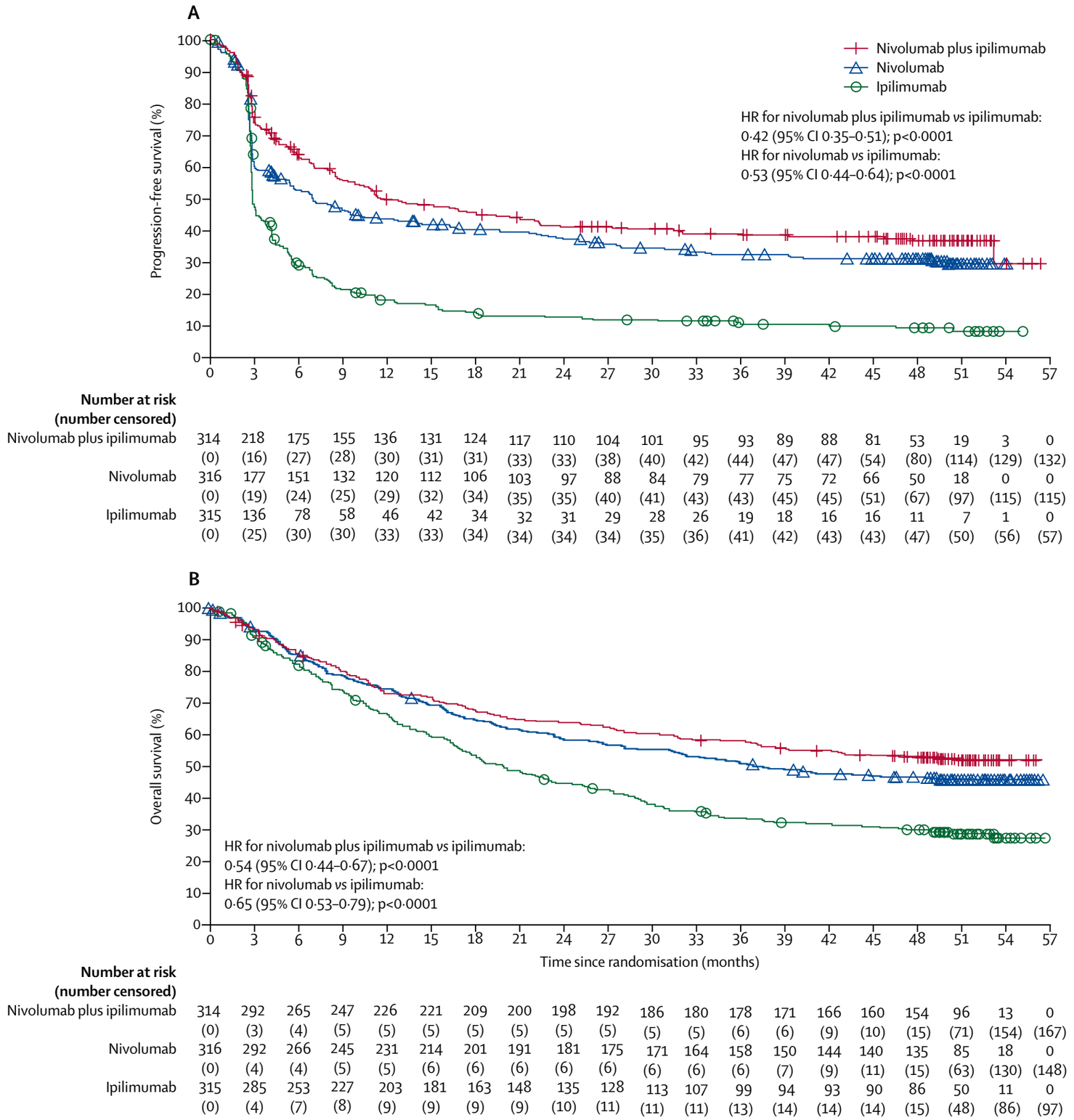


Figure 2: **Kaplan-Meier estimates of (A) progression-free survival and (B) overall survival**
HR=hazard ratio.

Profilo di sicurezza e tollerabilità senza sorprese

Gli eventi avversi correlati al trattamento, riferiscono gli autori dello studio, sono risultati in linea con quelli già riportati in precedenza e più frequenti nel braccio trattato con la combinazione delle due immunoterapie.

L'incidenza degli aventi avversi di grado di 3/4 è risultata del 59%, con nivolumab più ipilimumab, 22% con il solo nivolumab e 28% con il solo ipilimumab.

L'evento avverso di grado 3 più comune è risultato la diarrea nel gruppo trattato con la combinazione e in quello trattato con nivolumab, e la colite nel gruppo trattato con ipilimumab, mentre l'evento avverso di grado 4 più comune in tutti i gruppi è stato l'aumento delle lipasi.

Durante lo studio, si sono registrati quattro decessi correlati al trattamento, due dei quali si sono verificati nel braccio trattato con i due farmaci (causati da cardiomiopatia e necrosi epatica), uno nel braccio nivolumab (causato da neutropenia) e uno nel braccio ipilimumab (dovuto a perforazione del colon), ma nessuno di questi decessi si è verificato dopo l'analisi dei dati a 3 anni.



Il valore aggiunto e le implicazioni dello studio

«Per quanto ne sappiamo, l'attuale analisi del trial CheckMate 067 rappresenta il follow-up più lungo finora disponibile per pazienti trattati con una combinazione di inibitori dei checkpoint immunitari in uno studio randomizzato e controllato. I dati di sopravvivenza globale sono coerenti con quelli pubblicati in precedenza e i dati sulla sopravvivenza libera da progressione sono maturati» scrivono gli autori, coordinati da **Frank Stephen Hodi**, del Dana-Farber Cancer Institute di Boston

Inoltre, aggiungono i ricercatori, «i dati sulla sopravvivenza sembrano essersi stabilizzati con il procedere del follow-up, con l'emergere di un apparente plateau nelle curve di sopravvivenza in entrambi i gruppi trattati con nivolumab».

«I nostri risultati mostrano che con la combinazione di nivolumab e ipilimumab si può raggiungere una sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con melanoma avanzato non trattati in precedenza, compresi quelli che hanno interrotto il trattamento precocemente a causa di eventi avversi correlati al trattamento stesso» evidenziano Hodi e i colleghi.

Con la combinazione, minore necessità di una terapia successiva

I ricercatori sottolineano anche come i pazienti trattati con nivolumab più ipilimumab abbiano avuto intervalli liberi da trattamento più lunghi rispetto a quelli trattati con ciascuno dei due farmaci in monoterapia e come nel gruppo trattato con la combinazione si sia registrata un percentuale più alta di pazienti che non hanno avuto bisogno di terapie successive.

Nel complesso, concludono quindi gli autori, «i nostri risultati mostrano che la combinazione nivolumab più ipilimumab offre un beneficio clinico duraturo ai pazienti con melanoma avanzato e che questo trattamento di prima linea potrebbe ridurre la necessità di una terapia successiva o ritardare il momento in cui tale terapia dovesse rendersi necessaria».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F.S. Hodi, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
Leggi



Prof. Paolo Ascierto

Le novità più importanti del congresso ESMO 2018 sulla cura del melanoma

GUARDA IL VIDEO



Prof.ssa Paola Queirolo

Il ruolo della target therapy e dell'immunoterapia nella cura del melanoma metastatico

GUARDA IL VIDEO



Prof. Paolo Ascierto

Melanoma BRAF+, efficacia promettente in prima linea per la tripletta pembrolizumab più dabrafenib-trametinib

GUARDA IL VIDEO

NUTRIZIONE

Nutrizione clinica aumenta la sopravvivenza dei pazienti oncologici fin dai primi stadi della malattia

Malnutrizione: a rischio il 40% dei malati di cancro

Nutrizione clinica aumenta la sopravvivenza dei pazienti oncologici fin dai primi stadi della malattia

Una corretta nutrizione clinica, avviata precocemente, migliora lo stato di salute e la sopravvivenza dei pazienti oncologici. A dimostrarlo sono i risultati di uno studio presentato a Monaco di Baviera, al meeting annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), che, per la prima volta a livello europeo, fornisce una fotografia dello stato di malnutrizione e dell'efficacia della nutrizione clinica nei pazienti oncologici trattati negli ospedali di Italia, Francia e Germania.

Ad oggi, solo una piccola minoranza di pazienti è sottoposta a una valutazione dello stato nutrizionale e inizia una terapia nutrizionale clinica fin dalle prime fasi della malattia e della cura.

Circa il 40% dei pazienti oncologici va incontro a malnutrizione e si stima che un quarto muoia a causa di questa condizione, invece che per la progressione della patologia tumorale. In questi soggetti, la malnutrizione può condurre alla perdita di massa muscolare, a un aumento del rischio di impedimento fisico, a complicanze chirurgiche, a tossicità e a una riduzione della sopravvivenza.

Che cos'è la nutrizione clinica

La nutrizione clinica è una procedura terapeutica mediante la quale è possibile soddisfare integralmente i fabbisogni nutrizionali di soggetti che non sono in grado di alimentarsi sufficientemente per via naturale.



Dr.ssa Elisa Giommoni

Nutrizione clinica nel paziente oncologico, che cos'è q quali sono i benefici

GUARDA IL VIDEO

In caso di impedimento ad alimentarsi per via naturale, i nutrienti possono essere introdotti:

- nel tratto gastrointestinale tramite sonde (sondino naso-gastrico o PEG, nutrizione enterale);
- direttamente nel torrente circolatorio (nutrizione parenterale) con un catetere venoso periferico o centrale.

Quando la nutrizione orale o enterale (per bocca o mediante sonda) risulta impossibile, insufficiente o controindicata, il ricorso alla nutrizione parenterale diventa essenziale per soppeRire ai fabbisogni nutrizionali di questi pazienti.



La somministrazione avviene tramite sacche che possono contenere specialità medicinali commerciali (prodotti da case farmaceutiche) o preparazioni galeniche messe a punto sulla base di esigenze specifiche dei singoli pazienti.

I dati italiani di vita reale sull'efficacia della nutrizione clinica nei pazienti oncologici

Per l'analisi relativa all'Italia, i ricercatori hanno utilizzato i dati di un database amministrativo di 10 unità sanitarie locali, che coprono un totale di 5,9 milioni di persone. In questo database si è valutato l'impiego della nutrizione clinica e di prodotti nutrizionali su prescrizione a domicilio in pazienti affetti da diversi tipi di tumori: testa-collo, gastrointestinali, polmonari, genitourinari o ematologici.

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: senza metastasi, con metastasi e sottoposti a nutrizione clinica o con metastasi e non sottoposti a nutrizione clinica.

L'analisi ha evidenziato che dei circa 69mila pazienti con tumore metastatico, l'8,4% era stato sottoposto a nutrizione clinica, nell'89% dai casi per via parenterale. Dei circa 190 mila pazienti con tumori non metastatici trattati con la terapia nutrizionale, solo il 3,1% aveva ricevuto un supporto nutrizionale.

Tra i pazienti con tumore metastatico che erano stati sottoposti a nutrizione clinica, solo all'11% è stato diagnosticato uno stato di malnutrizione.

Il tempo medio tra la diagnosi di metastasi e l'inizio della nutrizione clinica è risultato di 6,6 mesi, mentre il tempo medio tra l'inizio della nutrizione clinica e il decesso di 3,5 mesi.

Circa il 35% dei pazienti ha iniziato la terapia nutrizionale subito dopo la diagnosi di metastasi; tuttavia, nel 18% dei casi è passato più di un anno tra la diagnosi di metastasi e la somministrazione della nutrizione clinica. Più della metà dei pazienti

metastatici, inoltre, ha iniziato la nutrizione clinica negli ultimi giorni di vita, a prescindere dal tipo di tumore. Solo in pochi casi (15%), infine, la nutrizione clinica è stata somministrata per più di 7 mesi prima del decesso.

Nei pazienti con tumori gastrointestinali e genitourinari metastatici, in uno stato di malnutrizione, il supporto nutrizionale è risultato associato a un aumento di più di 3 mesi della sopravvivenza (**fig.1**).

Inoltre, iniziare precocemente la nutrizione clinica è risultato associato a un aumento significativo della sopravvivenza nei pazienti malnutriti con tumori metastatici genitourinari, polmonari e gastrointestinali (**fig.2**).

Dopo aver aggiustato i dati tenendo conto di età, sesso e tipo di chemioterapia, nei pazienti malnutriti con tumori metastatici la nutrizione clinica è risultata associata a un aumento significativo della sopravvivenza per i tumori gastrointestinali (HR 0,75; P < 0,001), polmonari (HR 0,74; P = 0,07) e genitourinari (HR 0,64; P < 0,05).

Sempre tenendo conto dei succitati fattori, nei pazienti con tumori metastatici che avevano iniziato la nutrizione clinica precocemente si è osservato un miglioramento della sopravvivenza rispetto a coloro che avevano iniziato il trattamento più tardi, sia nei tumori gastrointestinali (HR 0,52; P < 0,001) sia in quelli polmonari (HR 0,53; P < 0,05) sia in quelli genitourinari (HR 0,55; P < 0,05).

«Sul campione dei 69mila pazienti con tumore metastatico gastrointestinale o urogenitale analizzati, solo l'8,4% ha ricevuto un supporto di nutrizione clinica» ha commentato **Francesco Di Costanzo**, Direttore dell'Oncologia Medica dell'Università Careggi di Firenze e primo autore dello studio italiano.

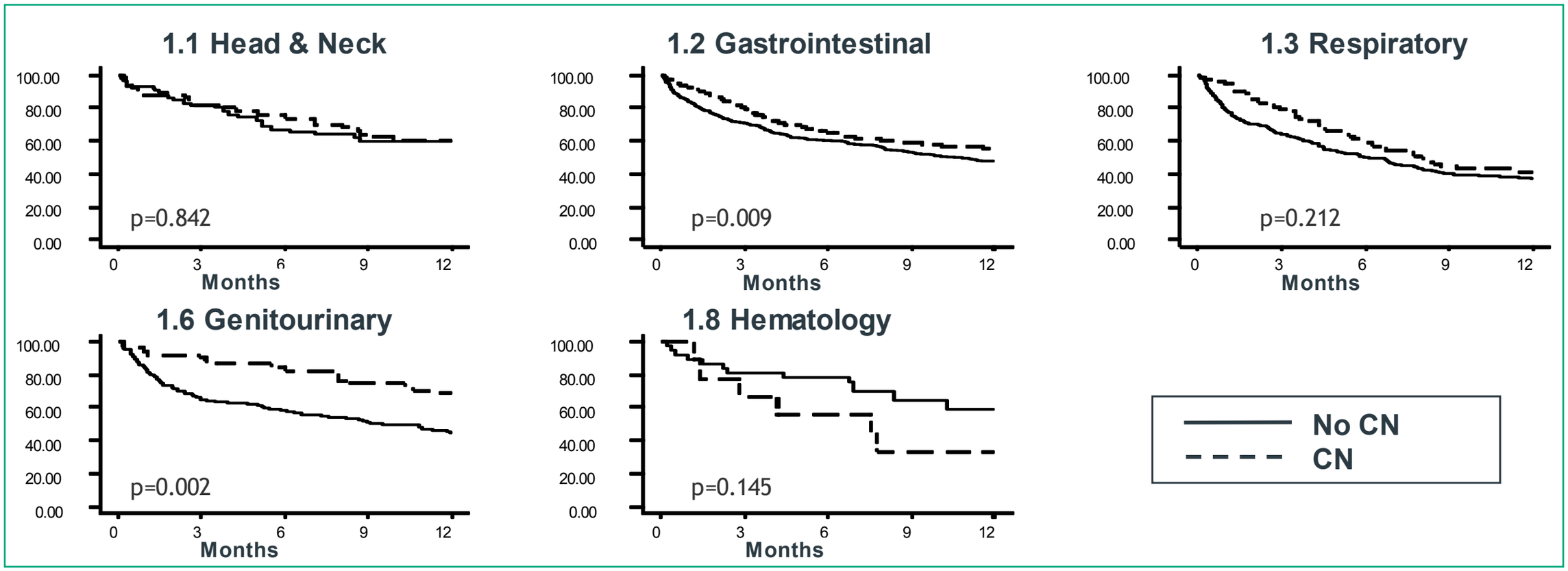


Figura 1

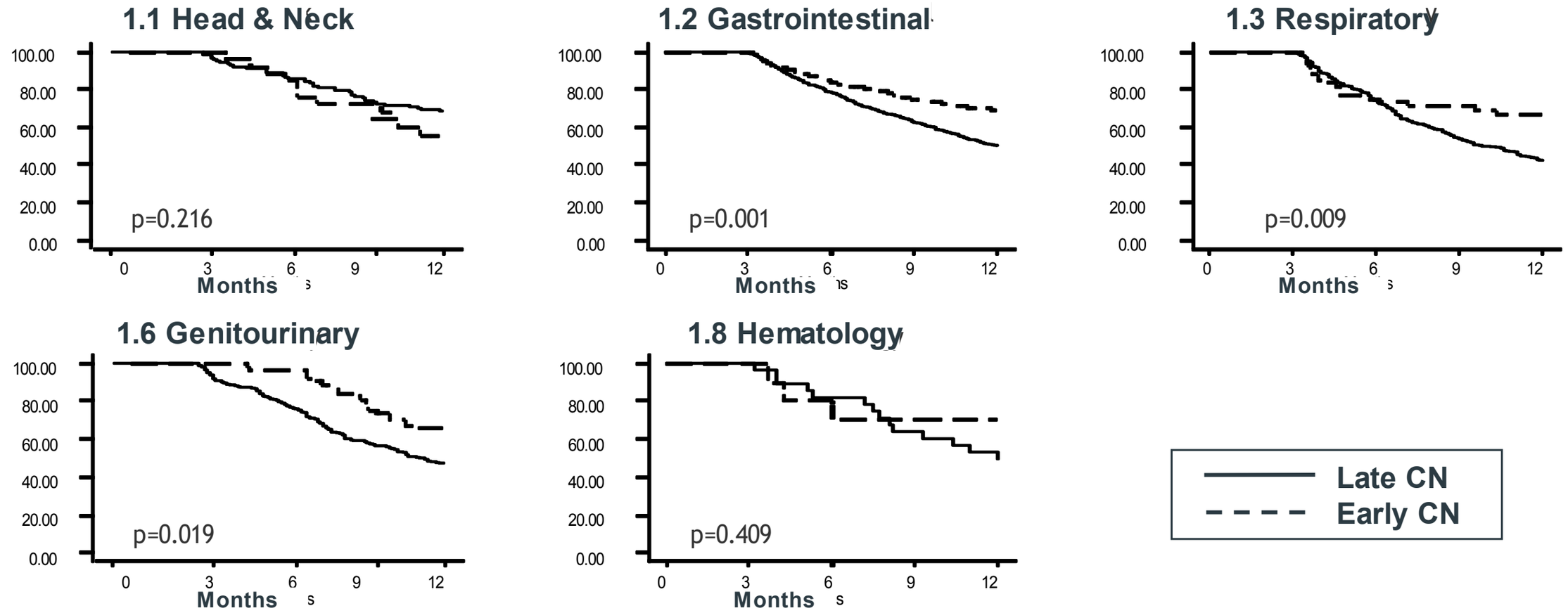


Figura 2

«Quelli ai quali è stato somministrato il trattamento hanno mostrato un miglioramento significativo in termini di sopravvivenza se comparati a quelli malnutriti; inoltre, un avvio precoce della nutrizione clinica per via parenterale si è associato a miglioramenti significativi e a una sopravvivenza maggiore» ha aggiunto il professore.

«La consistenza di questi dati rafforza la convinzione che bisogna fare di più in quest'ambito. Riteniamo che per la comunità medica degli oncologi sia giunto il momento di abbracciare e applicare la nutrizione clinica per ottimizzare la cura di questi pazienti» ha concluso l'esperto.

Efficacia della nutrizione clinica sull'aumento della sopravvivenza confermata dai dati francesi e tedeschi

Al congresso sono stati presentati anche i risultati dell'analisi sui pazienti francesi, che confermano i dati italiani.

«Una diagnosi iniziale di malnutrizione nei pazienti con patologia tumorale e un adeguato trattamento di nutrizione clinica riducono i giorni di ricovero in ospedale» ha dichiarato il coordinatore della ricerca, **Francois Goldwasser**, Direttore dell'Oncologia medica del Cochin Technical Hospital di Parigi.

«Anche nei pazienti metastatici, la frequenza dei ricoveri è significativamente diversa tra chi ha uno stato avanzato di malnutrizione non diagnosticato e chi è trattato con nutrizione artificiale parenterale. Una diagnosi iniziale può migliorare nettamente la salute dei pazienti, per i quali questo tipo di intervento deve essere una priorità» ha spiegato l'esperto.

Simili anche i risultati dell'analisi sui pazienti tedeschi. «Solo l'8% dei pazienti malati di cancro è risultato sottoposto a nutrizione parenterale domiciliare e più del 50% non era stato sottoposto a uno screening dello stato nutrizionale, a fronte di una manifesta cachessia che evidenzia una ridotta efficacia delle cure oncologiche e la necessità di una gestione più complessa» ha riferito **Ingolf Schiefke**, dell'Università di Leipzig, in Germania.

«Abbiamo visto che, in media, i pazienti che vengono sottoposti a una terapia nutrizionale clinica sopravvivono più a lungo rispetto a chi non la riceve» ha aggiunto lo specialista.

«Le nostre scoperte dimostrano che prima viene avviata la nutrizione clinica, prima si evidenziano i benefici per i pazienti» ha sottolineato, infine, il professore.

Elisa Spelta

Bibliografia

F. Di Costanzo, et al. Current use of clinical nutrition in oncology patients – real-world evidence from big data in Italy. Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii603-viii640. 10.1093/annonc/mdy300.

Leggi

C. Tlemsani, et al. Malnutrition in cancer patients: is a late diagnosis a missed opportunity to improve care? Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii603-viii640. 10.1093/annonc/mdy300.

Leggi



Malnutrizione: a rischio il 40% dei malati di cancro

La malnutrizione è sicuramente un problema di enorme impatto in ambito oncologico. L'efficacia delle cure, anche con i farmaci più innovativi, è infatti vanificata o ridotta a causa di uno stato generale di malnutrizione a cui è soggetto mediamente il 30% dei pazienti oncologici al momento del ricovero, con punte del 45% in caso di medio-lungo degenze o di tumori che presentano impedimenti funzionali all'alimentazione naturale, come nel caso di neoplasie della testa e del collo, e di stomaco, esofago e intestino.

L'esito della malnutrizione è pesante, fino a essere letale per circa 35mila pazienti italiani ogni anno.

Sono questi alcuni dei dati emersi da uno studio presentato al meeting annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Monaco di Baviera, che fornisce una fotografia dello stato di malnutrizione dei pazienti oncologici italiani.

Cause di malnutrizione nei pazienti oncologici

I pazienti oncologici risultano essere quelli che più di frequente presentano problemi nutrizionali, anche in fasi di malattia estremamente precoci, come accade subito dopo un intervento chirurgico attuato con intento radicale e, quindi, in assenza di metastasi. Tra coloro che perdono peso, il 20-30% muore per le conseguenze dirette e indirette della malnutrizione.

Frequenza e gravità della perdita di peso variano a seconda del tipo di tumore: l'80% dei pazienti con neoplasia del tratto gastrointestinale superiore e il 60% di quelli con neoplasia polmonare presentano perdita di peso già al momento della diagnosi. Inoltre, la perdita di peso si verifica nel 72% delle neoplasie pancreatiche, nel 69% delle neoplasie esofagee, nel 67% delle



Dr.ssa Elisa Giommoni

Malnutrizione nel paziente oncologico, che co'sè e perchè è importante contrastarla

GUARDA IL VIDEO

neoplasie gastriche, nel 57% dei tumori del distretto testa-collo, nel 34% delle neoplasie del colon-retto e nel 31% dei casi di linfoma non-Hodgkin.

I fattori che incidono sullo sviluppo della malnutrizione e sul calo ponderale spesso associato alla patologia neoplastica possono essere plurimi e riconducibili sia alla stessa patologia oncologica (malassorbimento o localizzazione della neoplasia, oppure presenza di metastasi) sia all'intervento terapeutico (chemioterapia, radioterapia, chirurgia), che può comportare frequentemente una sintomatologia contraddistinta da anoressia, nausea, vomito, disfagia, odinofagia, che può determinare un'alterazione dello stato di nutrizione o un peggioramento dello stesso. Anche i fattori psicologici possono incidere in maniera negativa sull'assunzione di cibo, peggiorando l'eventuale stato di malnutrizione del paziente.



Conseguenze della malnutrizione nei pazienti oncologici

Le conseguenze della malnutrizione sono molteplici. Un alterato stato nutrizionale risulta essere associato a immunodepressione, aumentato rischio di tossicità dei trattamenti, peggioramento della qualità di vita, maggiori probabilità di infezioni, ricoveri prolungati, ricoveri ripetuti, ritardo nella guarigione delle ferite, fino ad arrivare alla riduzione dell'aspettativa di vita e al relativo aumento dei costi assistenziali che ciascuno di questi fattori comporta.

«Un malato malnutrito ha maggiori difficoltà nel sopportare le cure, maggiori probabilità di sviluppare infezioni, necessita di un tempo più lungo per la guarigione delle ferite chirurgiche ed è a maggior rischio di riospedalizzazione per l'indebolimento del sistema immunitario; inoltre, come mostrano chiaramente i dati presentati al congresso ESMO, la malnutrizione può arrivare ad essere la causa stessa del decesso del malato oncologico» ha spiegato **Elisa Giommoni**, della Struttura Complessa di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze.

Questi rischi possono essere prevenuti o anche evitati con la programmazione di un "piano nutrizionale" impostato al momento della presa in cura del paziente, su misura delle necessità individuali e del tipo di malattia, e che ha una doppia finalità: da un lato, fornire un adeguato approccio nutrizionale e, dall'altro, supportare la fattibilità delle cure oncologiche, anche per periodi prolungati, e potenziare l'efficacia delle terapie intraprese.

«È importante che la malnutrizione nel paziente oncologico non sia considerata un effetto ineluttabile della malattia stessa, ma che sia vista, invece, come una condizione prevenibile ed evitabile attraverso una diagnosi precoce e la pianificazione di cure adeguate, che siano parte integrante del piano terapeutico del malato» ha proseguito l'oncologa.

«In tutte le diverse situazioni, l'intervento nutrizionale deve essere tempestivo e costituire, sin dal primo contatto del paziente con le strutture sanitarie, una parte integrante del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale che costituisce l'insieme delle cure oncologiche, nonché essere personalizzato, dinamico e sempre finalizzato a prevenire e correggere la malnutrizione» ha concluso la specialista.

Per questo motivo, la Carta dei diritti dei pazienti oncologici – un documento promosso dalla European Cancer Patient Coalition (ECPC) e dalla European Society of Surgical Oncology (ESSO) – ha incluso i servizi di nutrizione clinica come parte integrante della cura.

In Italia, già da 2 anni è stata pubblicata la Carta dei diritti del paziente oncologico promossa e realizzata dal gruppo di lavoro FAVO-AIOM e SINPE, che si concentra proprio sul tema della nutrizione clinica e sull'importanza della diagnosi precoce dello stato di malnutrizione nei pazienti oncologici.

Elisa Spelta

Bibliografia

F. Di Costanzo, et al. Current use of clinical nutrition in oncology patients – real-world evidence from big data in Italy. Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii603-viii640. 10.1093/annonc/mdy300
Leggi



CARTA DEI DIRITTI DEL PAZIENTE ONCOLOGICO ALL'APPROPRIATO E TEMPESTIVO SUPPORTO NUTRIZIONALE

1

Diritto alla corretta informazione e al counseling nutrizionale

Ogni malato oncologico ha diritto a ricevere da parte di personale sanitario con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica:

- informazioni esaustive, corrette e basate sulle evidenze cliniche riguardo al proprio stato di nutrizione, alle possibili conseguenze a esso associate e alle diverse opzioni terapeutiche nutrizionali;
- un counseling nutrizionale che fornisca indicazioni su come adeguare la propria alimentazione ai principi universalmente riconosciuti come utili nella prevenzione primaria e secondaria dei tumori, in relazione anche alle eventuali comorbidità, terapie mediche, chirurgiche o radioterapiche previste.

2

Diritto allo screening e alla valutazione dello stato nutrizionale

Ogni malato oncologico ha diritto allo screening nutrizionale finalizzato a individuare l'eventuale presenza del rischio di malnutrizione. Lo screening deve essere eseguito con strumenti validati alla diagnosi e ripetuto sistematicamente da parte dell'equipe curante a intervalli regolari, nel caso di neoplasie, che, per tipologia, stadio o trattamento, possono influenzare negativamente lo stato di nutrizione. Ogni malato a rischio di malnutrizione ha diritto alla valutazione completa e tempestiva del proprio stato nutrizionale da parte di personale sanitario afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o, comunque, con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

La valutazione nutrizionale deve essere parte integrante dei percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali elaborati dalle strutture oncologiche.

3

Diritto alle prescrizioni nutrizionali

Ogni malato oncologico malnutrito e con calo ponderale ha diritto alla prescrizione di un supporto nutrizionale appropriato da parte di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

4

Diritto all'accesso all'integrazione nutrizionale orale

Ogni malato oncologico a rischio di malnutrizione ha diritto, in relazione alle condizioni cliniche e carenziali presenti, su prescrizione di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica, all'accesso gratuito agli integratori nutrizionali orali, compresi i supporti vitaminici e minerali.

5

Diritto a ricevere una nutrizione artificiale appropriata e tempestiva

La nutrizione artificiale è una metodica terapeutica complessa che richiede competenze mediche specifiche e che può presentare, se



non condotta secondo criteri di qualità e sicurezza, complicanze anche gravi. Ogni malato oncologico a rischio di malnutrizione, non in grado di mantenere un soddisfacente stato di nutrizione attraverso il counseling nutrizionale ed eventuali integrazioni, ha diritto a ricevere sia in ospedale, sia nelle strutture residenziali, nell'ambito di un progetto di continuità assistenziale, un appropriato e tempestivo supporto di nutrizione artificiale, su prescrizione di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

6

Diritto a ricevere una nutrizione artificiale domiciliare appropriata e sicura

Ogni malato oncologico che necessita di proseguire il supporto di nutrizione artificiale oltre i termini della degenza ospedaliera ha diritto a ricevere un trattamento di nutrizione artificiale domiciliare appropriato e sicuro, su prescrizione di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

7

Diritto al monitoraggio del supporto nutrizionale

Ogni malato oncologico che necessita di un supporto nutrizionale ha diritto a ricevere la periodica rivalutazione dell'appropriatezza e dell'efficacia del trattamento da parte dell'oncologo e di personale sanitario afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica, nel contesto di percorsi sanitari integrati e condivisi da equipes multidisciplinari.

8

Diritto alla cura del sovrappeso associato alle terapie

Ogni malato oncologico ha diritto all'accesso gratuito ai Servizi di Nutrizione Clinica nell'ambito dei percorsi di riabilitazione oncologica durante e dopo i trattamenti attivi, al fine di recuperare il proprio peso ideale, anche in considerazione dell'impatto del sovrappeso sulla prognosi e sul decorso clinico di molte patologie neoplastiche.

9

Diritto al supporto psicologico

La malnutrizione per difetto e il sovrappeso incidono in modo rilevante sull'immagine corporea del malato e spesso innescano dinamiche intrafamiliari importanti. Ogni malato a rischio di variazioni significative del proprio stato nutrizionale ha diritto a un appropriato e tempestivo supporto psicologico gratuito.

10

Diritto a partecipare a studi clinici controllati in tema di nutrizione clinica

Ogni malato oncologico ha diritto, se lo desidera, a essere inserito in studi clinici controllati volti a contrastare la malnutrizione nelle diverse fasi.



VARIE

Sarcoma dei tessuti molli, il nanofarmaco NBTXR3 efficace e sicuro in aggiunta alla radioterapia preoperatoria

Immunoterapia sicura anche nei pazienti con cancro e infezione da Hiv

Medicine complementari molto usate nei pazienti oncologici, spesso inconsapevoli dei potenziali rischi

Probiotici multiceppo riducono diarrea indotta da chemioterapici

Attività fisica regolare dovrebbe essere parte integrante della cura per tutti i malati di cancro

Sarcoma dei tessuti molli, il nanofarmaco NBTXR3 efficace e sicuro in aggiunta alla radioterapia preoperatoria

I pazienti con sarcoma dei tessuti molli localmente avanzato delle estremità o della parete toracica trattati con il nanofarmaco NBTXR3 prima della radioterapia preoperatoria ottengono una risposta patologica completa in percentuale superiore a rispetto a quelli trattati con la sola radioterapia. È quanto emerge dallo studio di fase 2/3 **NBTXR3-301**, da poco presentato a Monaco di Baviera, all'ultimo congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO).

NBTXR3

NBTXR3 è il primo agente a base di nanoparticelle contenenti ossido di afnio ed è un radio-enhancer (un potenziatore della chemioterapia), disegnato per agire in combinazione con la radioterapia per distruggere le cellule tumorali nei tumori solidi.

In particolare, si tratta di una sospensione di nanoparticelle contenenti cristalli inorganici inerti di ossido di afnio (HfO2), con potenziale attività antineoplastica. Dopo l'iniezione di NBTXR3 nel tumore, le nanoparticelle si accumulano nelle cellule tumorali e, quando vengono irradiate, emettono enormi quantità di elettroni. La conseguente formazione di radicali liberi all'interno delle cellule tumorali ne provoca la distruzione mirata. Per via della sua natura inerte, NBTXR3 emette elettroni solo durante l'esposizione alle radiazioni e questo ne migliora l'efficacia rispetto alla radioterapia standard.



Lo studio NBTXR3-301

Lo studio NBTXR3-301, ha spiegato la prima autrice della ricerca, **Sylvie Bonvalot**, responsabile della chirurgia del sarcoma all'Istituto Curie di Parigi, ha preso le mosse da un precedente trial di fase 1 su pazienti con sarcoma dei tessuti molli che ha dimostrato come una singola iniezione intratumorale di NBTXR3 nel 10% del volume basale del tumore, somministrata assieme alla radioterapia preoperatoria, sia tecnicamente fattibile, abbia una tossicità gestibile e abbia attività clinica.



NBTXR3-301 è un trial multicentrico internazionale di fase 2/3, randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 179 pazienti assegnati al trattamento con una singola iniezione intratumorale di NBTXR3 seguita dalla radioterapia oppure alla sola radioterapia.

I pazienti di entrambi i bracci sono poi stati sottoposti alla resezione chirurgica del tumore e quindi stratificati in base al sottotipo istologico. La radioterapia comprendeva la radioterapia a intensità modulata o la radioterapia 3D in 25 frazioni da 2 Gy, per un totale di 50 Gy.

L'endpoint primario era il tasso di risposta patologica completa, definito come la percentuale di pazienti che presentavano meno del 5% di cellule tumorali residue vitali (come da linee guida EORTC), valutata da un comitato centrale di revisori, in cieco. I principali endpoint secondari erano, invece, i margini chirurgici negativi (R0) e la sicurezza.

Risposta patologica completa doppia con NBTXR3 più radioterapia

Dei 176 pazienti sui quali si è valutata l'efficacia, quelli che hanno ottenuto una risposta patologica completa sono stati il doppio nel gruppo trattato con NBTXR3 più la radioterapia rispetto al gruppo trattato con la sola radioterapia: 16,1% contro 7,9% (P = 0,0448).

I pazienti con margini chirurgici negativi dopo l'intervento sono stati rispettivamente il 77% contro 64% (P = 0,0424).

In totale, il 13,5% dei pazienti ha segnalato dolore nella sede di iniezione e NBTXR3 è risultato associato a reazioni immunitarie acute di grado 3/4 nel 7,9% dei pazienti. Questi eventi avversi sono stati comunque di breve durata, gestibili e in alcuni casi si sono risolti spontaneamente.

Al di là delle reazioni nella sede dell'iniezione, la combinazione NBTXR3 più radioterapia è stata molto ben tollerata e ha mostrato un profilo di sicurezza paragonabile a quello della sola radioterapia.

In conclusione

In conclusione, scrivono la Bonvalot e i colleghi, lo studio ha centrato sia l'endpoint primario sia quelli secondari. NBTXR3 attivato dalla radioterapia si è dimostrato significativamente superiore rispetto alla sola radioterapia e caratterizzato da un buon profilo di sicurezza.

Alla luce dell'efficacia e della sicurezza dimostrate, aggiungono i ricercatori, NBTXR3 rappresenta una nuova opzione per il trattamento preoperatorio nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli localmente avanzato, nonché in altri pazienti oncologici per i quali è indicato il trattamento radioterapico.

I risultati di questo studio, aggiungono autori, forniscono una base per ulteriori studi, attualmente in corso, su NBTXR3 come trattamento per il carcinoma a cellule squamose della testa o del collo ricorrente o metastatico, il carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico, il carcinoma epatico, quello prostatico e quello del retto.

Davide Cavaleri

Bibliografia

S. Bonvalot, et al. A phase II/III trial of hafnium oxide nanoparticles activated by radiotherapy in the treatment of locally advance soft tissue sarcoma of the extremity and trunk wall. ESMO 2018; abstract LBA66.
Leggi



Immunoterapia sicura anche nei pazienti con cancro e infezione da Hiv

L'avvento dell'immunoterapia ha rappresentato una svolta importante nel trattamento dei tumori, e oggi ci sono diversi farmaci approvati per un numero sempre crescente di neoplasie. Ma questo approccio, che stimola il sistema immunitario a combattere il tumore, è sicuro anche nei pazienti oncologici infettati dal virus HIV (sieropositivi)?

Si tratta, infatti, di soggetti particolari, il cui sistema immunitario è messo a dura prova dal virus e che vengono sottoposti al trattamento con farmaci antiretrovirali, i quali agiscono sempre sulle difese immunitarie.

Un nuovo studio presentato al meeting annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Monaco di Baviera, ha dimostrato che l'utilizzo di farmaci immunoterapici inibitori del checkpoint immunitario PD-1/PD-L1 in concomitanza con le terapie antiretrovirali può essere un'opzione terapeutica sicura e praticabile per i pazienti con infezione da HIV.

Ad oggi, circa 2 milioni di persone convivono con l'HIV in Europa. Questi pazienti sono a più alto rischio di sviluppare tumori, sia le forme correlate al virus (per esempio il sarcoma di Kaposi) sia altri tipi di cancro, come quello ai polmoni, anale, della pelle, della testa e del collo, con una probabilità da due a tre volte più elevata rispetto alla popolazione generale.

Lo studio presentato a Monaco è particolarmente importante perché, solitamente, i pazienti sieropositivi sono esclusi dalle sperimentazioni per l'alto rischio di complicanze.



Studio retrospettivo francese sul database CANCERVIH

Il lavoro è uno studio retrospettivo condotto con l'inibitore di PD-1 nivolumab su 20 pazienti sieropositivi individuati nel database **CANCERVIH** del French national network.

«L'obiettivo dello studio era di esaminare una coorte di pazienti HIV-positivi trattati con l'immunoterapia e sottoposti in concomitanza a un attento monitoraggio della carica virale e della conta dei linfociti CD4» ha spiegato **Aurelien Gobert**, del Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière di Parigi, presentando lo studio. «La carica virale è la quantità di virus presente nel sangue e i linfociti CD4 sono le cellule del sistema immunitario prese di mira dall'HIV. Entrambi i dati sono indicatori della misura in cui una persona è colpita dal virus: pazienti trattati correttamente con terapia antiretrovirale tipicamente hanno una conta linfocitaria di 350-500/mm^3 e una carica virale che non è rilevabile» ha aggiunto l'autore.

I dati presentati al congresso dimostrano che gli inibitori di PD-1 e PD-L-1 sono sicuri per chi convive con l'HIV. Ciò significa che tali trattamenti non entrano in conflitto con le terapie antiretrovirali, non riattivano il virus e non indeboliscono le difese immunitarie.

Per analizzare l'impatto dell'immunoterapia sull'infezione e sull'efficacia dei farmaci antiretrovirali, Gobert i suoi colleghi hanno analizzato nel loro campione la conta dei linfociti CD4, la carica virale e la tollerabilità del trattamento.

Dei pazienti valutati, il 5% era affetto da melanoma metastatico e il 95% da carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule. Al momento della diagnosi, la conta media dei linfociti era pari a 338,5/mm^3, la carica virale non era misurabile in 17 pazienti, era ridotta in due casi e sconosciuta in un altro caso. Tutti i pazienti erano stati trattati con l'anti PD-1 nivolumab somministrato, in media, attraverso sei infusioni nell'arco degli 11 mesi di follow-up.

Inibitori di PD-1 e PD-L-1 sicuri nei pazienti con HIV

«Non vi è stato alcun decesso dovuto a tossicità e non si sono osservati eventi avversi correlati alla risposta immunitaria. Un paziente ha mostrato un aumento della carica virale e una riduzione della conta dei linfociti CD4 che indicano una riattivazione del virus, ma questo si è verificato a seguito dell'interruzione della terapia antiretrovirale» ha detto Gobert.

«Lo studio sembrerebbe confermare i dati di efficacia di nivolumab ottenuti nelle altre categorie di pazienti, anche se il numero limitato di soggetti analizzati e il breve periodo di osservazione non permettono di arrivare a conclusioni affidabili su questo aspetto. La ricerca, invece, può dare chiare indicazioni sulla sicurezza del farmaco» ha proseguito l'oncologo.



«Il dato più importante emerso dal nostro studio è che il trattamento sembra essere ben tollerato dai pazienti oncologici con infezione da HIV, in concomitanza con la terapia antiretrovirale. I risultati indicano la fattibilità dell'immunoterapia in questa popolazione di pazienti, che rappresenta una percentuale significativa nelle diagnosi di cancro, e per i quali i tumori sono stati responsabili di oltre un terzo dei decessi nel 2010. In futuro, questi risultati dovranno essere confermati in altri tipi di tumore» ha sottolineato Gobert.

Commentando i risultati, **John Haanen**, del Netherlands Cancer Institute di Amsterdam, ha affermato: «Questa è un'analisi retrospettiva di una coorte relativamente ristretta di pazienti, ma che comunque rappresenta uno dei più ampi studi presentati finora su soggetti con HIV in terapia con farmaci antiretrovirali e trattati con l'immunoterapia per un tumore metastatico. I risultati confermano quelli di altri lavori precedenti, di dimensioni ancora più ridotte, secondo i quali i pazienti oncologici sieropositivi possono assumere in tutta sicurezza farmaci anti-PD-1 durante la terapia antiretrovirale».

L'esperto dell'ESMO si è detto infine concorde con Goubert sulla necessità di confermare i risultati della ricerca francese in studi più ampi.

Elisa Spelta

Bibliografia

A. Gobert, et al. Tolerance and efficacy of immune-checkpoint inhibitors for cancer in people living with HIV (PWHIV). ESMO 2018; abstract 1213P_PR.
Leggi



Medicine complementari molto usate nei pazienti oncologici, spesso inconsapevoli dei potenziali rischi



Fra i malati di cancro, non sono pochi coloro che ricorrono alla medicina alternativa e complementare: secondo alcune stime almeno la metà di essi si avvale anche di queste terapie prima e durante il trattamento antitumorale. Tuttavia, occorre maggiore cautela, perché secondo due lavori che saranno presentati al congresso della **Società Europea di Oncologia Medica** (ESMO), a Monaco di Baviera, alcune di queste terapie potrebbero alterare l'effetto del trattamento antitumorale e potrebbero dare luogo a interazioni farmacologiche.

Nel primo dei due studi, il 60% dei pazienti ha ammesso di avere informazioni insufficienti sulla sicurezza delle terapie complementari, ma nonostante ciò non si è detto molto preoccupato per i possibili rischi di tali terapie.

Nel secondo studio, invece, si è visto che tra i pazienti sottoposti a chemioterapia o trattati con inibitori delle tirosin-chinasi (TKI), il 18% ha mostrato interazioni farmaco-farmaco importanti, tali da richiedere un intervento farmacologico, e, di queste, il 29% è risultato associato a terapie complementari.

Commentando i dati, **Markus Joerger**, dell'Ospedale Cantonale di San Gallo, in Svizzera, ha spiegato che la percezione che tutti i trattamenti alternativi e complementari siano a basso rischio rappresenta un grosso problema. «I pazienti tendono a credere che integratori o erbe siano generalmente sicuri, ma non sono privi di rischi» afferma l'esperto in una nota. «Nella pratica quotidiana, se il clinico non sa cosa stia prendendo il suo paziente come terapia alternativa o complementare, il rischio di interazioni tra farmaci può aumentare in modo significativo e avere un impatto sugli outcome clinici».

Le informazioni sui rischi delle terapie alternative e complementari sono insufficienti

Nel primo studio, un team della clinica universitaria di Mannheim, in Germania, ha condotto una survey per valutare l'utilizzo della medicina alternativa e complementare da parte di 125



pazienti ambulatoriali in cura presso la Sarcoma Unit dell'Interdisciplinary Tumor Centre dell'università tedesca. I pazienti avevano un sarcoma confermato dalla biopsia (nel 59% dei casi) oppure tumori stromali gastrointestinali (GIST, nel 23% dei casi) o tumori desmoidi (nel 18% dei casi).

Per la loro indagine, i ricercatori hanno utilizzato un questionario trasversale strutturato, validato precedentemente in pazienti con melanoma e cancro al seno, coprendo un'ampia gamma di medicine complementari, fra cui integratori vitaminici o minerali, erbe cinesi o medicinali, omeopatia, agopuntura, meditazione, yoga e Tai Chi, ma anche cambiamenti delle abitudini alimentari, come il passaggio a una dieta chetogenica o vegana.

Complessivamente, il 51% dei partecipanti ha dichiarato di aver fatto ricorso alla medicina alternativa e/o complementare nel corso della vita e il 15% di averne usufruito solo dopo la diagnosi del cancro, in parallelo con i trattamenti standard antitumorali.

La diagnosi del tumore sembra aver stimolato un interesse nei trattamenti alternativi e complementari nel 44% dei partecipanti.

I motivi principali addotti per giustificare l'interesse e il ricorso a questi trattamenti consistevano nel potenziare il sistema immunitario (78%), aiutare a sentirsi meglio (76%), aiutare ad affrontare il trattamento antitumorale (45%), ridurre lo stress (53%) e ridurre i sintomi o gli effetti indesiderati del trattamento antitumorale (36%).

L'autore senior dello studio, **Peter Hohenberger**, ha osservato che i pazienti sono apparsi selettivi nella scelta dei trattamenti alternativi e complementari. «Si è visto che vitamine e sali minerali sono molto popolari, ma i pazienti li prendono in modo specifico piuttosto che usare integratori multivitaminici» ha osservato. Al primo posto per consumo è risultata la vitamina D, seguita da selenio più zinco e vitamina C, ma si è osservato anche un aumento dell'interesse per la vitamina B17.

Quasi un terzo dei pazienti (il 30%) ha riferito di assumere integratori vitaminici e minerali, in particolare la vitamina D. Altri trattamenti popolari sono risultati la medicina tradizionale cinese (32%) e l'omeopatia (32%).

Più della metà (60%) dei pazienti intervistati si è detta consapevole di avere informazioni insufficienti sui problemi di sicurezza relativi alle terapie alternative e complementari, ma nello stesso tempo è parsa poco preoccupata in merito ai potenziali rischi di tali terapie.

Oltretutto, questi pazienti hanno mostrato di non considerare gli oncologi come fonte primaria di informazioni quando si trattava di valutare le terapie alternative e complementari. Infatti, gli oncologi sono risultati la fonte di informazione sulle pratiche non convenzionali solo nel 7% dei casi. «Nel nostro studio, i pazien-



ti hanno detto ripetutamente di essere positivamente sorpresi dal nostro interesse per il loro uso della medicina alternativa e complementare» ha detto Hohenberger.

Nel campione studiato, la principale fonte di informazioni su queste modalità di trattamento è risultata Internet e altri media (43%), seguita da amici (15%) e operatori sanitari (14%). Al contrario, quando si è trattato di avere informazioni sugli effetti collaterali delle terapie oncologiche o su come gestirli, quasi la metà dei pazienti si è rivolta al proprio oncologo.

A questo proposito, Joerger ha sottolineato che gli oncologi dovrebbero cercare di preservare il loro ruolo come fonte informativa primaria per i loro pazienti. «Anche se non bisogna demonizzare Internet o altre fonti di informazione, ottenere informazioni al di fuori del contesto clinico può spesso essere fuorviante» ha affermato l'esperto. «I pazienti devono rendersi conto di poter discutere qualsiasi scelta relativa alla salute con il loro oncologo ed essere consigliati su diverse opzioni quando vogliono ridurre lo stress legato al trattamento del cancro o, più in generale, sentirsi meglio» ha aggiunto.

Possibili interazioni farmacologiche fra il trattamento antitumorale e le medicine alternative e complementari

Nel secondo studio, **Audrey Bellesoeur**, dell'Università Paris Descartes, e altri autori hanno studiato le possibili interazioni farmacologiche fra i trattamenti antitumorali per i pazienti affetti da sarcoma e le terapie alternative e complementari.

I ricercatori transalpini hanno effettuato un'analisi retrospettiva su 202 pazienti con sarcoma che stavano iniziando la chemioterapia (doxorubicina, ifosfamide, gemcitabina, a base di trabectedina o di altro tipo) o un trattamento con un TKI (pazopanib o altro).

La coorte comprendeva 122 pazienti con sarcoma dei tessuti molli e 80 pazienti con sarcoma osseo, di cui l'86% sottoposti alla chemioterapia e il 14% a un trattamento con un TKI. I pazienti avevano assunto una mediana di tre farmaci e 65 di essi (il 32%) non meno di cinque farmaci.

Complessivamente, 34 pazienti (il 17%) hanno riferito di aver fatto ricorso a terapie alternative o complementari e i fattori associati al ricorso a tali terapie sono risultati lo stato civile (P = 0,003) e l'origine etnica (P = 0,03).

La Bellesoeur e i colleghi hanno identificato 37 potenziali interazioni principali. L'analisi univariata ha evidenziato come fattori di rischio di interazioni farmacologiche, il numero di farmaci assunti dal paziente (P <0,001), il performance status (P = 0,04), la presenza di dolore (P = 0,002) e l'uso di antidepressivi (P < 0,001), inibitori della pompa protonica (PPI) (P < 0,001) e TKI (P < 0,001).

L'uso di TKI, PPI e antidepressivi è rimasto un fattore di rischio significativo anche nell'analisi multivariata (P < 0,002).

Un farmacista ha esaminato 157 casi di interazioni farmacologiche e ha raccomandato 71 interventi in 59 pazienti (24%), tra cui l'interruzione di 34 farmaci, la sostituzione di altri 16, l'aggiustamento delle dosi in due casi e il monitoraggio di altri 19.

Questi interventi sono stati attuati più frequentemente nei pazienti trattati con TKI rispetto a quelli sottoposti alla chemioterapia (63% contro 17%; P <0,001) e il 29% di questi interventi ha riguardato le terapie alternative e complementari.

«Il 29% delle interazioni farmaco-farmaco che hanno richiesto interventi farmacologici è risultato associato a farmaci alternativi e/o complementari» ha dichiarato la Bellesoeur in una nota.

«I rischi di interazioni [dei farmaci antitumorali, ndr] con i farmaci non convenzionali sono gli stessi degli altri farmaci che si assumono in concomitanza, principalmente l'aumento della tossicità e la perdita di efficacia dei trattamenti antitumorali». Tuttavia, l'autrice ha sottolineato che si hanno poche informazioni sulla composizione di questi prodotti e il loro rischio di tossicità o interazioni se usati in combinazione con altri agenti.

Joerger ha affermato che la caratterizzazione del rischio di interazioni farmacologiche tra i farmaci antitumorali e quelli convenzionali sarà sempre più rilevante in futuro. «Dal momento che sono disponibili più opzioni terapeutiche, i pazienti stanno assumendo sempre più farmaci in concomitanza, ma le interazioni farmacologiche non sono ancora controllate di routine» ha detto l'esperto, aggiungendo che «un esame da parte di un farmacista clinico potrebbe certamente essere una strategia efficace per evitarli o limitarli, come ha dimostrato lo studio» dei ricercatori francesi.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

K. Sungu-Winkler, et al. The use of complementary and alternative medicine (CAM) in sarcoma patients. ESMO 2018; abstract 1655P_PR.
Leggi
A. Bellesoeur, et al. Characterizing the risk of drug-drug interactions in sarcoma treated patients: role of pharmacist integration. ESMO 2018; abstract 1632P_PR.
Leggi

Probiotici multiceppo riducono diarrea indotta da chemioterapici

Il ricorso a concentrazioni elevate di una miscela di probiotici multiceppo è in grado di ridurre gli episodi di diarrea indotta da chemioterapici di grado lieve-moderato nei pazienti oncologici. Lo dimostrano i risultati di uno studio di fase 2/3 condotto in India e presentato recentemente a Monaco di Baviera, in occasione del congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO).

«Questo è, probabilmente, il primo trial clinico randomizzato e controllato contro placebo di dimensioni sufficientemente ampie ad aver analizzato il ruolo di una miscela di probiotici multiceppo a concentrazioni elevate in pazienti con diarrea indotta da chemioterapici» ha sottolineato l'autore principale dello studio **Atul Sharma**, dell'Ambedkar Institute Rotary Cancer Hospital di New Delhi.

«Per quanto lo studio non abbia centrato l'endpoint primario della riduzione dell'incidenza di diarrea di grado 3 e 4 (per mancata significatività statistica)» ha aggiunto il ricercatore «il trattamento in esame ha aiutato a ridurre l'incidenza della diarrea di qualsiasi grado. Inoltre, è stato in grado di ridurre i livelli di alcuni marker di infiammazione, il significato dei quali deve essere ora oggetto di approfondimento».



Razionale e disegno dello studio

La diarrea indotta da chemioterapici rappresenta un noto effetto collaterale di comune riscontro in oncologia, associato a perdita di peso, malnutrizione e interruzione del trattamento chemioterapico.

La chemioterapia, infatti, induce variazioni nella composizione della microflora intestinale nativa e, in questo modo, riduce l'incidenza della diarrea di grado severo.

Gli autori dello studio presentato a Monaco hanno voluto verificare la fondatezza dell'ipotesi che la somministrazione di una miscela di probiotici multiceppo a concentrazione elevata sia in grado di facilitare il ritorno a una composizione della microflora intestinale più equilibrata, riducendo in tal modo l'incidenza della diarrea di grado più severo.



Lo studio, un trial clinico monocentrico, randomizzato e controllato con placebo, condotto in doppio cieco, prevedeva in origine il reclutamento di 242 pazienti, ma il protocollo è stato poi modificato in modo da arruolarne 291 pazienti, al fine di considerare eventuali "perdite" di pazienti al follow-up o deviazioni al protocollo.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dall'incidenza di diarrea di grado 3 e 4, ma gli autori hanno eseguito anche una valutazione dei livelli sierici di alcuni marker (VEGF, clusterina) e della calprotectina nelle feci.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con una bustina contenente una miscela di probiotici due volte al giorno (900 miliardi di CFU/bustina contenente miscela di quattro ceppi di Lactobacilli, tre ceppi di Bifidobatteri e un ceppo di *Streptococcus thermophilus*) o di placebo, 2 settimane prima dell'inizio della chemioterapia e fino a 2 settimane dopo il termine del terzo ciclo di chemioterapia.

Risultati principali

L'incidenza di episodi di diarrea di grado 3 è stata pari all'8% per i pazienti che avevano assunto probiotici e 4,1% per quelli del gruppo placebo (P = 0,088), mentre quella degli episodi di diarrea di grado 4, è stata pari, rispettivamente, al 2% e 0% (P = 0,050).

Considerando tutti i gradi di classificazione della severità degli episodi diarroici, sono stati riscontrati 199 episodi di diarrea nei pazienti che avevano assunto probiotici e 220 episodi nel gruppo di controllo (P = 0,019).

L'analisi dei marker ematici (VEGF e clusetina) e della calprotectina fecale, infine, ha evidenziato una riduzione dei livelli di questi marker nei pazienti che avevano assunto la miscela di probiotici multiceppo.

I commenti allo studio... e un invito alla prudenza

«I dati suggeriscono che i probiotici rappresentano potenzialmente un approccio semplice e nuovo alla riduzione della diarrea indotta dai chemioterapici, anche se sono necessari nuovi studi che confermino tale ipotesi» ha commentato **Michal Mego**, direttore del secondo dipartimento di Oncologia presso la Comenius University di Bratislava, non coinvolto nello studio.

«Dal momento, però, che i probiotici sono microrganismi viventi, esiste un rischio potenziale di infezione iatrogena nei pazienti oncologici immunocompromessi e, per questa ragione, i dati di sicurezza e gli eventi avversi associati con la loro assunzione potrebbero influire in futuro sul loro ruolo nella prevenzione della diarrea indotta da chemioterapici» ha aggiunto l'esperto dell'ESMO.

John B.A.G. Haanen, del Policlinico Universitario di Leiden, nei Paesi Bassi, ha confermato l'interesse dello studio per la materia in questione, «...in ragione dell'effetto del microbioma intestinale sulla risposta e la tossicità nei pazienti oncologici trattati con inibitori dei checkpoint immunitari e dei recenti trial in cui si è valutato il trapianto di feci come strategia per per migliorare gli outcome clinici associati all'impiego di questi farmaci antitumorali».

«Resta da capire se i probiotici utilizzati in questo specifico trial clinico randomizzato influenzino positivamente o meno il sistema immunitario. Di qui la necessità di condurre ulteriori studi su questo aspetto, su un numero più elevato di pazienti trattati con l'immunoterapia, prima di arrivare a raccomandare l'utilizzo su larga scala dei probiotici per ridurre la diarrea indotta dai chemioterapici».

Nicola Casella

Bibliografia

A. Sharma, et al. Final results of a phase II/III, randomized, double blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a high potency multistrain probiotic, on chemotherapy induced diarrhea in cancer patients receiving fluropyrimidines and/or irinotecan based therapy. ESMO 2018; abstract 16820_PR.
Leggi



Attività fisica regolare dovrebbe essere parte integrante della cura per tutti i malati di cancro

Nei malati di cancro, l'esercizio fisico dovrebbe essere parte integrante della terapia dato che può migliorare in modo significativo la gestione dei sintomi, la qualità della vita e la forma fisica, sia durante sia dopo il trattamento. A evidenziarlo sono i risultati di due studi francesi appena presentati a Monaco di Baviera, durante i lavori del congresso annuale della European Society for Medical Oncology (ESMO).



Più di 3500 pazienti malati di tumore partecipano già a programmi di esercizio fisico ogni anno in oltre 80 centri oncologici in Francia, e il numero continua ad aumentare, ha spiegato **Thierry Bouillet**, dell'American Hospital of Paris di Neuilly Sur Seine, e autore di uno dei due studi. Le sessioni di attività fisica sono condotte da trainer con conoscenze specialistiche sul cancro e sul suo trattamento, in grado di adattare i programmi di allenamento alle esigenze individuali.

Meno fatigue e dolore dopo 3 e 6 mesi

In uno dei due studi si è valutato l'efficacia dei programmi di attività fisico svolti sotto la guida di un educatore medico-sportivo nei centri Sport and Cancer aperti nel settembre 2016 dal French Comprehensive Cancer Center Oscar Lambret a dal National Federation CAMI Sport & Cancer.

Nei 114 pazienti sottoposti a un trattamento antitumorale, di cui l'83% con un cancro al seno e il 21% con malattia metastatica, 60 minuti di allenamento della forza muscolare ed esercizi aerobici due volte alla settimana hanno ridotto in misura signifi-



cativa i punteggi di dolore e fatigue a 3 e 6 mesi. Dopo 3 mesi il punteggio dell'affaticamento è passato da 3,3 (valore basale) a 2,8 ($P < 0,05$) e il dolore da 2,8 a 2,3 ($P < 0,05$); dopo 6 mesi, in 71 pazienti, il punteggio della fatigue è sceso da 3,1 (al basale) a 2,1 ($P < 0,05$) e quello relativo al dolore da 3 a 1,9 ($P < 0,05$).

«Il beneficio maggiore si ottiene se i pazienti si allenano due o tre volte alla settimana per almeno un'ora durante i 6 mesi di chemio o radioterapia e poi per altri 6 mesi dopo la fine del trattamento, in modo che l'attività fisica diventi parte della loro vita» ha detto Bouillet.

«Abbiamo anche visto che i pazienti si sentono più sicuri e trovano più facile esercitarsi nel luogo in cui viene loro somministrata la terapia piuttosto che se vengono date loro informazioni su come allenarsi e si lascia che facciano da soli al di fuori dell'ospedale, seguiti da istruttori che non conoscono le esigenze dei malati di cancro» ha aggiunto l'autore.

Migliore forma fisica e riduzione della massa grassa

Al termine dello studio, si sono osservate anche riduzioni significative del grasso corporeo, mentre la massa magra è rimasta stabile. Nell'intero campione, la massa grassa è passata dal 33,9% (valore basale) al 33,2% dopo 3 mesi ($P < 0,05$), mentre nei 71 pazienti per i quali erano disponibili dati a 6 mesi è scesa dal 34,3% al 32,4%.

Sono stati riscontrati anche miglioramenti significativi dello stato di forma generale in termini di resistenza del quadricipite, forza di entrambe le braccia e capacità di restare in equilibrio sulla gamba non dominante ($P < 0,05$per tutti).

«I pazienti sono spesso affaticati e hanno iniziato a perdere massa muscolare prima della diagnosi di tumore, quindi è fondamentale iniziare l'allenamento il prima possibile dopo la visita iniziale. In un primo momento dovremmo considerarlo come un "trattamento di emergenza" per i sintomi iniziali, mentre in seguito come un modo per aiutare i pazienti a tollerare meglio gli effetti collaterali della terapia», ha affermato Bouillet.

Forma fisica e qualità di vita migliori

Nel secondo studio, oltre a evidenziare i benefici dell'attività fisica nei pazienti oncologici, i ricercatori hanno anche dimostrato che è possibile identificare i soggetti a maggior rischio di scarsa qualità della vita durante il trattamento, in modo da poter fornire loro un aiuto supplementare. Gli autori hanno identificato nel campione dello studio CANTO, uno studio prospettico longitudinale francese, 2525 pazienti con carcinoma mammario in stadio I-III sottoposti a chemioterapia adiuvante.

Coloro che hanno effettuato 75 minuti di esercizio fisico intenso o 150 di esercizio moderato alla settimana hanno mostrato un miglioramento della qualità di vita sia 6 sia 12 mesi dopo l'inizio



del trattamento rispetto ai pazienti che non facevano attività fisica. L'esercizio si è associato a un miglioramento significativo anche del benessere fisico e a una riduzione della fatigue, del dolore e dell'affanno.

L'allenamento intenso comprendeva attività come la danza aerobica, il giardinaggio pesante o il nuoto veloce, mentre l'esercizio moderato comprendeva camminate veloci, aerobica in acqua o pallavolo.

«Circa il 60% dei pazienti era fisicamente attivo sia prima che dopo la chemioterapia e, anche se la loro qualità di vita veniva influenzata negativamente dal trattamento, hanno ottenuto un punteggio migliore su diverse scale fisiche, emotive e sintomatiche rispetti ai pazienti inattivi», ha spiegato **Antonio Di Meglio**, primo autore dello studio e oncologo presso l'Institut Gustave Roussy di Villejuif, in Francia.

La ricerca ha dimostrato che i pazienti sottoposti a mastectomia, quelli con altre malattie concomitanti, i fumatori e i soggetti a basso reddito erano particolarmente a rischio di avere una scarsa qualità della vita dopo la chemioterapia per il cancro al seno, ma anche loro hanno tratto beneficio dall'esercizio fisico.

«Utilizzando un nuovo approccio, abbiamo dimostrato che è possibile identificare i pazienti con un cancro al seno la cui qualità della vita sarà maggiormente influenzata dalla chemioterapia, così ora possiamo indirizzarli verso interventi dedicati, compresi quelli mirati ad aumentare l'attività fisica per raggiungere i livelli raccomandati dall'Oms», ha aggiunto Di Meglio.

Molti più pazienti devono fare attività fisica

Gabe Sonke, oncologo del Netherlands Cancer Institute di Amsterdam, ha sottolineato l'importanza degli studi francesi nel dimostrare il valore della terapia fisica nella pratica clinica quotidiana, già rilevato in studi clinici precedenti e supportato dalle raccomandazioni ESMO relative all'esercizio fisico come parte integrante delle cure per tutti i malati di cancro.

«Quanto emerge dai nuovi studi sui pazienti con carcinoma mammario metastatico è particolarmente opportuno dato che il Consorzio internazionale PREFERABLE sta per avviare un ampio studio per indagare ulteriormente il valore dell'esercizio in questo gruppo di pazienti», ha affermato l'esperto.

Secondo Sonke, dovrebbero essere di più i pazienti che vengono invitati regolarmente a partecipare a programmi di allenamento, compresi quelli che di solito non fanno esercizio. «Sappiamo stanno entrando in questi programmi pazienti già attivi, ma quelli che non lo sono non devono essere lasciati da parte, in particolare quelli con basso reddito e uno stile di vita meno sano. I nuovi risultati devono incoraggiarci a fare in modo che tutti i pazienti possano trarre beneficio dall'esercizio fisico per migliorare la loro qualità di vita durante la chemioterapia» ha concluso lo specialista.

Davide Cavaleri

Bibliografia

L. Vanlemmens, et al. Benefits of physical activity and sport integrated into the care pathway of oncology patient. Annals of Oncology, Volume 29 Supplement 8 October 2018. Abstract 1753P_PR
Leggi
A. Di Meglio, et al. Physical activity (PA) and patterns of quality of life (QOL) after adjuvant chemotherapy (CT) for breast cancer (BC). Annals of Oncology, Volume 29 Supplement 8 October 2018. Abstract 1684PD_PR
Leggi



Dr.ssa Marina Elena Cazzaniga

La chemioterapia metronomica, un modo nuovo e meglio tollerato per somministrare i chemioterapici

GUARDA IL VIDEO



Dott.ssa Marina Garassino

Women4Oncology Forum: tanti stereotipi ancora da abbattere per dare alle oncologhe il giusto riconoscimento

GUARDA IL VIDEO


See you in Barcelona
BARCELONA 2019
ESMO congress

Oltre **200** *tipi di tumori.* **1** *diagnosi precisa.*
120 anni *di coraggio nella ricerca.*

Per noi l'avanguardia in oncologia non è questione di numeri, ma di persone.



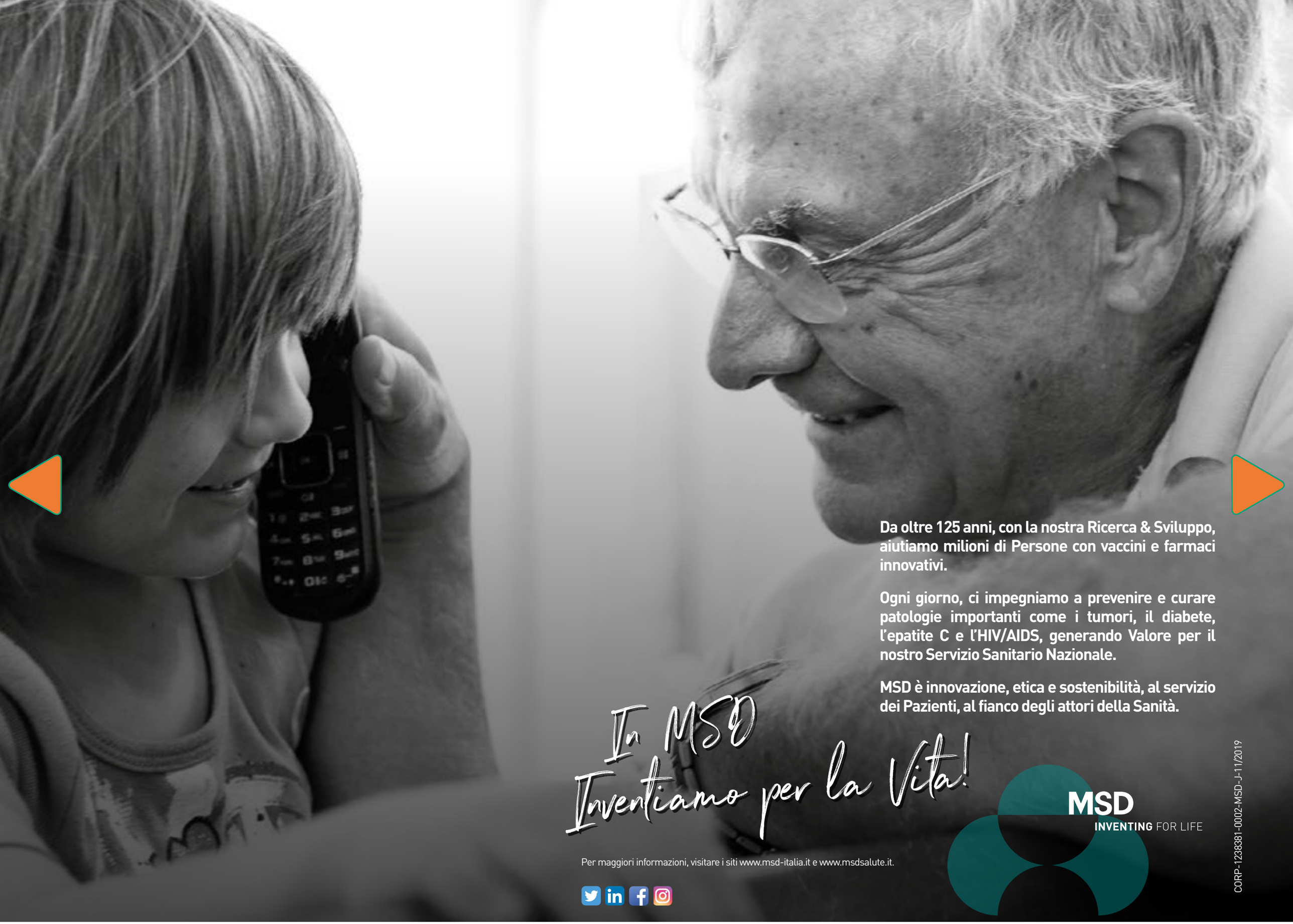
120 ANNI Roche Italia

A fianco degli italiani.
Da 120 anni.

Perché sappiamo che dietro ogni numero c'è una storia. La nostra, lunga 120 anni, è fatta di coraggio nella ricerca scientifica e nell'innovazione in oltre 200 tipi di tumori. Ogni giorno ci impegniamo con coraggio a ricercare il giusto trattamento per il giusto gruppo di pazienti, ridefinendo l'approccio terapeutico con lo sviluppo di nuove target therapies, immunoterapie e attraverso la profilazione genomica. Perché per noi, se non esiste un paziente identico all'altro, allora non possono esistere due terapie identiche.

Roche

Baxter



Da oltre 125 anni, con la nostra Ricerca & Sviluppo, aiutiamo milioni di Persone con vaccini e farmaci innovativi.

Ogni giorno, ci impegniamo a prevenire e curare patologie importanti come i tumori, il diabete, l'epatite C e l'HIV/AIDS, generando Valore per il nostro Servizio Sanitario Nazionale.

MSD è innovazione, etica e sostenibilità, al servizio dei Pazienti, al fianco degli attori della Sanità.

In MSD Inventiamo per la Vita!

Per maggiori informazioni, visitare i siti www.msd-italia.it e www.msdsalute.it.

MSD
INVENTING FOR LIFE

CORP-1238381-0002-MSD-J-11/2019

AMIAMO OSSERVARE COME VIVI LA TUA VITA DIMOSTRANDO LA TUA FORZA

Per questo motivo, da quasi 90 anni, rendiamo disponibili trattamenti all'avanguardia per condizioni disabilitanti e malattie rare.
Ovunque vogliamo incoraggiarvi a vivere pienamente la vita.
VIVERE... E SOGNARE

IPSEN
Innovation for patient care

© Ipsen 02-2017 / Augustin Detienne / CAPA Pictures

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Alessandra Terzaghi
Videointerviste, testi, redazione ed editing



Nicola Casella
Testi



Davide Cavaleri
Testi



Giorgio Ottone
Testi



Elisa Spelta
Testi

SEGUICI SU

ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR

il Giornale on-line sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT