

Congresso Asco 2024: le nuove direzioni dell'oncologia

Tumore della mammella, carcinoma polmonare e melanoma sono tra le aree dell'oncologia che stanno registrando i maggiori progressi. Dall'ultimo congresso degli oncologi clinici americani arrivano nuove evidenze, che spalancano la strada alla visione di nuovi orizzonti di ricerca e di cura

Livia Tonti

Si è recentemente conclusa l'edizione 2024 del congresso dell'American Society of Clinical Oncology (Asco), tenutasi a Chicago. Sono stati ventinove i trial clinici presentati al meeting, che hanno riguardato un'ampia moltitudine di argomenti su diverse patologie oncologiche. Tra questi, gli studi più significativi, che hanno il potenziale di modificare la pratica clinica nel prossimo futuro, riguardano essenzialmente il Ca mammario, il Ca del polmone e il melanoma.

► Cancro della mammella

I risultati dello studio di fase **III DESTINY-Breast06** hanno dimostrato che il trattamento con trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) è associato a un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (Pfs) rispetto alla chemioterapia standard in pazienti con Ca della mammella metastatico Hr+ ed Her2 basso o ultrabasso, dopo progressione della malattia e terapia endocrina (Curigliano et al. 2024). Dall'analisi primaria, è infatti emerso che T-Dxd ha ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 38% rispetto alla chemioterapia in pazienti con bassa

espressione di Her2 ($p < 0.0001$). La Pfs mediana è stata di 13.2 mesi nel braccio trastuzumab deruxtecan rispetto a 8.1 mesi per la chemioterapia (5.1 mesi in più).

Nelle pazienti con espressione bassa di Her2, il tasso di risposta obiettiva (Orr, Regressione obiettiva, completa o parziale, della neoplasia primaria e/o delle sue metastasi) è stato del 56.5% nel gruppo trattato con T-Dxd rispetto al 32.2% del gruppo chemioterapia. Nella popolazione complessiva dello studio, l'Orr è stato del 57.3% per T-Dxd rispetto al 31.2% con chemioterapia; nelle pazienti con espressione di Her2 ultrabassa l'Orr è stato rispettivamente del 61.8% rispetto al 26.3%. Sono state registrate anche risposte complete: 13 pazienti nel braccio T-Dxd (9 pazienti con bassa espressione di Her2 e 4 nel sottogruppo con Her2-ultrabasso). Non sono state osservate invece risposte complete nel braccio chemioterapia.

» **Calcolare il rischio di recidive.** Sempre nell'ambito dei tumori della mammella, uno studio ha puntato l'attenzione sulle possibilità di ottenere elementi predittivi sul rischio di recidiva prima di iniziare il trattamento.

Una strategia individuata a questo

scopo è rappresentata dal rilevamento basato sul Dna tumorale circolante (ctDna) della malattia molecolare residua (Mrd). Uno studio di Garcia-Murillas et al. ha profilato le pazienti con patologia in fase iniziale con una piattaforma ctDna ultrasensibile basata sul sequenziamento dell'intero genoma, correlando i risultati con gli esiti clinici. In questa ricerca è stato rilevato ctDna al basale prima del trattamento nel 97.8% delle pazienti. Il 40% di tutti i rilevamenti di ctDna rientravano nell'intervallo ultrabasso < 100 ppm.

Ad un follow-up mediano di 76 mesi dall'ingresso nello studio, il rilevamento di ctDna al basale è risultato associato a un alto rischio di recidiva futura e sopravvivenza globale ridotta, con un tempo medio dal rilevamento del ctDna alla recidiva clinica di 12.5 mesi. Nessuna paziente non rilevata con ctDna ha avuto recidive durante il follow-up. Per le pazienti in cui il ctDna non era stato rilevato al punto di riferimento post-chirurgico, il 94% non ha avuto recidive.

Il forte valore predittivo negativo al punto di riferimento suggerisce un potenziale utilizzo negli studi di de-escalation. Sono in corso diversi studi prospettici interventistici

per valutare se il trattamento basato sul rilevamento della Mrd migliora i risultati.

► **Tumore del polmone**

Negli ultimi anni si è registrato un cambio radicale nell'approccio di questa forma tumorale, a partire dal fatto che l'aumentare delle conoscenze ha fatto sì che ad ora ne siano riconosciuti decine di tipi diversi, con ripercussioni anche sulla scelta terapeutica.

» **Tumore polmonare non a piccole cellule (Nslc).** Nello studio LAURA l'aggiunta di osimertinib (Osi) dopo chemio-radioterapia definitiva in pazienti con Nslc non reseccabile stadio III con Egfr mutato (EGFRm) è risultata associata a un miglioramento statisticamente e clinica-

mente significativo della Pfs (media: 39.1 mesi nel gruppo Osi vs 5.6 mesi nel gruppo placebo, Pbo) (figura 1); il tasso di Pfs a 12 mesi è stato del 74% (Osi) vs 22% (Pbo); a 24 mesi è stato del 65% (Osi) vs 13% (Pbo) (Ramalingam SS, et al. 2024).

L'analisi ad interim della sopravvivenza totale ha mostrato una tendenza a favore dell'Osi: Hr 0.81. L'81% dei pazienti del braccio Pbo ha poi ricevuto Osi alla progressione di malattia.

» **Tumore polmonare a piccole cellule (Ls-Sclc).** Il trial ADRIATIC ha invece riguardato il tumore del polmone a piccole cellule in pazienti con malattia non metastatica (Spigel DR, et al. 2024). Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con

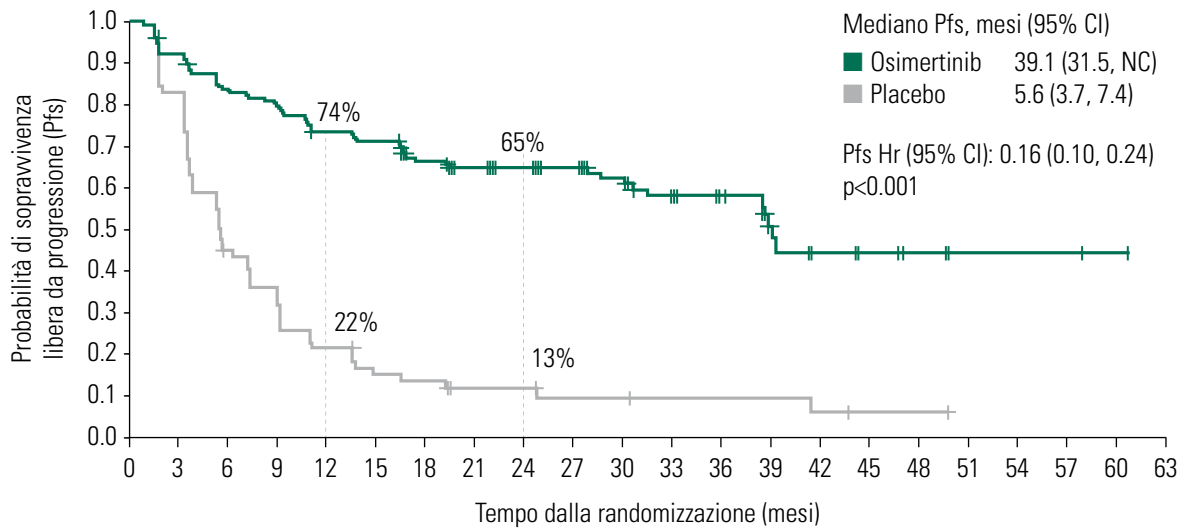
Pbo, di fase 3, che ha valutato durvalumab (D) ± tremelimumab (T) come terapia di consolidamento per i pazienti che non erano progrediti dopo chemio-radioterapia (cCrt).

Nella prima analisi intermedia pianificata, la durata mediana del follow-up per Os e Pfs è stata rispettivamente di 37.2 e 27.6 mesi. L'Os è stata significativamente migliorata con D rispetto a Pbo (Hr 0.73; p=0.0104; Os mediana 55.9 vs 33.4 mesi; tasso di Os a 24 mesi: 68.0% vs 58.5%; tasso di Os a 36 mesi: 56.5% vs 47.6%).

Anche la Pfs è risultata significativamente migliorata con D vs Pbo (Hr 0.76; p=0.0161; Pfs mediana 16.6 vs 9.2 mesi; tasso di Pfs a 18 mesi 48.8% vs 36.1%; tasso di Pfs a 24 mesi 46.2% vs 34.2%).

FIGURA 1

Nslc: sopravvivenza libera da progressione in pazienti trattati con osimertinib vs placebo (Bicr)



Osimertinib	143	127	114	109	99	96	83	76	69	61	49	37	28	16	9	6	4	2	2	2	1	0
Placebo	73	59	31	25	15	10	9	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0

Blinded Independent Central Review (Bicr): approccio utilizzato negli studi clinici oncologici, in cui revisori radiologici indipendenti valutano le immagini dei soggetti senza conoscere i dati clinici del paziente e le decisioni terapeutiche

► **Melanoma**

Nello studio internazionale di fase 3 NADINA, pazienti con melanoma di stadio III nodale, resecabile, macroscopico, sono stati randomizzati a ricevere:

- 2 cicli di terapia neoadiuvante con ipilimumab (Ipi) + nivolumab (Nivo) seguiti da dissezione linfonodale terapeutica (TInd) e, in caso di non raggiungimento di una risposta patologica maggiore (Mpr), terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib (Dab/Tram) per 46 settimane oppure 11 cicli di terapia adiuvante con Nivo (pz senza mutazione Braf) oppure
- TInd seguiti da 12 cicli di terapia adiuvante con Nivo [Blank CU, et al. 2024].

A un follow-up mediano di 9.9 mesi, si sono verificati significativamente meno eventi nel braccio neoadiuvante rispetto al braccio adiuvante (Hr 0.32; $p < 0.0001$) e tassi stimati di Efs (sopravvivenza senza eventi) a 12 mesi dell'83.7% rispetto al 57.2% a favore del braccio neoadiuvante.

Nel sottogruppo melanoma Braf mutato, i tassi di Efs stimati sono

stati dell'83.5% e 52.1% rispettivamente per il trattamento neoadiuvante rispetto a quello adiuvante, mentre nel sottogruppo con Braf wildtype (non mutato) i tassi sono stati dell'83.9% e del 62.4% rispettivamente.

Si tratta del primo studio di fase 3 a valutare l'immunoterapia neoadiuvante rispetto alla terapia standard nel melanoma ed è anche il primo studio di fase 3 in oncologia a valutare un regime neoadiuvante costituito dalla sola immunoterapia. Su questa base gli Autori concludono che il trattamento neoadiuvante Ipi+Nivo, seguito da un trattamento adiuvante basato sulla risposta, è in grado di determinare un miglioramento dell'Efs statisticamente significativo rispetto a Nivo come adiuvante e dovrebbe essere considerato come nuovo trattamento standard nel melanoma macroscopico in stadio III.

► **Aspetti nutrizionistici**

Lo stato nutrizionale dei pazienti con cancro avanzato sembra avere un impatto sull'attività delle cellule

immunitarie contro le cellule tumorali. Uno studio osservazionale italiano riportato nella poster session (Pecci F, et al. 2024) ha esplorato il ruolo prognostico dello stato nutrizionale e della composizione corporea (Bc) nei pazienti con NsclC avanzato trattati con inibitori del checkpoint immunitario.

Ad un follow-up mediano di 22.3 mesi, i pazienti caratterizzati da un buono stato nutrizionale, avevano una Pfs più lunga (Hr 0.28; $p < 0.001$) e un'Os più lunga (Hr 0.32; $p = 0.002$) rispetto a quelli con uno stato nutrizionale scarso. Analoga osservazione è stata fatta per i pazienti con un buon apporto giornaliero di fibre (≥ 20 g), per cui è stata riscontrata una Pfs più lunga del 52% ($p = 0.02$) rispetto a quelli con un basso apporto di fibre (< 20 g). Considerando le caratteristiche della Bc, non è stata riscontrata alcuna differenza statistica in termini di risultati clinici in base al Bmi, suggerendo la necessità di migliorare la valutazione dei pazienti in termini di fenotipi nutrizionali e Bc prima dell'inizio della terapia.



**IL COMMENTO DI ROSSANA BERARDI:
"SEMPRE PIÙ VERSO UN'ONCOLOGIA DI PRECISIONE"**

Sui dati presentati al congresso Asco, abbiamo chiesto un commento a chi vi era presente, la professoressa **Rossana Berardi**, Ordinario di Oncologia all'Università Politecnica delle Marche - Aou delle Marche: "Le novità sono state tante e vengono in parte applicate nella pratica clinica già dai giorni immediatamente successivi; in alcuni casi la ricerca guarda più lontano".

"Questo in particolare è stato un anno importante per l'oncologia toracica - spiega Berardi.

In plenaria sono stati presentati due lavori, uno dei quali addirittura ha catturato una standing ovation in sala". Si tratta dello studio Laura, che ha valutato osimertinib sul tumore polmonare NsclC in

stadio localmente avanzato dopo chemio, radioterapia.

Non solo: "Un altro esempio di settore in cui ci sono stati importanti passi avanti è il Ca della mammella. Lo studio Destiny Breast06, che è andato a valutare un anticorpo farmaco coniugato, il trastuzumab deruxtecan, nelle pazienti con tumore mammario con un'espressione bassa o ultra bassa della proteina Her2, è un trial che guarda al presente ma anche al futuro, con una nuova classe di farmaci: gli anticorpi farmaco coniugati, che uniscono la vecchia tecnologia, la chemioterapia, a farmaci intelligenti, biologici, anticorpi monoclonali che vanno a colpire miratamente il bersaglio". "Questa -aggiunge la professoressa- è la tendenza verso cui si muove la ricerca in ambito oncologico, quella di una medicina sempre più precisa, un'oncologia di precisione".



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Rossana Berardi