

## American Society of Clinical Oncology Congress 2018- Najciekawsze doniesienia

### Czerniaki i inne nowotwory skóry

1. *Final analysis of DECOG-SLT trial: Survival outcomes of complete lymph node dissection in melanoma patients with positive sentinel node.*

Autorzy: Ulrike M. Leiter, Rudolf Stadler, Cornelia Mauch i wsp.

Przedstawiono ostateczne wyniki niemieckiego badania klinicznego 3 fazy DECOG-SLT oceniającego czy uzupełniająca limfadenektomia (CLND) poprawia przeżycia w porównaniu z obserwacją u chorych z dodatnią biopsją węzła wartowniczego (SLNB). Ocenie poddano 473 chorych na czerniaka skóry. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od przerzutów odległych (distant metastasis-free survival, DMFS). Porównywano także przeżycie wolne od nawrotu choroby (recurrence-free survival; RFS) i przeżycie całkowite (overall survival; OS).

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącym 72 miesiące nie stwierdzono istotnych różnic w 5-letnich DMFS między grupą obserwowaną i poddaną CLND: 68% vs 65% (HR 1.08 (90%CI 0.83; 1.39), P = 0.65). Również nie obserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie 5-letnich RFS (HR 1.01 (90%CI 0.8; 1.28), P = 0.94) i OS (HR 0.99 (90%CI 0.74; 1.31), P = 0.93). Na DMFS miał wpływ zakres choroby w obrębie wartowniczego węzła chłonnego, ale znowu nie obserwowano tu różnic pomiędzy ramionami badania (grubość przerzutu  $\leq 1,0$  mm: 78,7% vs 72,5%, HR 1.12, P = 0.58 i grubość  $> 1,0$  mm 54,7% vs 51,7%, HR 0,98, P = 0,95). Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzono w 10,8% w grupie CLND i 16,3% w grupie poddanej obserwacji (p = 0,11).

Wielowymiarowa analiza regresji proporcjonalnego ryzyka wykazała, że grubość ogniska pierwotnego i zakres choroby w SLNB są niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla RFS, DMFS i OS.

2. *Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238).*

Autorzy: Jeffrey S. Weber, Mario Mandalà, Michele Del Vecchio i wsp.

Badanie CheckMate238 porównywało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia uzupełniającego niwolumabem (niwo) do ipilimumabu (ipi) u chorych na czerniaka skóry po resekcji w stopniu zaawansowania III lub IV. Początkowe dane z badania, z minimalnym okresem czasu obserwacji wynoszącym 18 miesięcy, wykazały znacząco dłuższy czas przeżycia bez nawrotów (RFS) u chorych leczonych niwo w porównaniu z tymi leczonymi ipi. Obecnie przedstawiono zaktualizowane wyniki skuteczności z tego badania fazy III z dodatkowymi 6-miesięcznym czasem obserwacji.

Do badania włączono chorych w wieku  $\geq 15$  lat, po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania IIIB / C lub IV. 906 pacjentów zrandomizowano w stosunku 1: 1 (stratyfikacja w zależności od stadium choroby i statusu PD-L1 przy odcięciu  $>5\%$ ), do grupy otrzymującej niwo w dawce 3 mg / kg masy ciała wlew co 2 tygodnie (N = 453) lub ipi w dawce 10 mg / kg masy ciała wlew co 3 tygodnie dla 4 pierwszych dawek, następnie co 12 tygodni (od 24 tygodnia) (N = 453) przez okres do 1 roku lub do nawrotu choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym był RFS; oceniono także przeżycie wolne od przerzutów (DMFS) u pacjentów w stopniu zaawansowania III.

Po minimum 24-miesięcznym okresie obserwacji, RFS nadal był znacznie dłuższy u otrzymujących niwo w stosunku do tych leczonych ipi (współczynnik ryzyka 0,66,  $p < 0,0001$ ), z odpowiednio 171/453 i 221/453 zdarzeniami. Dwuletni RFS były lepszy dla niwo vs ipi we wszystkich analizowanych podgrupach niezależnie od stadium choroby, ekspresji PD-L1 i statusu mutacji BRAF. DMFS również był znacznie dłuższy w przypadku leczenia niwo vs ipi, z 24-miesięcznymi odsetkami wynoszącymi odpowiednio 70,5% i 63,7% (współczynnik ryzyka 0,76,  $P = 0,034$ ). Kolejne terapie systemowe otrzymywało 31,1% chorych w grupie niwo i 41,1% w grupie ipi.

3. *4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006.*

Autorzy: Georgina V. Long, Jacob Schachter, Antoni Ribas i wsp.

Włączeni do badania chorzy z rozpoznaniem czerniaka w stadium rozsiewu (N = 834) zostali losowo przydzieleni w stosunku 1: 1: 1, aby otrzymać pembrolizumab w dawce 10 mg / kg masy ciała co 2 tygodnie, pembrolizumab w dawce 10 mg / kg masy ciała co 3 tygodnie, lub ipilimumab w dawce 3 mg / kg masy ciała co 3 tygodnie przez 4 dawki. Leczenie pembrolizumabem kontynuowano przez 2 lata lub do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub decyzji pacjenta / badacza o zaprzestaniu leczenia. Punktami końcowymi były OS (całkowite przeżycie) i ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie) według kryteriów irRC zgodnie z oceną badacza. W przypadku PD (progresji choroby), kwalifikujący się chorzy mogli otrzymać dodatkowe 1 rok leczenia pembrolizumabem.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 45,9 miesiąca (zakres, 0,3 - 50,0). Wskaźnik 4-letniego OS wynosił 42% w połączonych ramionach pembro (n = 556) i 34% w ramieniu ipi (n = 278); ORR wynosił odpowiednio 42% i 17%. Mediana czasu trwania odpowiedzi była nie osiągnięta ani dla pembro (zakres, 1,0+ do 46,1+ miesiący) ani dla ipi (1,1+ do 45,6+ miesiący). 62% pacjentów leczonych pembro- i 59% leczonych ipi miało odpowiedź trwającą  $\geq 42$  miesiące.

U osób, które nie otrzymywały wcześniej leczenia systemowego, 4-letnie OS wyniosło 44% w połączonych ramionach pembro (n = 368) i 36% w ramieniu ipi (n = 181). ORR w tej grupie wynosił odpowiednio 47% i 17%. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta ani dla pembro (zakres, 1,6+ do 46,0+ miesiąca) ani dla ipi (1,1+ do 42,2+ miesiąca). 65% pacjentów leczonych pembro- i 68% tych w grupie ipi miało odpowiedź trwającą  $\geq 42$  miesiące.

Z 556 pacjentów, 103 (19%) ukończyło określone przez protokół 2 lata leczenia pembro (28 CR, 65 PR, 10 SD). Średni czas obserwacji wynosił 20,3 miesiąca po ukończeniu pembro. U 89 (86%) pacjentów nie stwierdzono progresji choroby, 14 pacjentów miało PD (wcześniejsza odpowiedź 2 CR, 9 PR, 3 SD). Ośmiu chorych (wcześniejsza odpowiedź na leczenie: 3 CR [w tym 1 pacjentka, która przerwała wcześniej z CR, a następnie stwierdzono u niej PD], 4 PR i 1 SD) otrzymało ponownie pembro, ale 3 osoby przerwały leczenie (1 z powodu PD, i po jednej z powodu śródmiąższowego zapalenia płuc i zakażenia). Mediana czasu trwania reindukcji terapii pembro wynosiła 9,7 miesiący; stwierdzono 1 CR, 1 PR, 5 SD i 1 PD. U jednego chorego z SD stwierdzono kolejne PD. U 5 pacjentów stwierdzono działania niepożądane leczenia, ale żadnego w stopni ciężkości 3. lub 4.

4. *Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma.*

Autorzy: Reinhard Dummer, Paolo Antonio Ascierto, Helen Gogas i wsp.

Połączona terapia inhibitorami BRAF i MEK jest standardem leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji BRAFV600. W badaniu COLUMBUS w części 1 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu w dawce 450 mg raz na dobę + binimetynibu

45 mg dwa razy na dobę (ENCO450) vs wemurafenib 960 mg 2x na dobę lub enkorafenibu 300 mg 1x na dobę (ENCO300) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem BRAFV600. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); mediana PFS wynosiła 14,9 vs 7,3 miesiące dla COMBO450 vs VEM; współczynnik ryzyka (HR): 0,54 ( $p < 0,001$ ). Obecnie przedstawiono planowaną analizę całkowitego czasu przeżycia (OS), drugorzędnego punktu końcowego badania.

Pacjenci z zaawansowanym / przerzutowym zmutowanym czerniakiem BRAFV600, wcześniej nie leczeni lub po progresji w trakcie immunoterapii zrandomizowani zostali w stosunku 1:1:1 do ramienia COMBO450 ( $n = 192$ ), ENCO300 ( $n = 194$ ) lub WEM ( $n = 191$ ). Analiza OS została zaplanowana po połączeniu 232 zdarzeń z ramion COMBO450 i VEM.

Przy medianie obserwacji trwającej 16,6 miesiące (95% CI 14,8-16,9) mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 14,9 miesiące (95% CI 11,0-18,5) w dla otrzymujących enkorafenib plus binimetynib i 7,3 miesiąca (5,6-8,2) w grupie wemurafenibu (współczynnik ryzyka [HR] 0,54, 95% CI 0,41-0,71;  $p < 0,0001$ ). Mediana OS wynosiła 33,6 miesiąca (95% CI, 24,4-39,2) dla COMBO450, 23,5 miesiąca (95% CI, 19,6-33,6) dla ENCO300 i 16,9 miesiące (95% CI, 14,0-24,5) dla wemurafenibu. Ryzyko zgonu zmniejszyło się w przypadku COMBO450 vs VEM (HR, 0,61 [95% CI, 0,47-0,79],  $p < 0,001$ ).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 obserwowanymi u ponad 5% pacjentów w grupie otrzymującej enkorafenib plus binimetynib była zwiększony poziom  $\gamma$ -glutamylotransferaza (18 [9%] z 192 pacjentów), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (13 [7%]), i nadciśnienie (11 [6%]); w grupie otrzymującej enkorafenib były to zespół ręka-stopa (26 [14%] z 192 pacjentów), bóle mięśniowe (19 [10%]) i bóle stawów (18 [9%]); w grupie wemurafenibu była to bóle stawów (11 [6%] spośród 186 pacjentów). Nie było zgonów związanych z leczeniem, z wyjątkiem jednej śmierci w grupie leczonej kombinacją, która została uznana przez badacza za potencjalnie powiązaną z leczeniem.

##### 5. *Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy.*

Autorzy: Paul Nghiem, Shailender Bhatia, Andrew Scott Brohl i wsp.

Rak Merkla (MCC) jest rzadkim, agresywnym nowotworem złośliwym skóry ze złym rokowaniem. Badania nad chemioterapią drugiego rzutu w przerzutowym MCC (mMCC) wykazały średni czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) do 3 miesiące i brak korzyści w zakresie całkowitego przeżycia (OS). Awelumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-PD-L1, jest zatwierdzone w kilku krajach do leczenia mMCC. Przedstawione zostały zaktualizowane dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa awelumabu z badania fazy II u pacjentów z mMCC i > 2 latach obserwacji.

Pacjenci z mMCC i progresją po poprzedniej chemioterapii otrzymywali awelumab w dawce 10 mg / kg dożylnie co 2 tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Oceniono obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR) i PFS oraz OS i bezpieczeństwo terapii (AE).

Dane pochodzą od 88 pacjentów z medianą czasu obserwacji 29,2 miesiące (zakres 24,8-38,1). Mediana czasu leczenia wyniosła 3,9 miesiące (zakres od 0,5 do 36,3); leczenie nadal trwa u 9 pacjentów (10,2%). Potwierdzona ORR wynosi 33,0% (95% CI 23,-43,8, CR u 11,4%); odpowiedzi były długotrwałe u 19 z 29 pacjentów, w tym u 12 pacjentów czas trwania odpowiedzi wyniósł ponad 2 lata. Mediana DOR nie została osiągnięta (zakres od 2,8 do 31,8 miesiące; 95% CI 18,0 - nie do

oszacowania). Trwałe odpowiedzi prowadziły do stabilnych poziomów PFS (29% po 12 miesiącach, 29% po 18 miesiącach i 26% po 2 latach). Mediana OS wynosiła 12,6 miesięcy (95% CI 7,5-17,1), a wskaźnik 2-letniego OS wynosił 36% (50% po 12 miesiącach, 39% po 18 miesiącach). Aktywność kliniczną obserwowano we wszystkich podgrupach chorych, niezależnie od statusu guza PD-L1 i MCPyV. Profil działań niepożądanych (AE) pozostawał zgodny z poprzednimi analizami: u 67 pacjentów (76,1%) wystąpiła AE związana z leczeniem (TRAE), 10 pacjentów (11,4%) miało stopień  $\geq 3$  TRAE, 20 pacjentów (22,7%) miało AE związane z odpowiedzią immunologiczną i nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem.

6. *Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study).*

Autorzy: Laurent Mortier, Nicolas Bertrand, Nicole Basset-Seguin i wsp.

Operacja jest podstawową metodą leczenia raka podstawnokomórkowego. W miejscowo zaawansowanym raku podstawnokomórkowym (laBCC) zabieg chirurgiczny może powodować uszkodzenia funkcjonalne lub estetyczne. Neoadjuwantowe podawanie wismodegibu w laBCC może zmniejszyć rozmiar guza, ułatwić jego wycięcie i potencjalnie zmniejszyć funkcjonalne i estetyczne konsekwencje operacji. Badanie VISMONEO przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa wismodegibu w leczeniu neoadjuwantowym laBCC.

VISMONEO to jednoramienne, wieloośrodkowe badanie fazy II. Do badania włączenia zostali pacjenci z co najmniej jednym potwierdzonym histologicznie BCC zlokalizowanym na twarzy, nieoperacyjni lub operacyjni z funkcjonalnym lub poważnym ryzykiem estetycznym. Wismodegib w dawce 150 mg raz na dobę doustnie podawano przez okres od 4 do 10 miesięcy przed operacją. Operację wykonano, gdy zaobserwowano najlepszą odpowiedź uzyskaną pod wpływem wismodegibu. Pierwotnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z BCC u których doszło pod wpływem terapii wismodegibem do zmniejszenia stopnia zaawansowania guza (downstaging). Downstaging został zdefiniowany zgodnie z sześciostopniową klasyfikacją chirurgiczną związaną z estetycznym i funkcjonalnym ryzykiem operacji.

Włączono 55 pacjentów z laBCC. Średni wiek pacjentów wynosił 73,1 lat. Przy włączeniu do badania u 4 chorych zabieg operacyjny był niemożliwy do przeprowadzenia, u 15 związany byłby z dużym ryzykiem funkcjonalnym, a u 36 operacja wiązałaby się z niewielkim ryzykiem funkcjonalnym lub dużym ryzykiem estetycznym. Średnia wielkość zmiany docelowej wynosiła 47,3 mm (SD = 27,2 mm). U 44 pacjentów przeprowadzono zabieg po leczeniu wismodegibem (80,0%, 95% CI [67 do 90]). Spośród tych 44 chorych, 27 miało całkowitą odpowiedź na terapię potwierdzoną biopsją. Główne działania niepożądane to: zaburzenia smaku, skurcze mięśni, łysienie, zmęczenie i utrata masy ciała (20% pacjentów w stopniu ciężkości  $\geq 3$ ).

Opracowała: dr med. Hanna Koseła-Paterczyk