

Novinky ESMO® 2020

Eugen Kubala

**Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice,
Praha**

V jakých oblastech přineslo ESMO® 2020 zajímavé výsledky?

- **Karcinom prsu.**
- **Renální karcinom.**
- **Melanom**
- **Karcinom prostaty**
- **Kolorektální karcinom**
- **Karcinom plic**

Karcinom prsu

• Léčba triple negativního karcinomu prsu:

- Miles DW, Gligorov J, André F, Primary results from **IMpassion131**, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC) ± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract LBA15)
- Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al, **IMpassion130**: Final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs. placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020 *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract LBA16)
- Bardia A, Tolaney S.M., Loirat D, et al. **ASCENT**: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs. treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19–21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract LBA17).

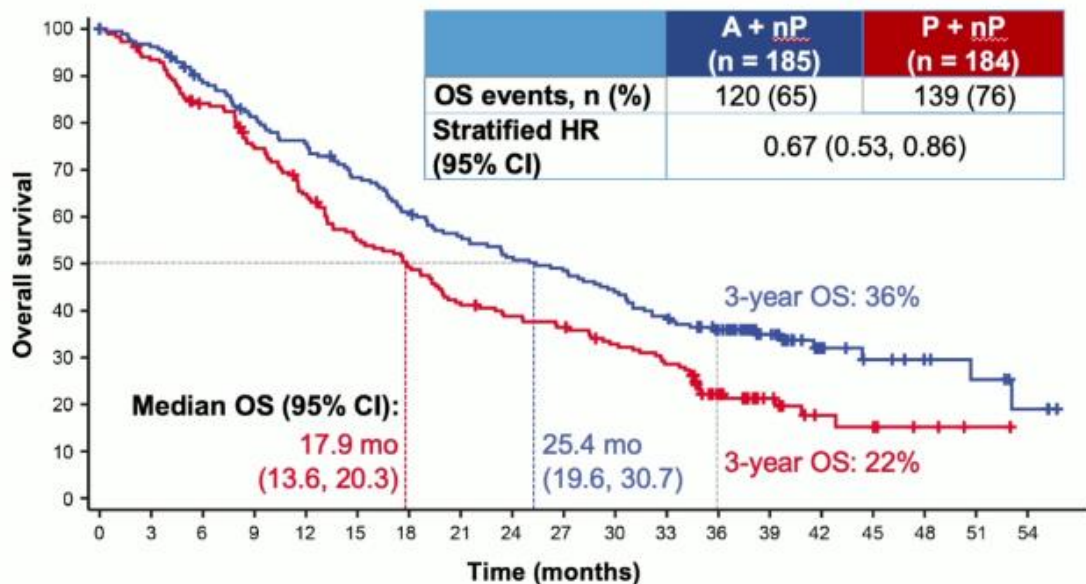
• Léčba HR pozitivního a HER negativního karcinomu prsu:

- Hamilton EP, Cortés J, Ozyilkan O, et al. Final overall survival analysis of abemaciclib monotherapy or in combination with tamoxifen in patients with HR+, HER2- metastatic breast cancer. [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract 273O).

Dvě studie v 1. linii PD-L1 + ABC, dva rozdílné výsledky

• IMpassion 130¹

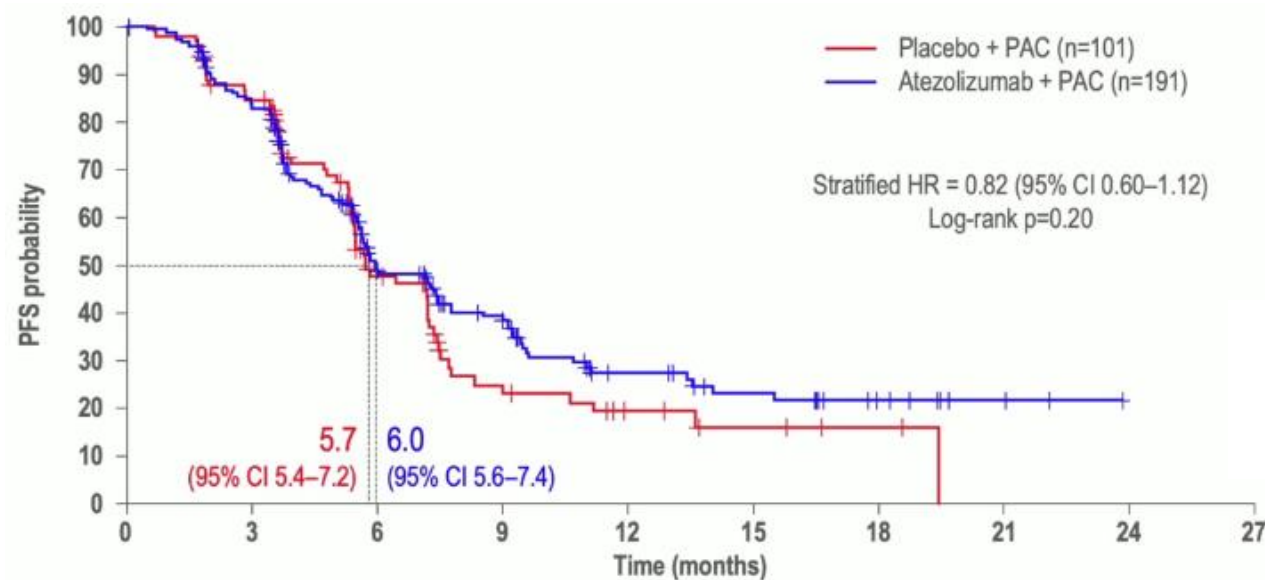
- Nab-paklitaxel + atezolizumab
- Výsledky v roce 2019 vedly k schválení FDA, EMA do léčby TNBC v 1. linii léčby
- Prezentovaná na ESMO® 2020, finální výsledky OS



Finální výsledek OS prokázal klinicky významný přínos v prodloužení OS o 7,5 měsíce.

• IMpassion 131²

- Paklitaxel + atezolizumab
- Primární výsledky PFS



Primární výsledek PFS a také OS neprokázal benefit přidání atezolizumabu k paklitaxelu.

1. Emens LA, [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020 *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract LBA100)
 2. Harbeck N, [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020 *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract LBA101)

Co způsobilo tyto odlišné výsledky?

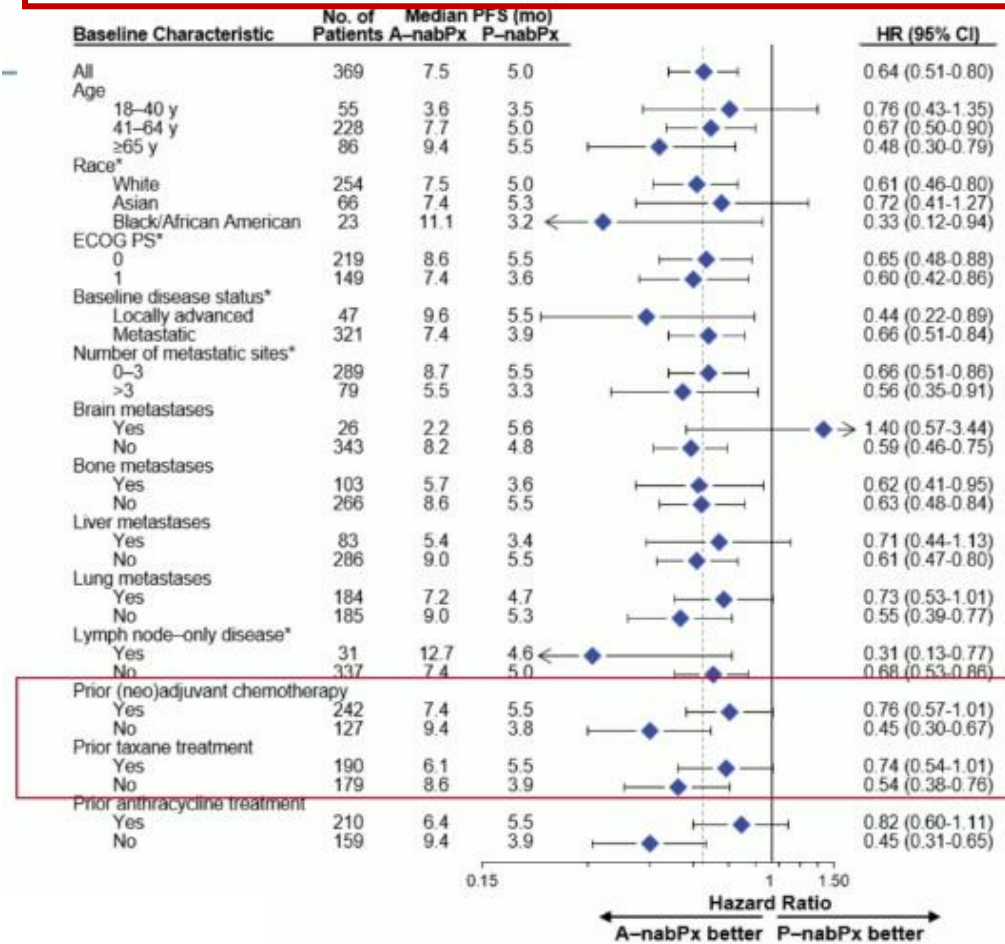
- **Populace pacientů?**

| PD-L1 pozitivní | IMpassion 130¹ | IMpassion 131² |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Počet pacientů | 369 | 292 |
| Minimální DFI | 12 měsíců | 12 měsíců |
| Základní chemoterapie | Nab-paklitaxel | Paklitaxel |
| > 3 místa metastatického postižení | 20 % | 15 % |
| Primární léčba u časného ca prsu | 51 % taxany | 52 % taxany |
| Bez předchozí léčby | 35 % | 29 % |
| Hladina PD-L1 | 41 % (SP142, IC ≥ 1 % | 45 % (SP142, IC ≥ 1 % |

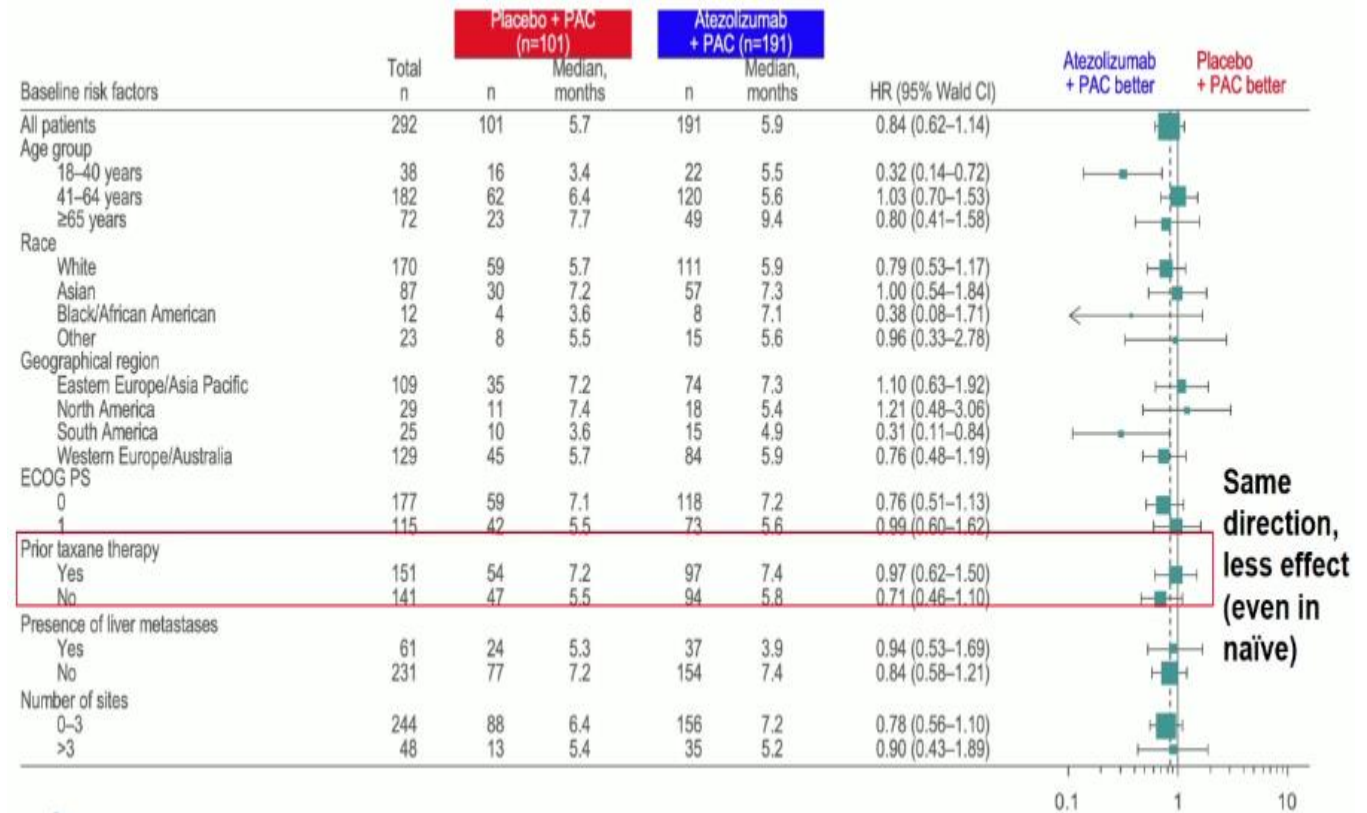
Co způsobilo tyto odlišné výsledky?

- Chemoterapie?

IMpassion 130¹



IMpassion 131²



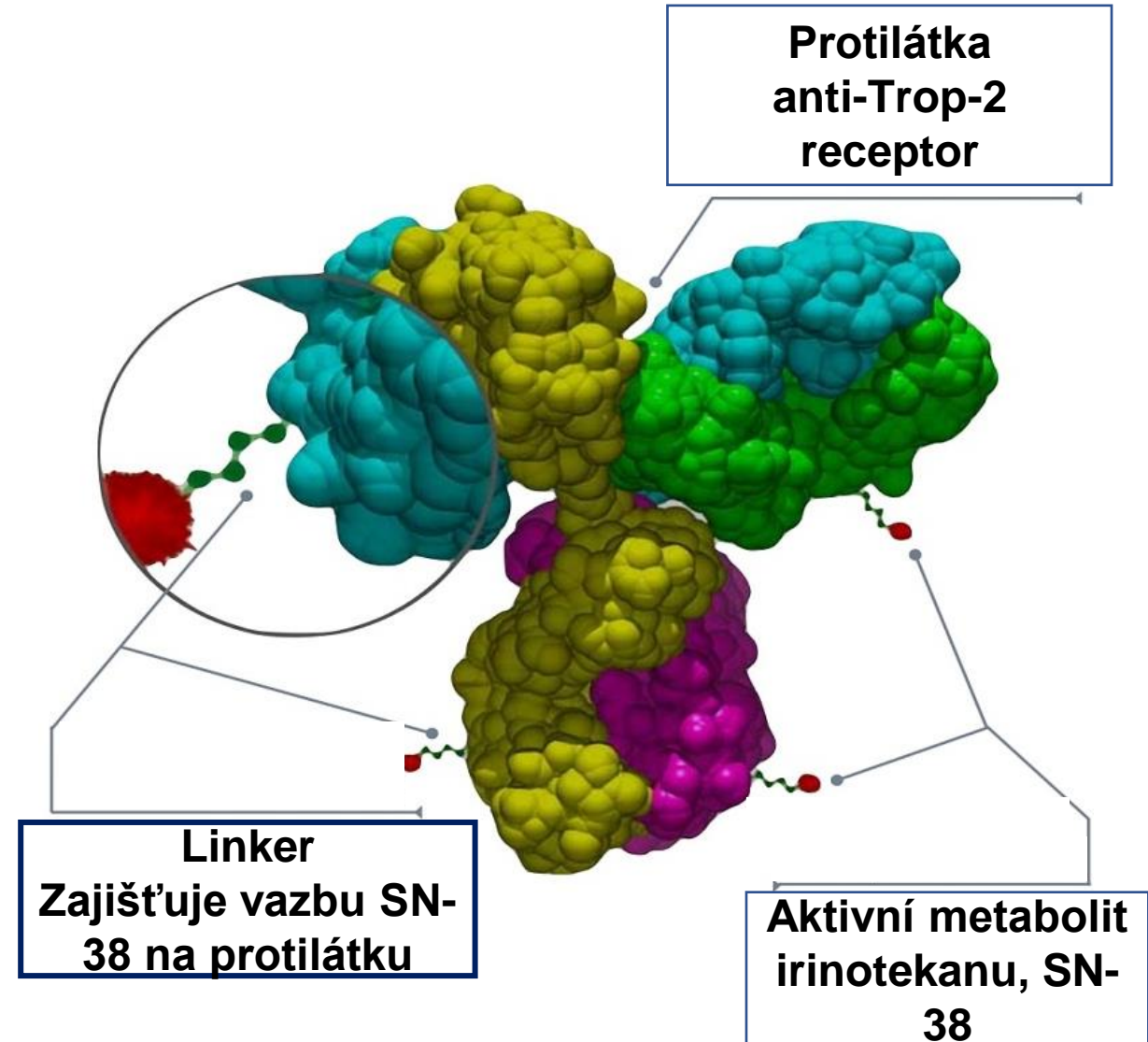
Lepší výsledky u chemonaivních pacientů a bez předchozí léčby taxany podobné u studií

Jak postupovat v 1. linii pokročilého TNBC?

- Podle dostupných výsledků IMpassion 130, IMpassion 131:
 - Základní léčbou zůstává kombinace nab-paklitaxel + atezolizumab.
 - Přidání atezolizumabu k paklitaxelu nepřineslo zlepšení PFS a OS. Příčinu se zatím nepodařilo odhalit.
 - Imunoterapie je základním kamenem této léčby. Pembrolizumab + nab-paklitaxel potvrzen i dalšími studii (KEYNOTE 355).
 - Taxany by měly být v kombinaci s imunoterapií upřednostňovány před deriváty platiny a gemzarem, (výsledky studie IMpassion 131).

Co je sacituzumab govitekan (SG)?

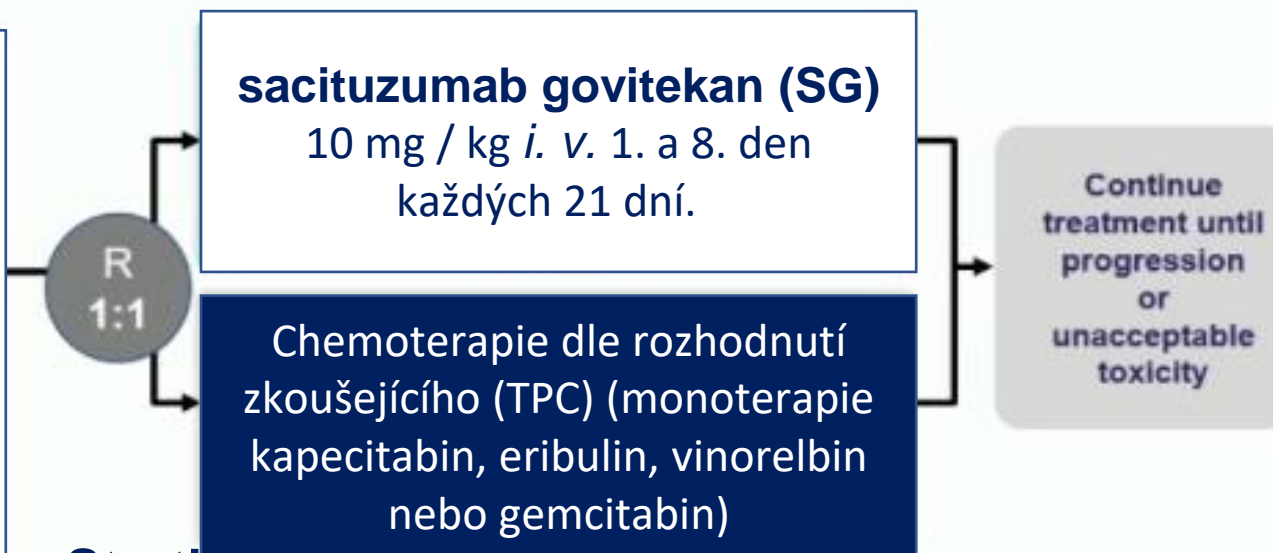
- Trop-2 receptor se vyskytuje na všech podtypech karcinomu prsu a je spojen se špatnou prognózou.
- SG je první konjugát svého druhu složený z protilátky anti-Trop-2, na kterou je navázaný aktivní metabolit irinotekanu – SN-38.
- Pomocí jedinečného hydrolyzovatelného linkeru je umožněno intracelulární uvolňování SN-38 do nádorové buňky a do mikroprostředí nádoru.



Design studie ASCENT

TNBC
Pacientky relabující na
nejméně na dvou liniích
terapie (obsahující taxany)
Počet zařazených
pacientek
529

NCT02574455

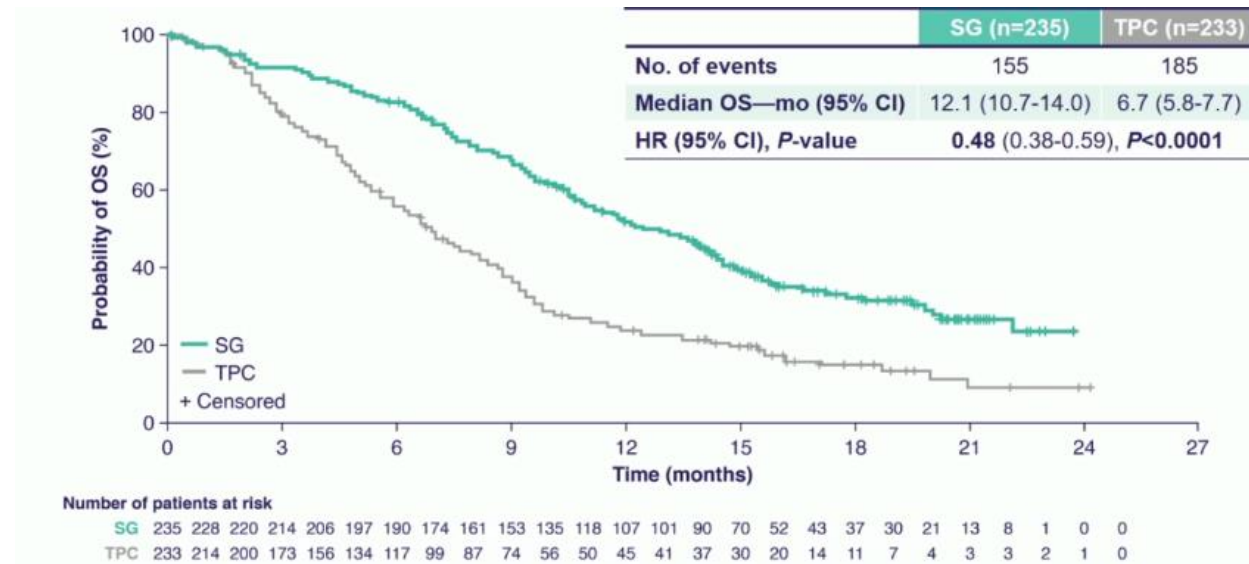
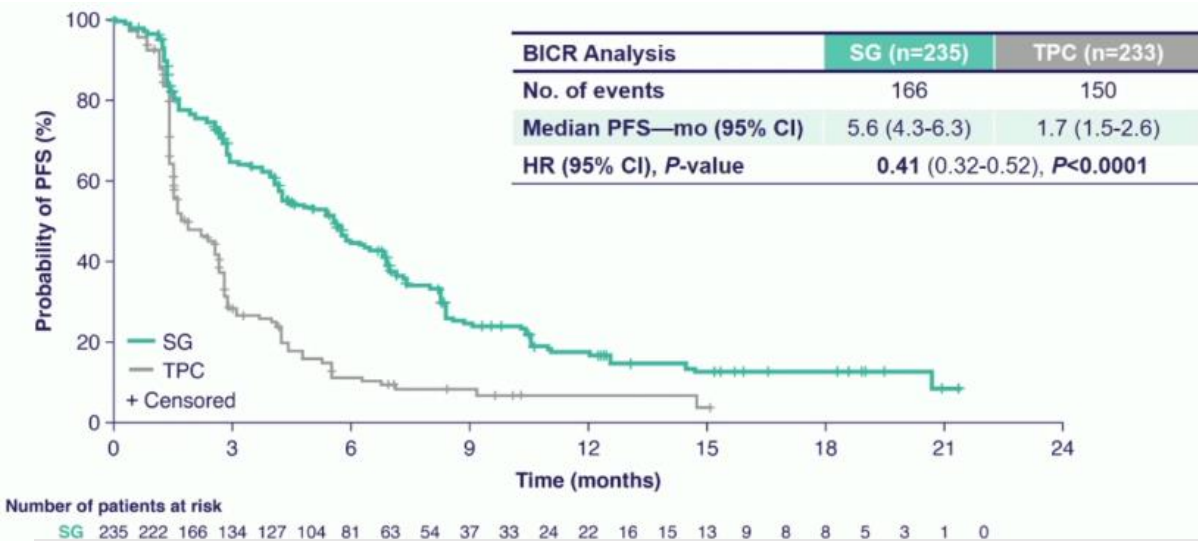


Stratifikace:

- Počet předchozích linií léčby 2–3 vs. více jak 3
- Geografické rozdělení Severní Amerika vs. Evropa
- Přítomnost nebo absence mozkových metastáz

Cíle studie:
Primární:
PFS
Sekundární:
**OS, ORR,
DOR, TTR,
bezpečnost**

Výsledky studie ASCENT: PFS, OS



Sacituzumab govitekan ve srovnání s TPC významně zlepšil:

- Medián PFS (5,6 vs. 1,7 m; HR, 0,41; p < 0,0001)
- Medián OS (12,1 vs. 6,7 m; HR, 0,48; p < 0,0001)
- Celkový počet odpovědí SG 35 % u pacientek vs. 5 % pacientek s TPC (p < 0,0001).
- Bezpečnost:
 - hematotoxicita, která dosahuje nežádoucích účinků stupně ≥ 3 související s léčbou u SG vs. TPC
 - neutropenie (51 % vs. 33 %), febrilní neutropenie (6 % vs. 2 %)
 - anémie (8 % vs. 5 %)
 - průjem (10,5 % vs. < 1 %)
 - Nebyla zaznamenána neuropatie stupně > 3 nebo intersticiální plicní onemocnění a žádná pacientka nezemřela v souvislosti s léčbou SG

Sacituzumab govitekan dle výsledků studie ASCENT je považován za

Studie nextMONARCH

Co dokáže inhibitor cyklin-depedentních kináz abemaciclib

- Design studie

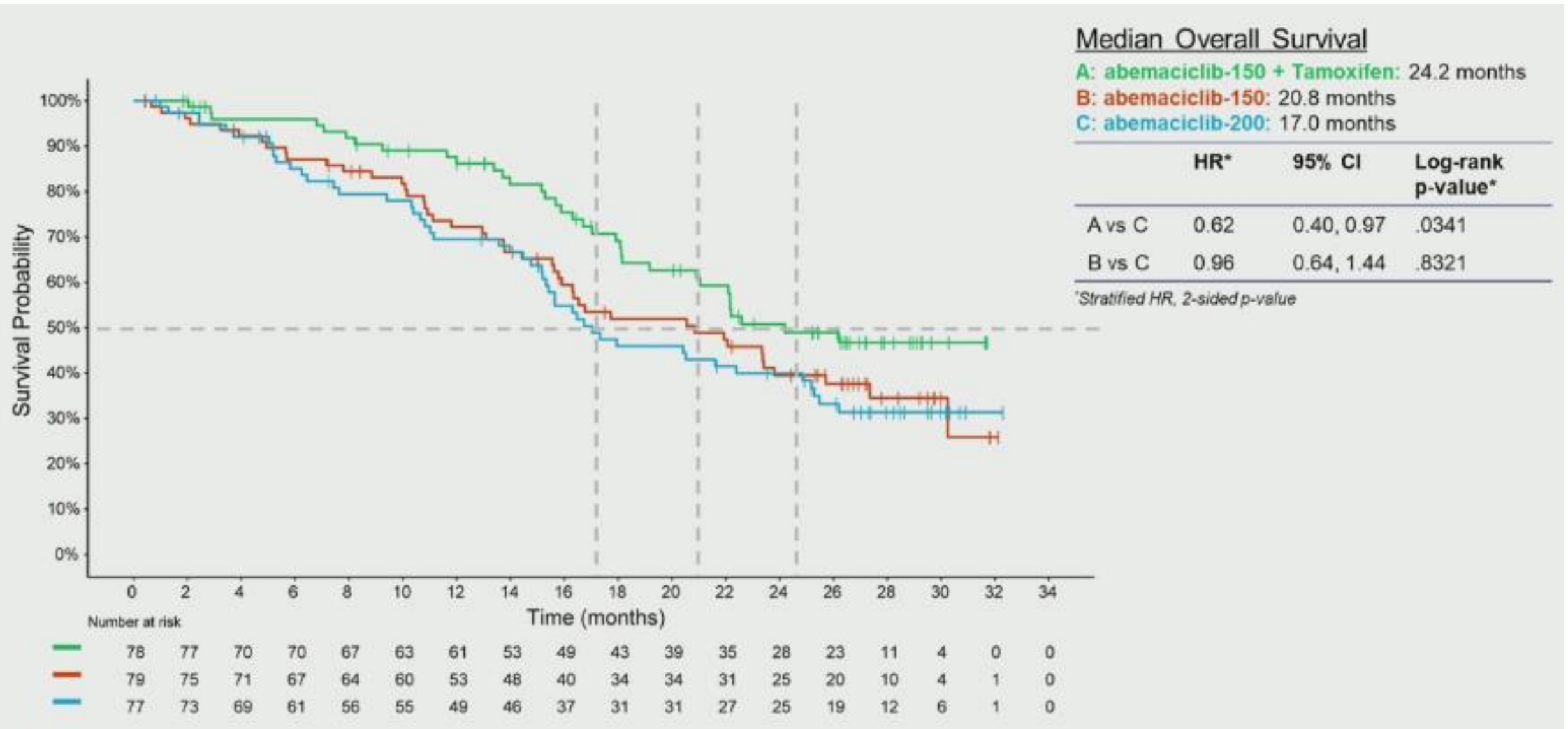
234 pacientů

Stratifikace:

Jaterních metastázy ano/ne

Předchozí léčba amoxifenem ano/ne

Výsledky studie nextMONARCH: Celkové přežití OS



Závěry studie nextMONARCH

- Medián OS se nejvíce zlepšil u pacientek léčených kombinací abemaciklibu a tamoxifenu. V rameni abemaciklibu plus tamoxifenu dosáhl medián OS 24,2 měsíce ve srovnání s 17,0 měsíce monoterapie abemaciklibem v dávce 200 mg s profylakticky podávaným loperamidem (HR 0,620, 95% CI 0,397–0,969; $p = 0,034$).
- Dávka abemaciklibu v dávce 2x denně 150 mg vykázala delší medián OS než dávka 200 mg látky v čase 20,8 měsíce oproti 17,0 měsíce (HR 0,96; 95% CI 0,64–1,44; $p = 0,8321$).
- Aktualizovaný medián přežití bez progresse (PFS) byl stanoven na 9,07 měsíce v rameni kombinované léčby ve srovnání s 7,43 měsíce u dávky 200 mg abemaciklibu (HR 0,81; 95% CI 0,56–1,16; $p = 0,2493$).
 - Medián PFS byl 7,2 měsíce při dávce 150 mg oproti 7,43 měsíce při dávce 200 mg (HR 1,06; 95% CI 0,74–1,53; $p = 0,7400$).
 - Rozdíl mediánů PFS, i když numericky delší, v rameni s kombinovanou léčbou nebyl stanoven jako statisticky významný.
- Studie jasně prokázala vysokou účinnost léčby abemaciklibem + tamoxifenem u silně předléčených pacientek s velmi nízkou toxicitou, jejímž dokladem je výskyt obávaného nežádoucího účinku průjmu stupně 3 pouze u 9 % pacientek.

RCC

- **Léčba metastatického RCC:**

- Choueiri TK, Powles Burotto TM, et al. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract 6960).

Desing studie CheckMate 9ER

Počet pacientů 651

Vstupní kritéria:

- Pokročilý metastazující renální karcinom.
- Přítomnost světlobuněčného RCC.
- Všechny rizikové skupiny RCC

Stratifikace:

- Podle IMDC rizikových skupin
- Exprese PD-L1
- Podle regionů

Nivolumab 240 mg 1x za 2 týdny
Kabozantinib 40 mg p. o. 2x denně

Sunitinib 50 mg p. o. 2x denně
Režim 4 + 2 týdny

Do
progrese
nebo
nezvladatelné
toxicity

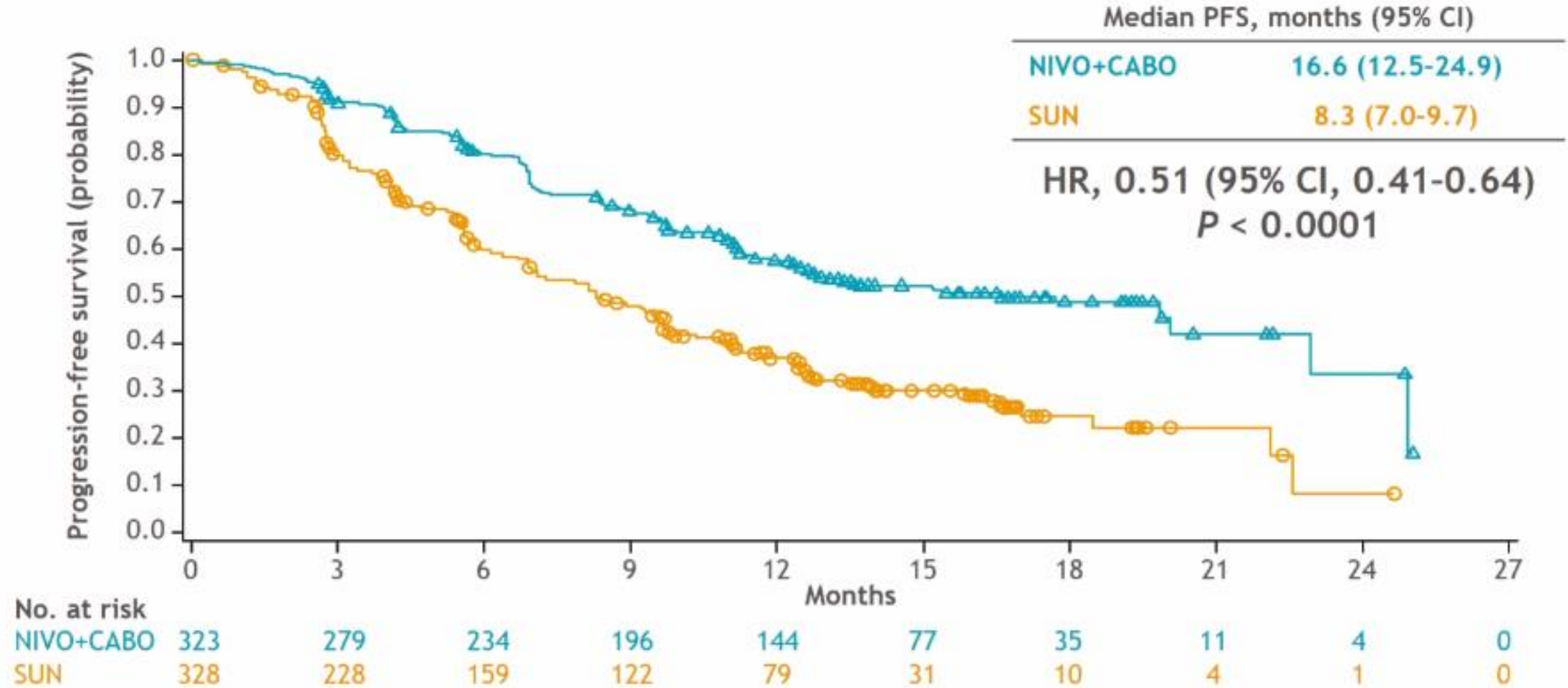
Medián sledování 18,1 měsíce

Cíle studie:

primární cíl: PFS

Sekundární cíle: OS, celkový počet odpovědí
ORR, bezpečnost

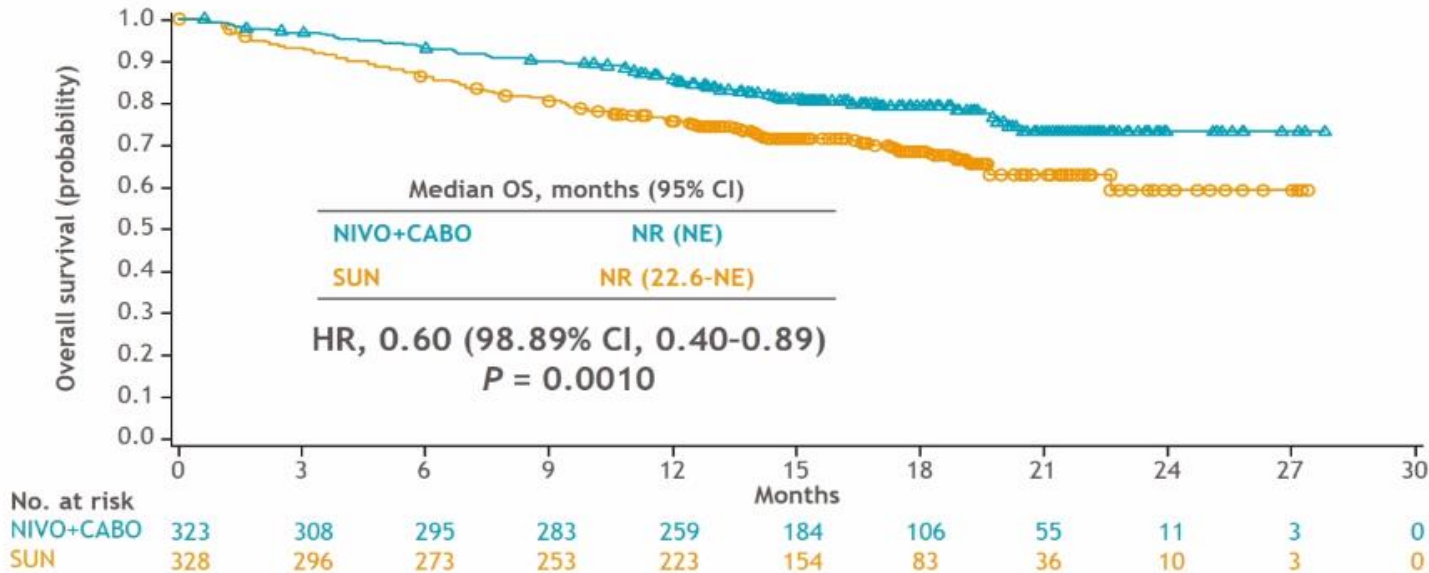
Studie CheckMate 9ER: Primární cíl: doba bez progresse – PFS



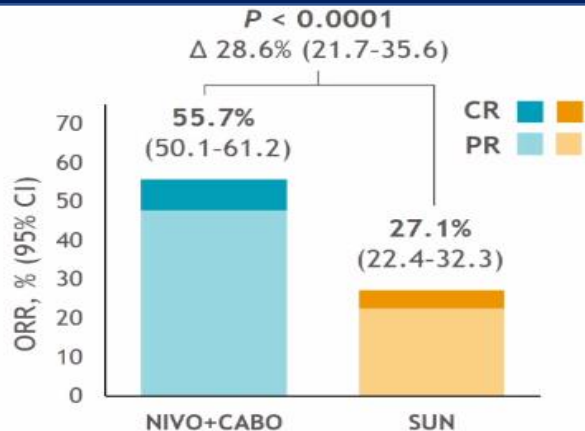
Studie CheckMate 9ER:

Sekundární cíle: celkové přežití OS a celkový počet odpovědí ORR

Celkové přežití OS



Celkový počet odpovědí: ORR



| Outcome, % | NIVO+CABO (n = 323) | SUN (n = 328) |
|---|---------------------|-----------------|
| Complete response | 8.0 | 4.6 |
| Partial response | 47.7 | 22.6 |
| Stable disease | 32.2 | 42.1 |
| Progressive disease | 5.6 | 13.7 |
| Not evaluable/not assessed ^a | 6.5 | 17.1 |
| Median time to response (range), months ^b | 2.8 (1.0-19.4) | 4.2 (1.7-12.3) |
| Median duration of response (95% CI), months ^b | 20.2 (17.3-NE) | 11.5 (8.3-18.4) |

Závěry studie CheckMate 9ER:

Kombinace NIVO + CABO nezávisle na stratifikačních kritériích:

- Snížila riziko relapsu nebo úmrtí o 41 %
- Snížila riziko úmrtí o 49 %.
- Zvýšila počet celkových odpovědí o 29 %
- Medián trvání odpovědi dosáhl u kombinace nivolumab + kabozantinib 20,2 měsíce oproti 11,5 měsíce u sunitinibu.
- **Výsledek studie potvrdil, že kombinace NIVO + CABO je vhodnou kombinací pro 1. linii.**

Jak vybrat správnou léčbu pro správného pacienta u mRCC v 1. linii?

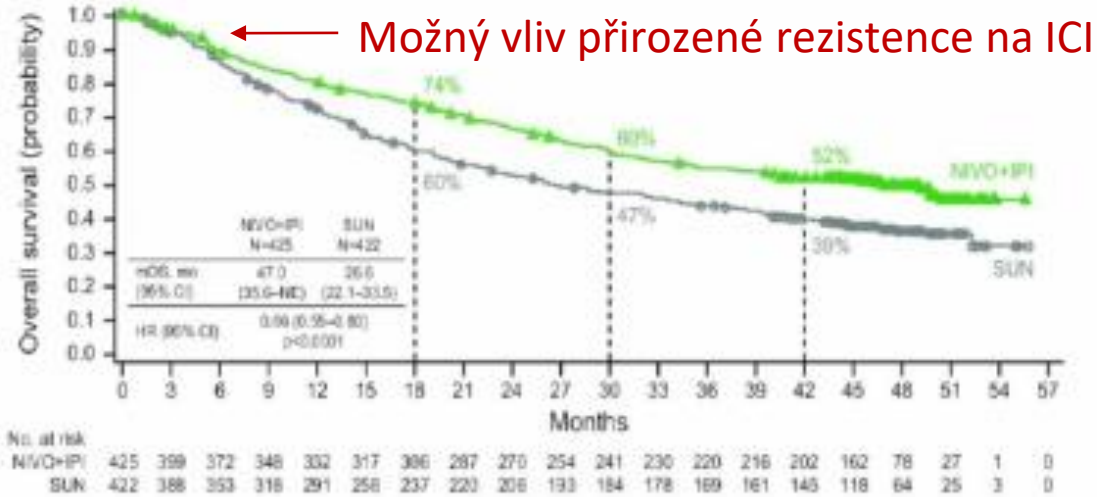
| | CheckMate-9ER ¹ | | Keynote-426 ² | | CheckMate-214 ³ | |
|--------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| | Cabo + Nivo (n=323) | Sunitinib (n=328) | Pembro + Axi (n=432) | Sunitinib (n=429) | Ipi + Nivo (n=550) | Sunitinib (n=546) |
| Median PFS, months | 16.6 | 8.3 | 17.1 | 11.1 | 12.4 | 12.3 |
| ITT | HR=0.51 (0.41-0.64) P=0.0001 | | HR=0.69 (0.57-0.83) P=0.00005 | | HR=0.98 (0.79-1.23) P=0.85 | |
| Median OS, months | NR | NR | NR | NR | NR | 32.9 |
| ITT | HR=0.60 (0.40-0.89) P=0.001 | | HR=0.59 (0.45-0.78) P=0.00010 | | HR=0.68 (0.49-0.95) P<0.001 | |
| Follow-up, months | | | | | | |
| Minimum | 10.6 | | 11 | | 17.5 | |
| Median | 18.1 | | 16.6 | | 25.2 | |

| | Keynote-426 ¹ | CheckMate-9ER ² | CheckMate-214 ³ |
|------------------------------|---|--|---|
| | Pembro + Axi vs Sunitinib (n=432 vs 429) | Cabo + Nivo vs Sunitinib (n=323 vs 328) | Nivo + Ipi vs Sunitinib (n=550 vs 546) |
| Primary end-point(s) | OS and PFS in the ITT population | PFS | Hierarchical: first OS, then ORR, then PFS |
| Age, median (range), years | 62 vs 61 | 62 vs 61 | 62 vs 62 |
| IMDC risk category, % | | | |
| Favorable | 32 vs 31 | 22.9 vs 22.3 | 23 vs 23 |
| Intermediate | 55 vs 57 | 58.5 vs 56.7 | 61 vs 61 |
| Poor | 13 vs 12 | 18.6 vs 20.7 | 17 vs 16 |
| PD-L1 ≥1, % | 60 vs 62 | 25.1 vs 24.7 | 23 vs 25 |
| Most common sites of mets, % | | | |
| Lung | 72 vs 72 | 73.7 vs 75.9 | 69 vs 68 |
| Lymph node | 46 vs 46 | 40.2 vs 39.9 | 45 vs 49 |
| Bone | 24 vs 24 | 16.7 vs 15.2 | 20 vs 22 |
| Previous nephrectomy, % | 83 vs 84 | 68.7 vs 71.0 | 82 vs 80 |

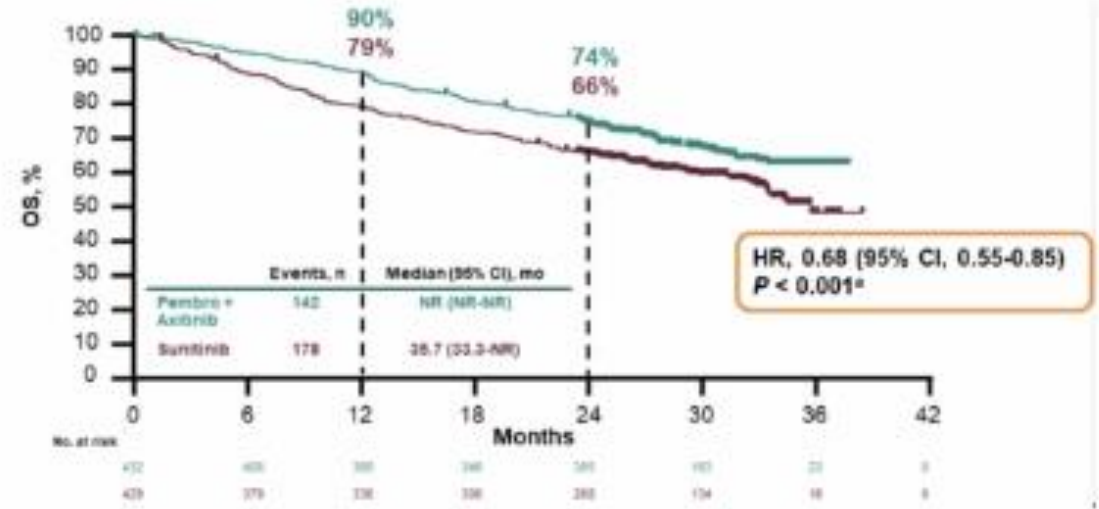
1. Motzer RJ, et al. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000891; 2. Plimack ER, et al. *ASCO* 2020:380:1116-27; 3. Choueiri TK, et al. *ESMO* 2020 (abs. 6960).

Jak vybrat správnou léčbu pro správného pacienta u mRCC v 1. linii?

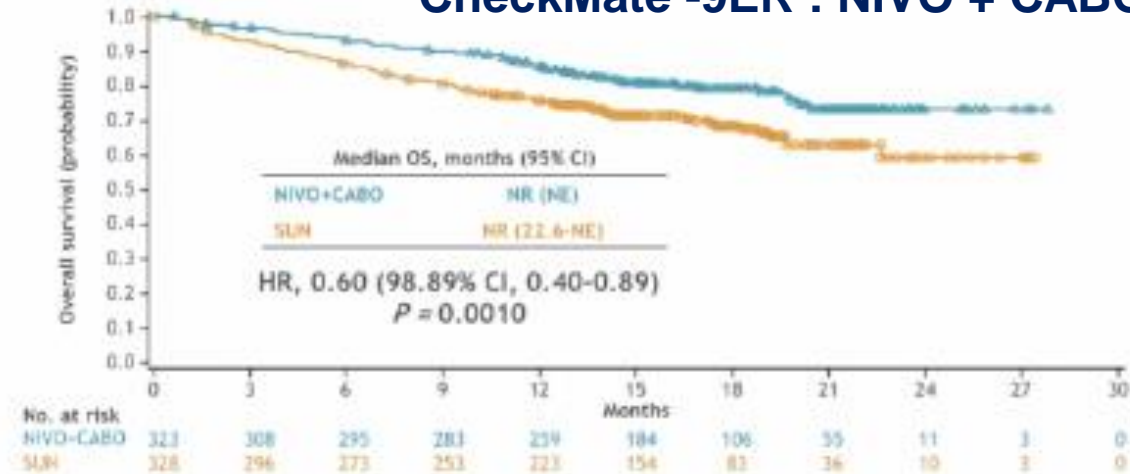
CheckMate 214 IPI + NIVO



KEYNOTE 426



CheckMate 9ER : NIVO + CABO



**Co říkají výsledky tří studií:
CheckMate 214, KEYNOTE 426 a
CheckMate 9ER?**

1. Kombinační léčba je lepší než monoterapie.
2. Kombinace imunoterapie IPI + NIVO – přes impozantní výsledky sledování 42 měsíců – ve srovnání s kombinací NIVO + CABO je tato lepší.
3. Podobné výsledky má kombinace pembrolizumab + axatinib.

Melanom

- **Adjuvantní léčba lokálně pokročilého melanomu:**
 - Weber J, Del Vecchio M, Mandala M, et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) vs. ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 4-y recurrence-free and overall survival (OS) results from CheckMate 238. [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract 10760)
 - Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: Final results regarding distant metastasis-free survival from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE 054 double-blinded phase III trial. [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract LBA46)

Design studie CheckMate 238

Melanom vysoce rizikových stadií III B–C, IV:
Po kompletní resekci
ECOG PS 0–1
Žádná předchozí léčba

Stratifikace:

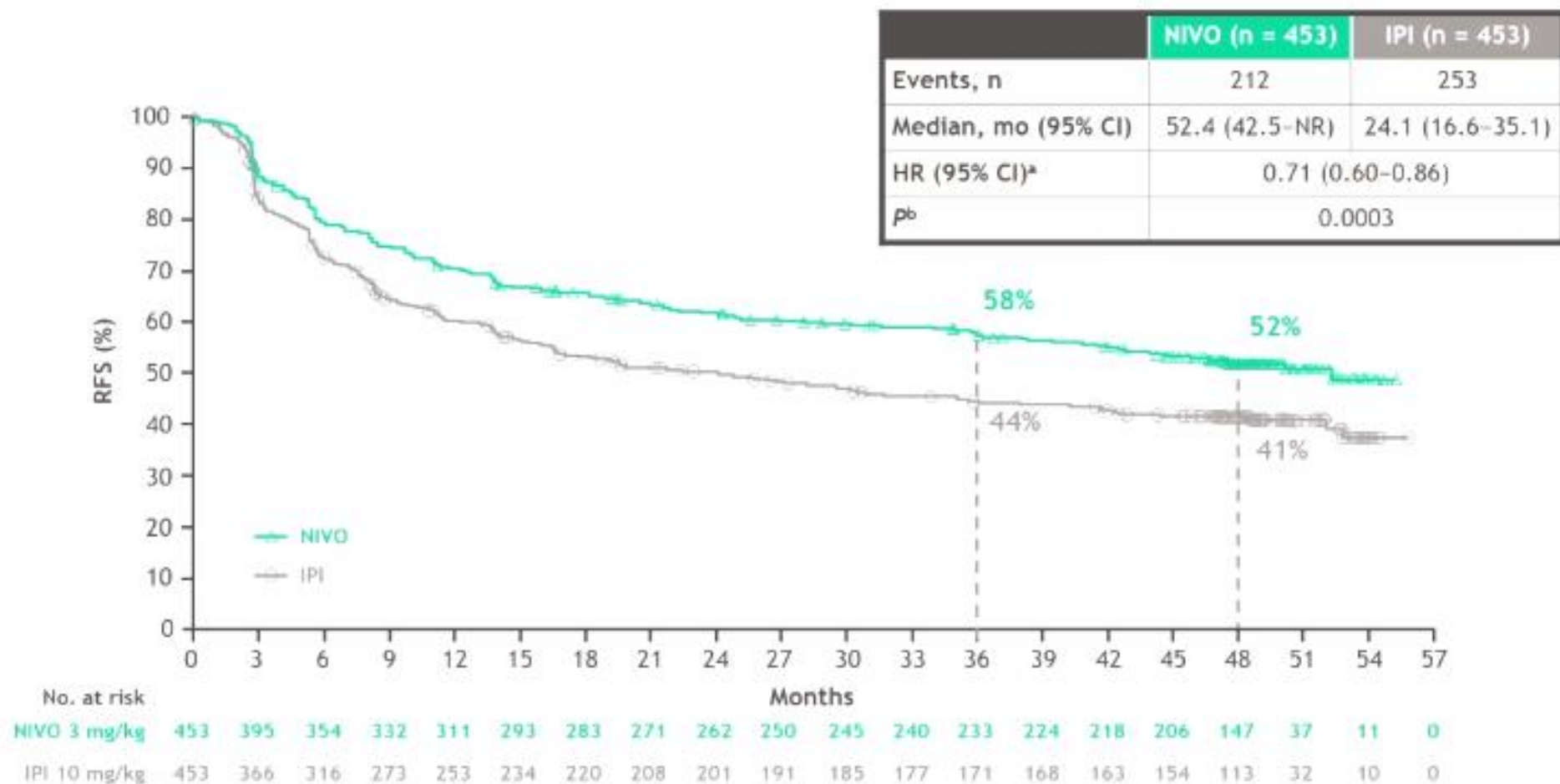
- Podle stadií:
 1. Stadium III B–C vs. IV
 2. Stadia M1a vs. M1b vs. M1c
- Podle exprese PD-L1

**Nivolumab 3 mg/kg *i. v.*
1x za 2 týdny**
+
**+ Ipilimumab placebo *i. v.*
14x 1x za 3 týdny a dále od
24. týdne 1x za 12 týdnů**

***i. v.*
1x za 2 týdny**
+
**Ipilimumab 10 mg /kg *i. v.*
4x 1x za 3 týdny
a dále od 24. týdne 1x za
12 týdnů**

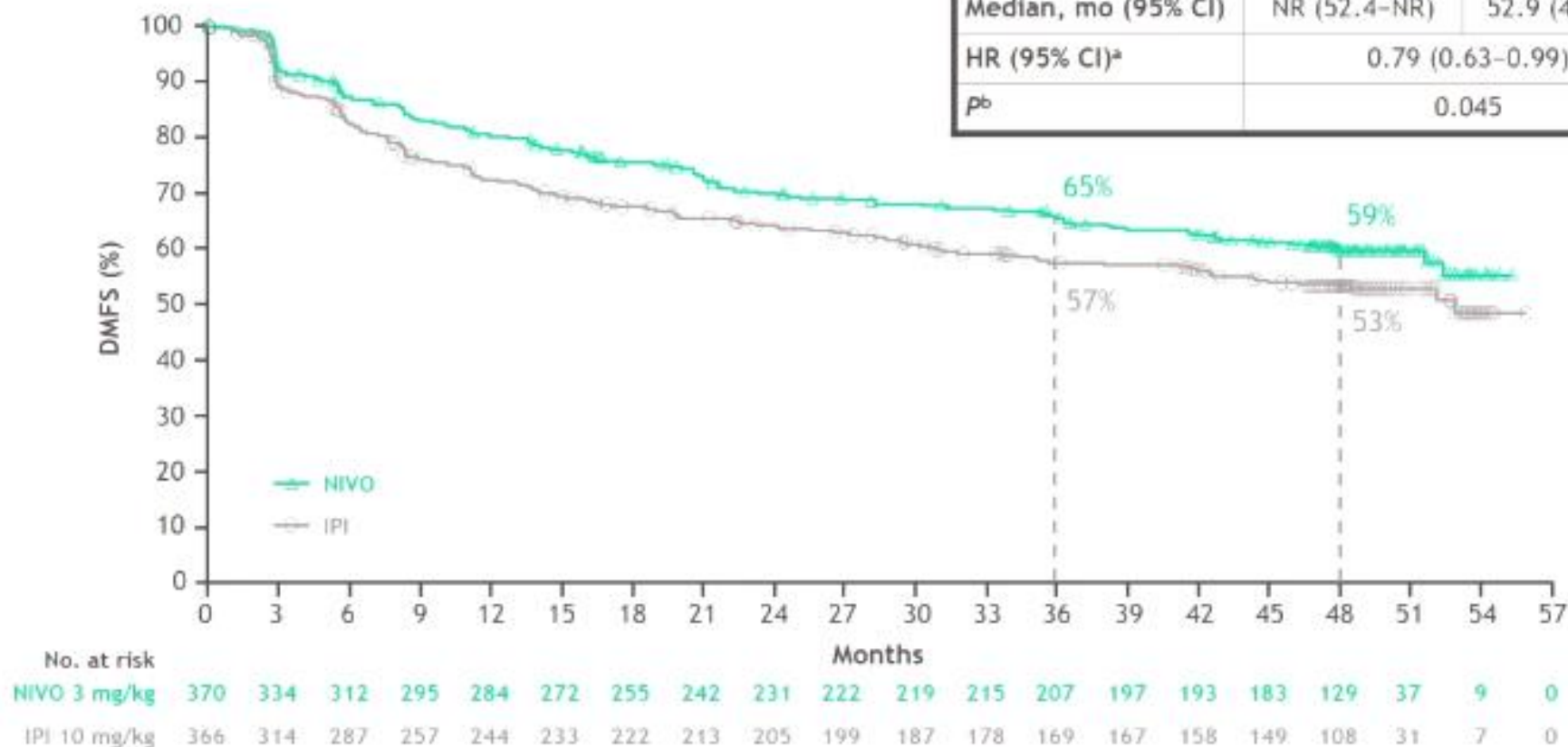
Délka léčby:
minimálně 12
měsíců
Délka sledování:
minimálně 48
měsíců
Primární cíl: RFS
Sekundární cíle:
OS, bezpečnost
Výzkumný cíl:
DMFS

Výsledky studie CheckMate 238: RFS



Výsledky studie CheckMate 238: DMFS

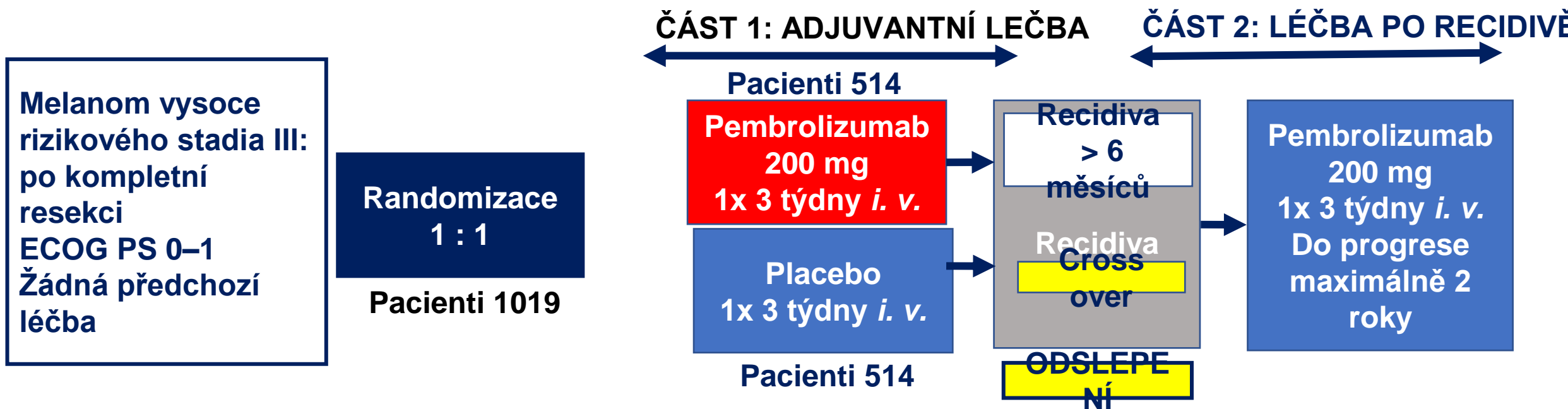
| | NIVO (n = 370) | IPI (n = 366) |
|--------------------------|------------------|----------------|
| Events, n | 142 | 160 |
| Median, mo (95% CI) | NR (52.4-NR) | 52.9 (42.4-NR) |
| HR (95% CI) ^a | 0.79 (0.63-0.99) | |
| <i>p</i> ^b | 0.045 | |



Závěry studie CheckMate 238

- Ve studii CheckMate 238 prokázal nivolumab po 48 měsících sledování lepší statisticky významné výsledky RFS a DMFS oproti ipilimumabu.
 - RFS 48 měsíců, 52 % pac. vs. 24,1 % pac. (HR 0,71; 95% CI 0,60–0,86; $p = 0,0003$).
 - RFS bylo stejné nezávisle na podskupinách podle přítomnosti BRAF mutace, stadií III a IV, výskytu tranzitorních metastáz bez postižení lymf. uzlin.
 - Medián DMFS NR vs. 52,9 měsíce (HR 0,79; 95% CI 0,63–0,99).
- Po 48 měsících byl zaznamenán nižší počet událostí OS ($n = 211$) a obě skupiny dosáhly stejného počtu pacientů, kteří přežili 48 měsíců,
78 % pacientů s nivolumabem a 77 % pacientů s ipilimumabem.
- Toxicita u nivolumabu a ipilimumabu byla obdobná jako v jiných studiích.

Design studie EORTC 1324-MG/KEYNOTE 054



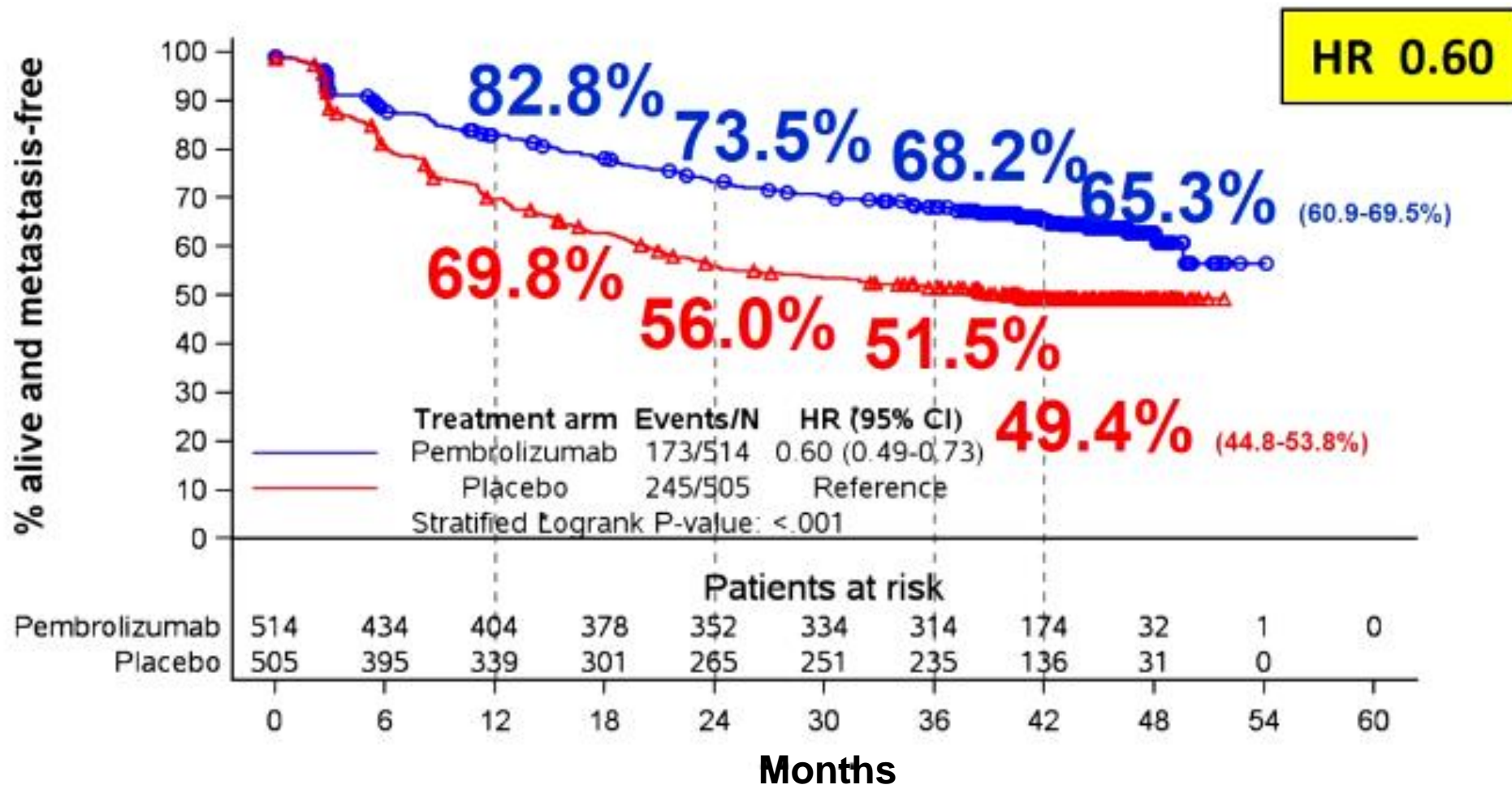
Stratifikace:

- AJCC 7 klasifikace: stadia IIIA (> 1mm metastázy) vs. st. IIIB (1–3 lymf. uzliny) vs. st. IIIC (≥ 4 lymf. uzliny)
- ~~Podle regionů Amerika, Evropa, Austrálie/N. Zéland a ostatní země.~~

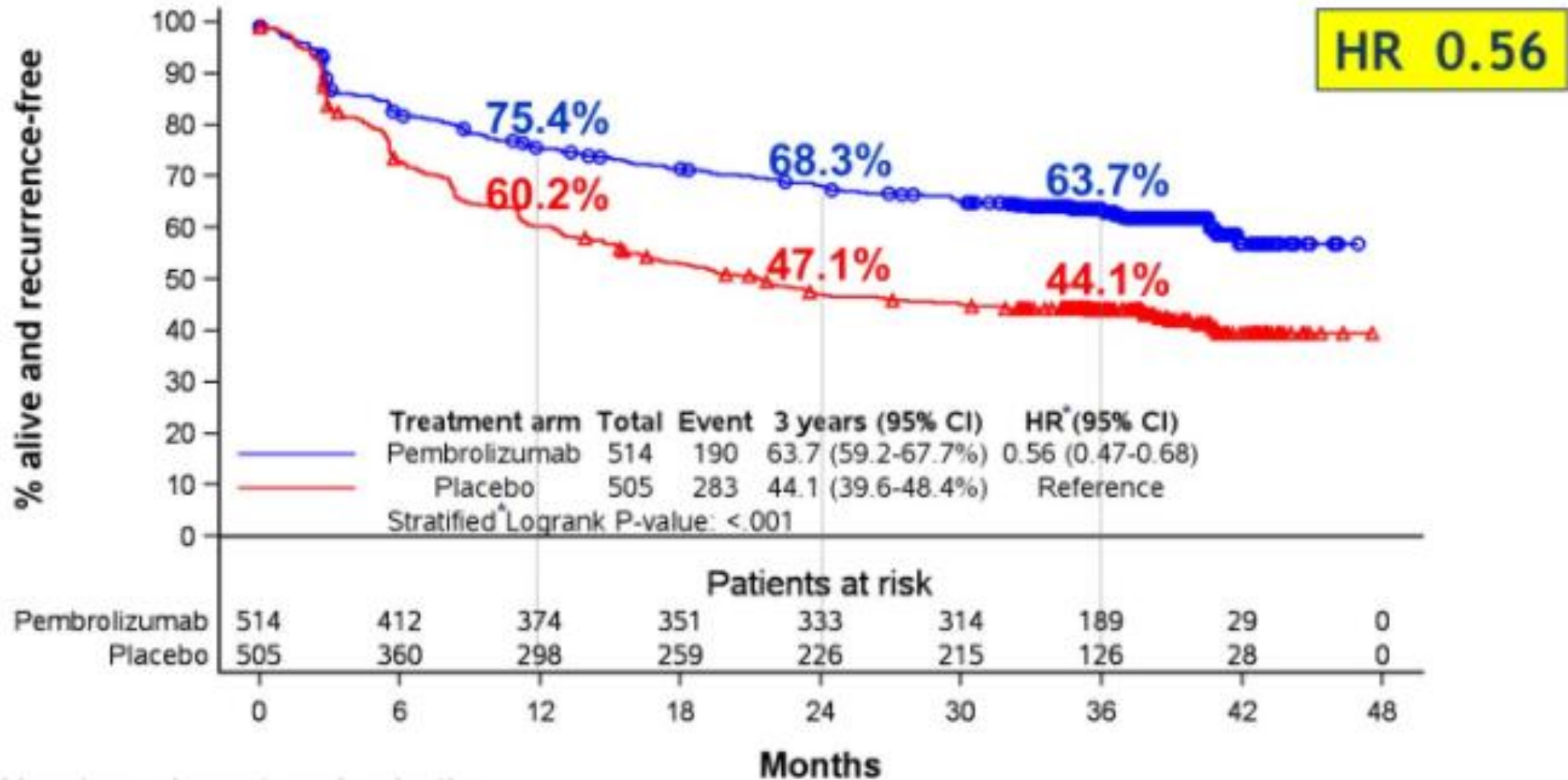
Cíle studie:

- Primární cíl: RFS (celá populace a podle PD-L1 exprese).
- Sekundární cíle: DMFS, OS, bezpečnost a kvalita života.

Výsledky studie EORTC 1324-MG/KEYNOTE 054: DMFS



Výsledky studie EORTC 1324-MG/KEYNOTE 054: RFS

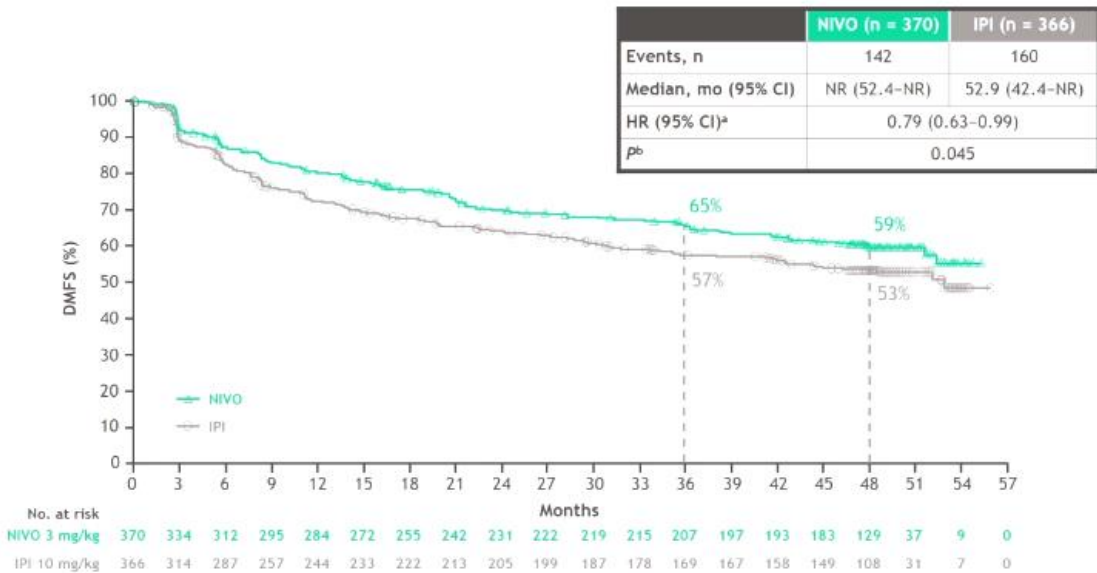
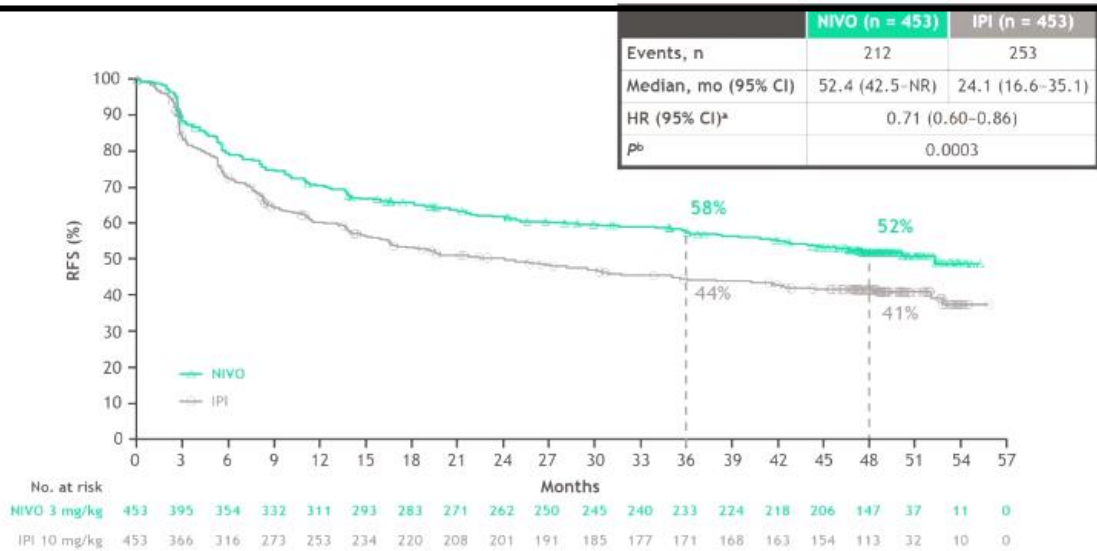


Závěry studie EORTC 1324-MG/KEYNOTE 054

- Pembrolizumab byl srovnáván s placebem ve dvojitě zaslepené studii fáze III EORTC 1325-MG/KEYNOTE 054.
- Analýza výsledku po 3,5letém sledování potvrdila:
- Pembrolizumab je vhodným lékem pro adjuvantní léčbu resekovaných, rizikových melanomů stadií IIIA, B, C.
- Oba primární cíle studie RFS DMFS byly potvrzeny v dlouhodobém sledování 3,5 roku.
- 3,5letého DMFS dosáhlo 65,3 % pacientů oproti 19,4 % pacientů léčených placebem (HR 0,60; 95% CI 0,49–0,73; $p < 0,0001$). Výsledek byl obdobný u pacientů s PDL-1 pozitivním nebo negativním nádorem.
- Stejný trend potvrdilo 3,5leté RFS u 63,7 % pacientů s pembrolizumabem vs. 44,1 % s placebem (HR 0,56; 95% CI 0,49–0,70).

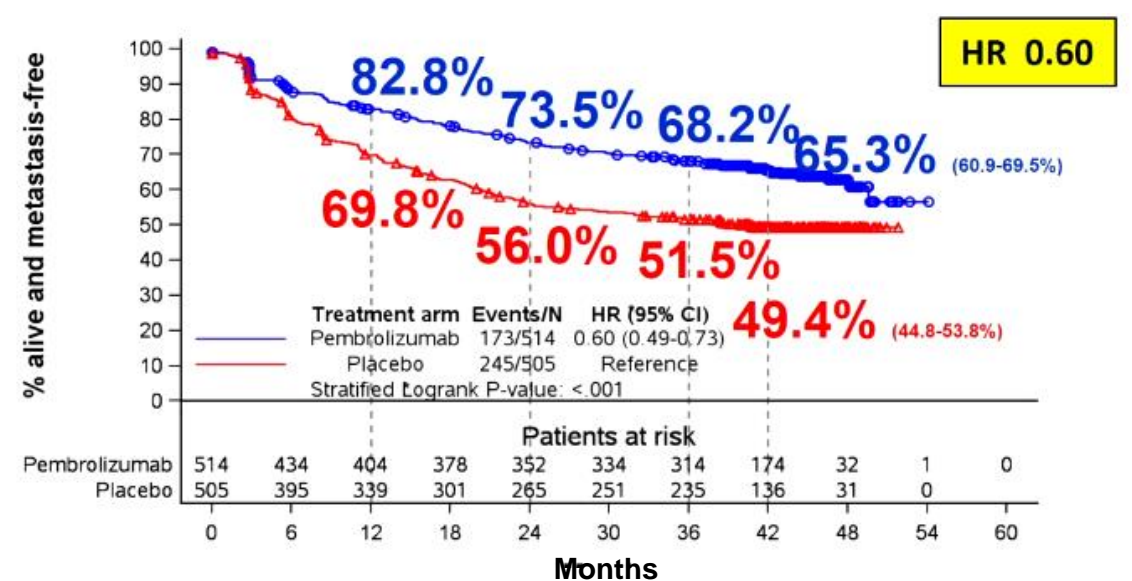
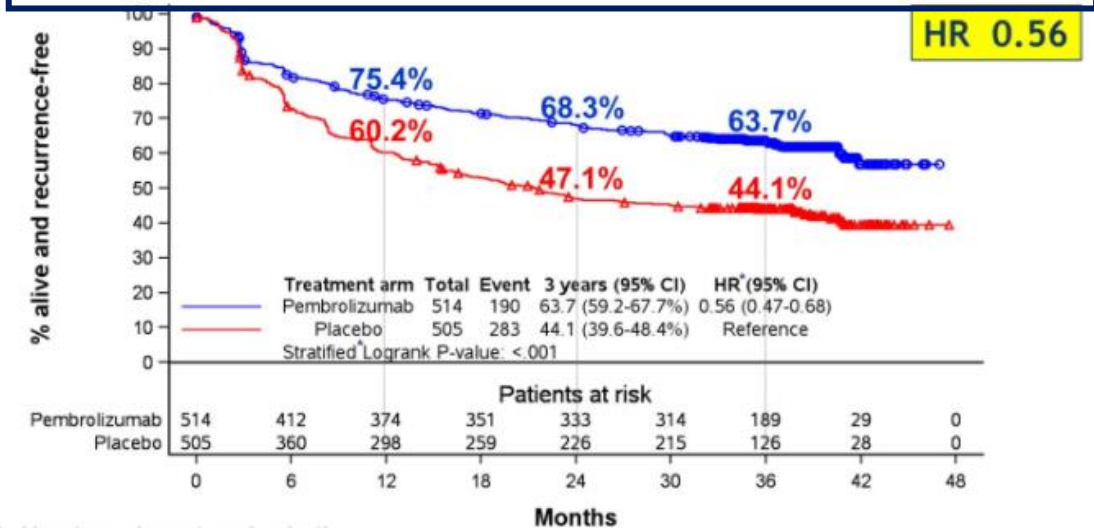
Porovnání výsledků studií EORTC 1324-MG/KEYNOTE 054 a CheckMate 238

CheckMate 238



Weber J, [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract 10760)

KEYNOTE 054

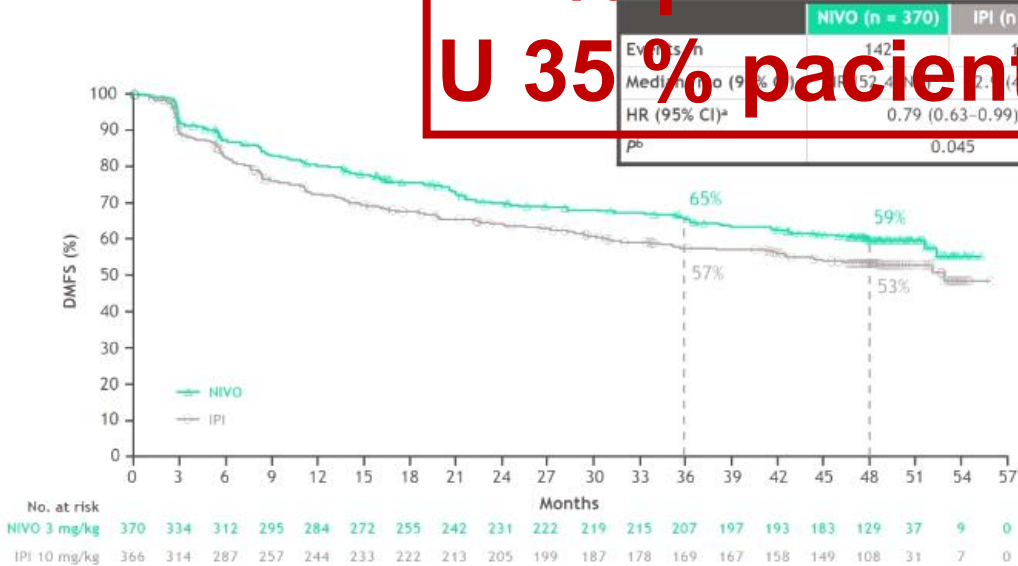
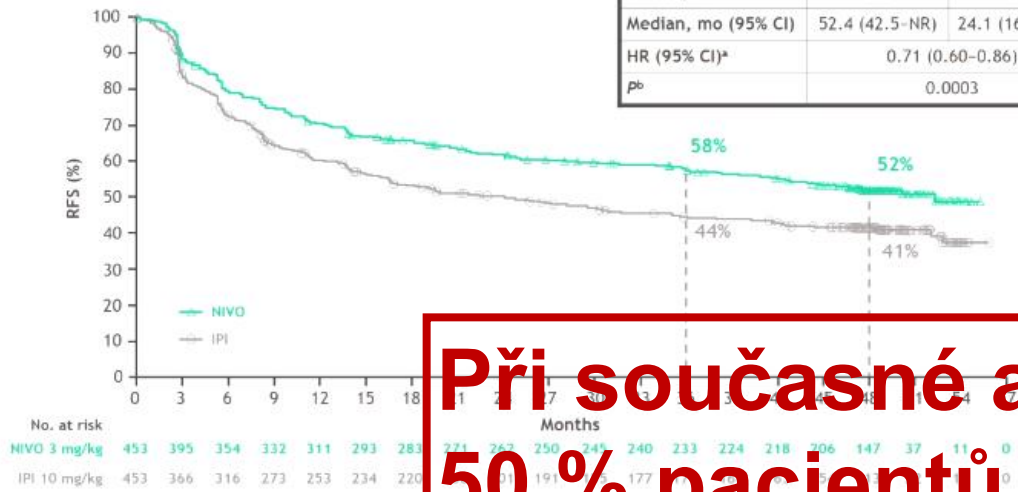


Eggermont AM, [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract LBA46)

Porovnání výsledků studií EORTC 1324-MG/KEYNOTE 054 a CheckMate 238

KEYNOTE 054

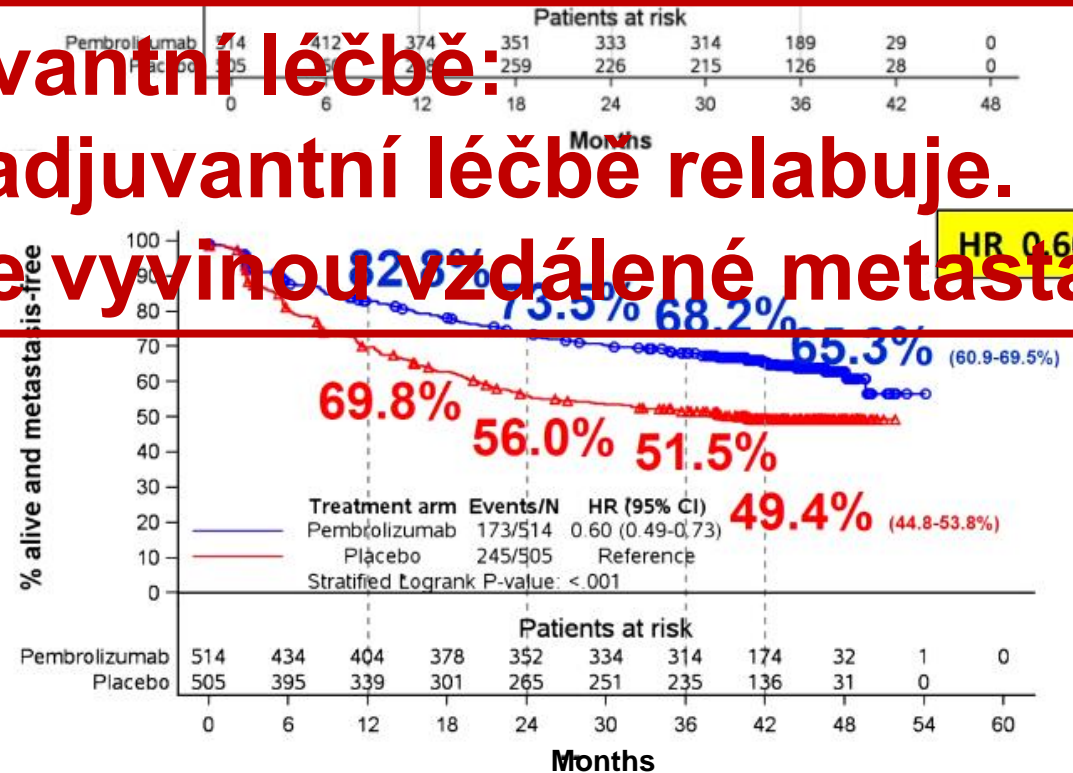
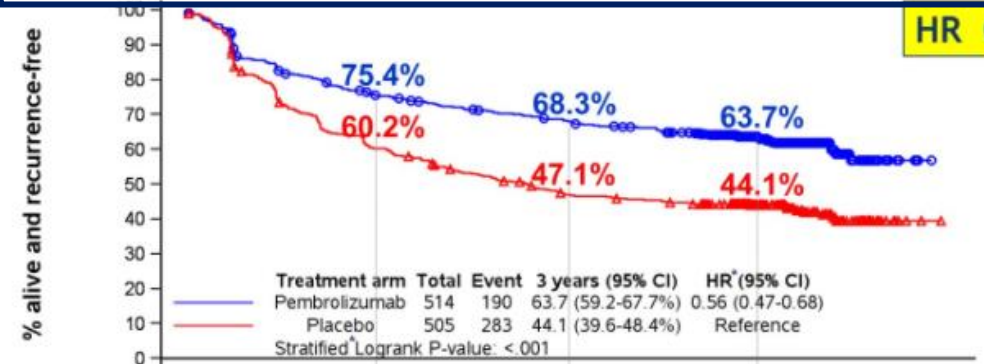
| | NIVO (n = 453) | IPI (n = 453) |
|---------------------|------------------|------------------|
| Events, n | 212 | 253 |
| Median, mo (95% CI) | 52.4 (42.5-NR) | 24.1 (16.6-35.1) |
| HR (95% CI)* | 0.71 (0.60-0.86) | |
| p ^b | | 0.0003 |



**Při současné adjuvantní léčbě:
50 % pacientů po adjuvantní léčbě relabuje.
U 35 % pacientů se vyvinou vzdálené metastázy.**

CheckMate 238

HR 0.56



Karcinom prostaty

- De Bono JS, S. Bracarda S, Sternberg CN, et al. IPATential 150: Phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs. placebo (pbo) plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract LBA4)

Design studie IPATential 150



Stratifikace:

- Stanovení ztráty PTEN vyšetřením IHC.
- Progrese pouze biochemická PSA.
- Přítomnost metastáz v játrech/plicích.
- Podle regionu.
- Předchozí podání docetaxelu.

Cíle studie:

Primární cíl: radiologicky stanovená doba bez progrese rPFS u populace se ztrátou PTEN stanovenou IHC metodou.

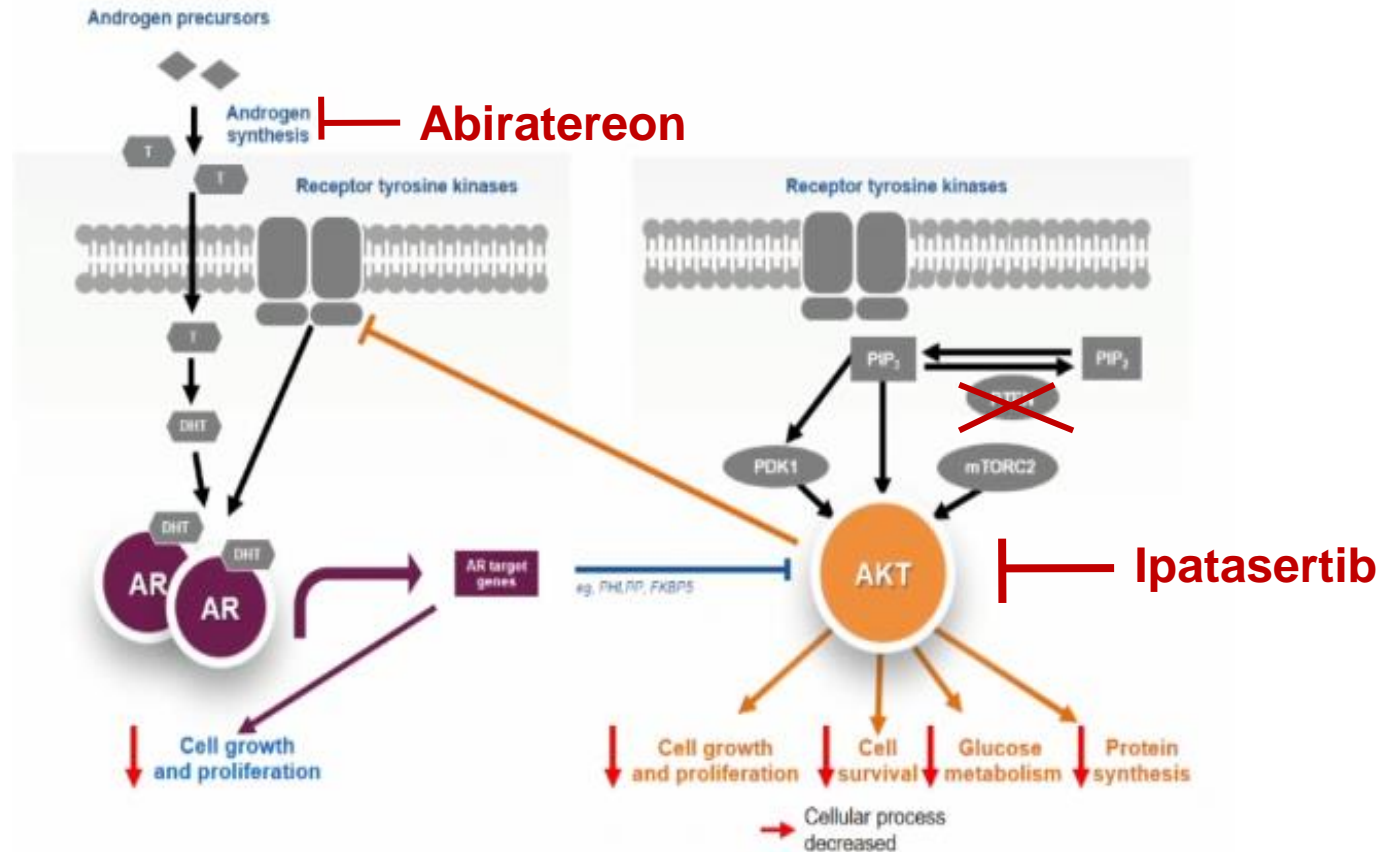
Sekundární cíle: OS, celkový počet odpovědí ORR, doba do progrese bolesti, doba do zahájení chemoterapie, radiologicky stanovená doba do progrese u populace se ztrátou PTEN podle metody NGS (Next Generation Sequencing).

Co je ipatasertib?

- Léčba kastračně rezistentního metastatického karcinomu prostaty (mCRPC) patří mezi vysoce riziková onemocnění vzhledem k jeho heterogenitě.
- U 40–50 % pacientů nacházíme ztrátu AKT fosfatázy PTEN a hyperaktivaci dráhy PI3K/AKT/mTOR. Zmíněná ztráta je spojena se špatnou odpovědí blokady androgenních receptorů a blokáda androgenních receptorů aktivuje dráhu PI3K/AKT a umožní přežití nádorových buněk.

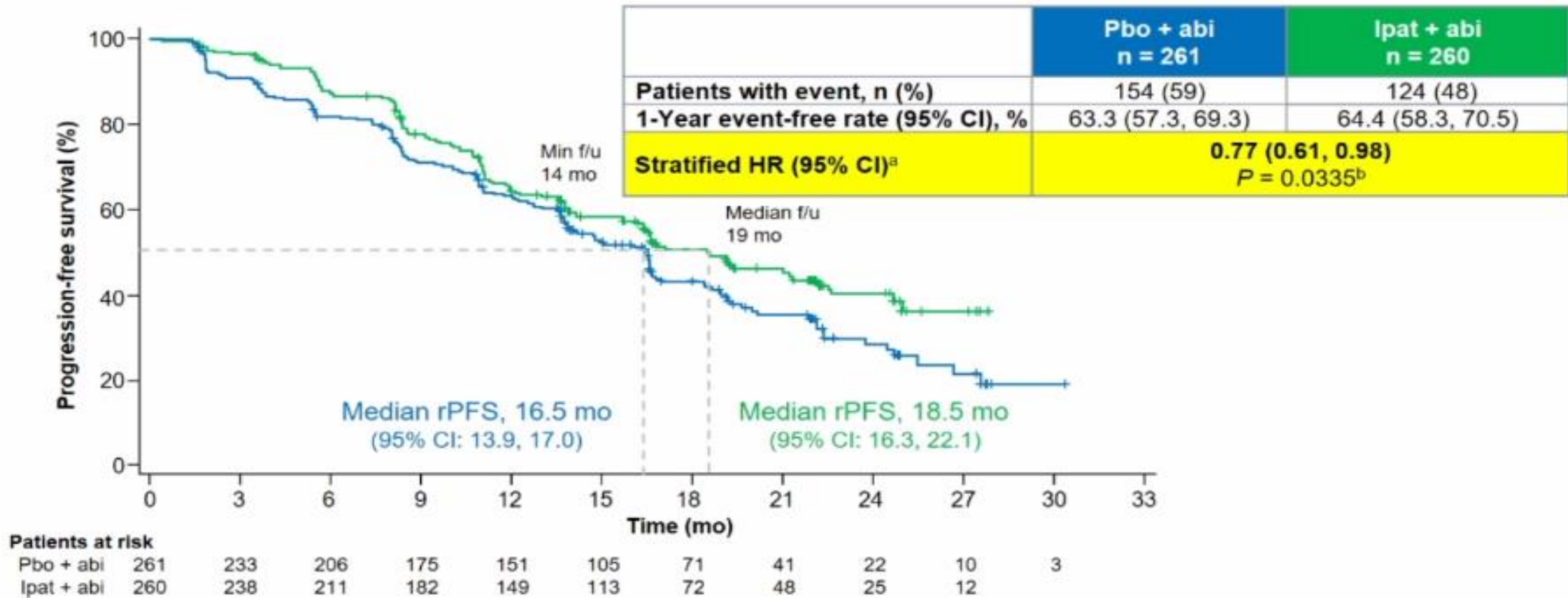
Ipatasertib je orální malá molekula, která blokuje všechny tři izoformy AKT vazbou na adenosintrifosfát (ATP) všech tří izoform AKT. Inhibuje tak aktivitu AKT serin-threoninkinázy, a tím vyřazuje patologickou dráhu PI3K/AKT/mTOR. Bylo prokázáno, že zlepšuje protinádorové účinky blokady AR u modelů rakovin prostaty.

1. Lin J, et al. *Clin Cancer Res.* 2013; 2. Nitulescu GM, et al. *Int J Oncol.* 2016; 3. Slomovitz BM, Coleman RL. *Clin Cancer Res.* 2012.



Primární cíl studie IPATential150: rPFS

(u populace ztráta PTEN stanovená IHC metodou)

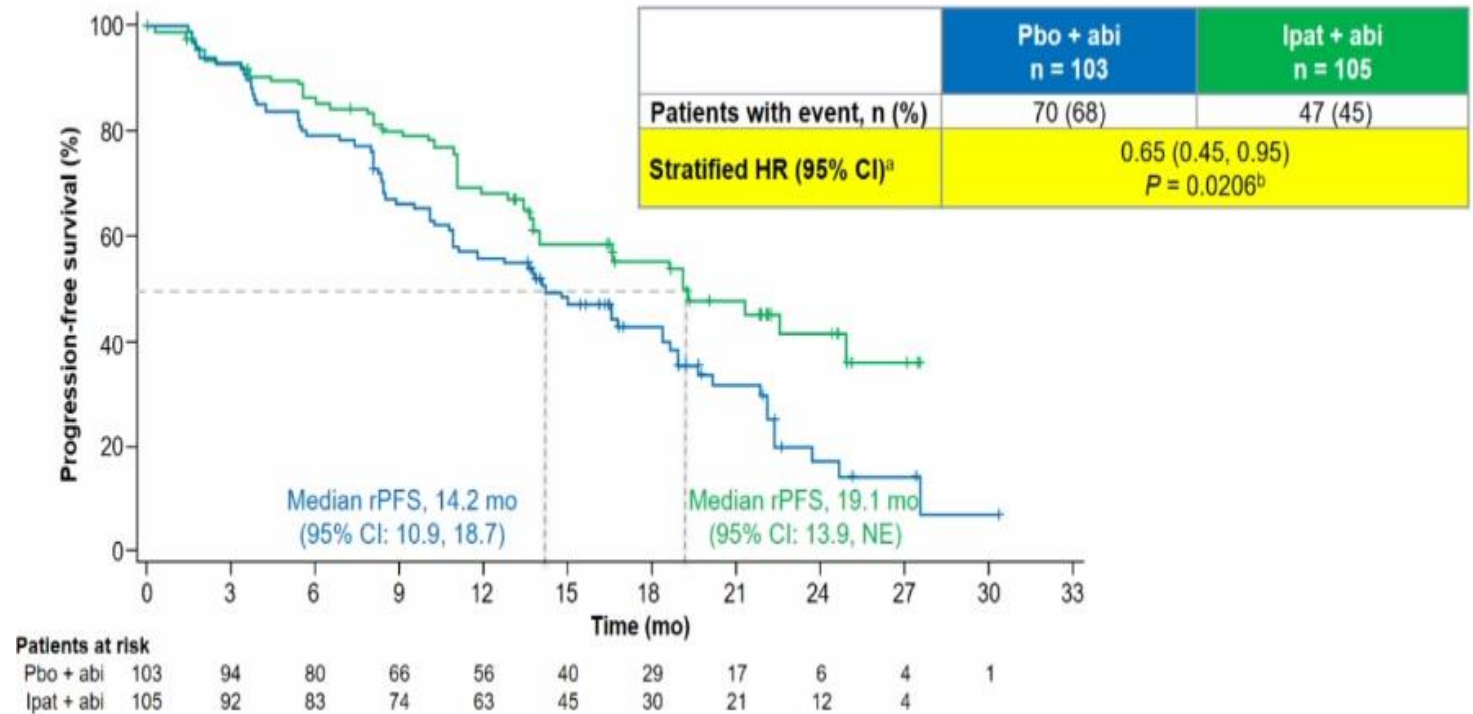
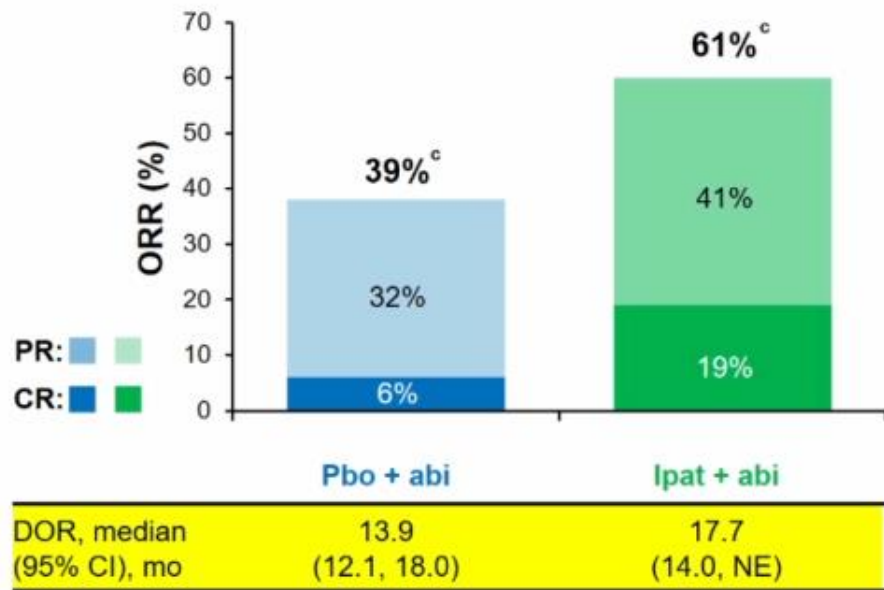


Výsledek rPFS byl jednoznačný u skupiny s potvrzenou ztrátou PTEN (IHC vyš. PTEN: ztráta PTEN u $\geq 50\%$ rá
 Medián rPFS dosáhl 18,5 měsíce u ipatasertibu + abirateronu vs. 16,5 měsíce u placeba (HR: 0,77; 95% CI: 0,61
 U celé populace pacientů rPFS 19,2 s ipatasertibem a 16,6 s placebem (HR: 0,84; 95% CI: 0,71–0,99; p = 0,0431)

Sekundární cíle IPATential 150: OS, rPFS (NGS)

Celkový počet odpovědí ORR (ztráta PTEN | HC)

rPFS u populace: ztráta PTEN stanovená NGS



Závěry studie IPATential 150

- Primární cíl – radiologická doba bez progresu (rPFS) – byl dosažen. Výsledek rPFS byl jednoznačný u skupiny s potvrzenou ztrátou PTEN (IHC vyš. PTEN: ztráta PTEN u $\geq 50\%$ nádorových buněk) a medián rPFS dosáhl 18,5 měsíce u kombinace ipatasertib + abirateron a 16,5 měsíce u kombinace s placebem (HR: 0,77; 95% CI: 0,61–0,98; p = 0,0335).
- U celé populace pacientů tento výsledek nebyl tak přesvědčivý– rPFS 19,2 s ipatasertibem a 16,6 s placebem (HR: 0,84; 95% CI: 0,71–0,99; p = 0,0431).
- Velmi pozitivní výsledek přineslo využití nového genetického testování NGS. Next Generation Sequencing je nová metoda pro sekvenování genomů. Léčba ipatasertibem u takto určené skupiny se ztrátou PTEN dosáhla mnohem lepších výsledků rPFS než skupina stanovená IHC metodou (HR 0,65; 95%CI 0,45–0,95; p=0,0206).
- Bezpečnostní profil byl v souladu se známými a potenciální riziky.
- Výsledky OS jsou zatím nezralé a vyžadují delší sledování.

Kolorektální karcinom

- Borg C, E. Rullier E, Marchal F, et al. Neoadjuvant mFOLFIRINOX and preoperative chemoradiation (CRT) versus preoperative CRT in patients with T3-4 rectal cancer: Surgical and quality of life results of PRODIGE 23 phase III trial. [ESMO® Virtual Congress 2020](#). September 19-21, 2020. *Annals of Oncology* 31, 2020 (suppl 4 abstract LBA21).

Design studie PRODIGE 23

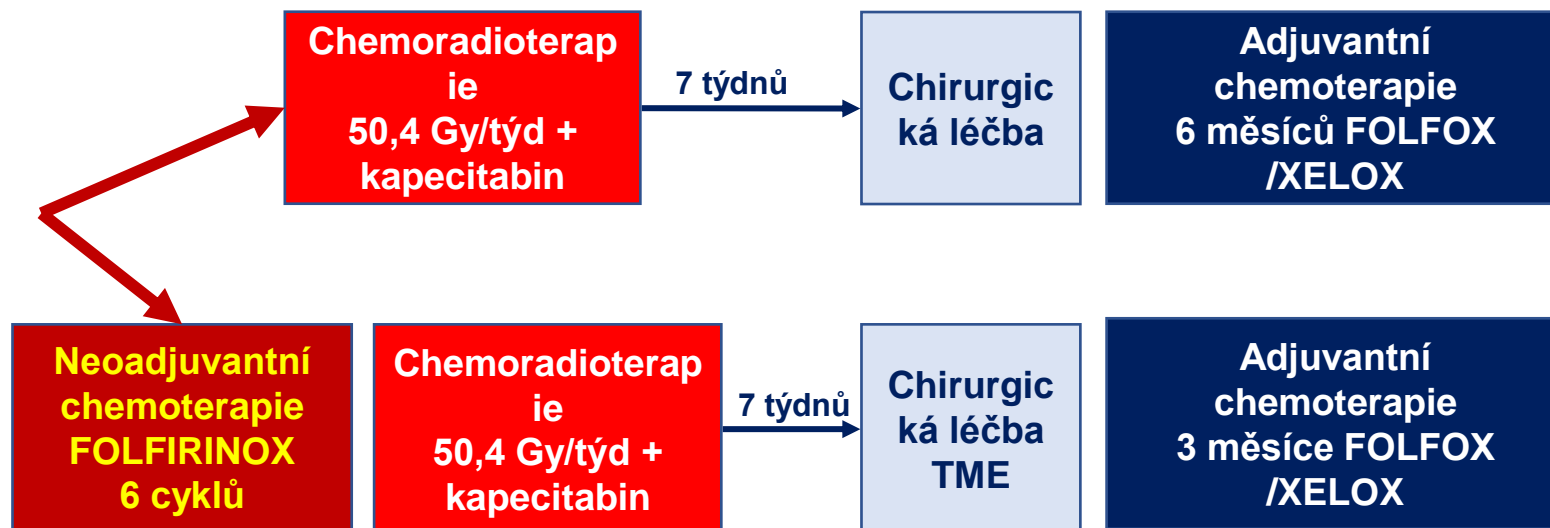
Vstupní kritéria:

Pacienti ve věku 18–75 let.
WHO PS 0–1.
Histologicky potvrzený adenokarcinom rekta:
< 15 cm od anu
stadia cT3 s rizikem lokální recidivy /cT4 (Stanoveno MR a endosonograficky u T3).
Normální hodnoty krevního obrazu a biochemie.
Podepsaný informovaný souhlas.

Stratifikace:

Podle center
cT3 vs. cT4, cNO vs. cN+,
extramurální šíření (≥ 5 mm vs. < 5 mm)
Lokalizace nádoru

Rameno A: CHEMORADIOTERAPIE



Rameno B: NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

Primární cí: DFS
Medián sledování 46,5 měsíce

Výsledky studie PRODIGE 23

| Patient disposition | Neoadjuvantní FOLFIRINO X | Chemoradioterapii |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------|
| | N (%) | N (%) |
| Randomized (ITT) | 231 | 230 |
| | Neoadjuvant chemotherapy | |
| Started mFolfinox | 226 | |
| Completed mFolfinox | 207 (91.6%) | |
| | chemoradiotherapy | |
| Chemoradiotherapy initiation | 227 (94.8%) | 219 (94.8%) |
| Cumulative dose ≥ 48 Gy | 98.2% | 98.7% |
| | surgery | |
| Underwent surgery | 218 (94.8%) | 213 (92.2%) |
| Pathological outcomes | | |
| ypN0 | 82.6% * | 67.4% |
| ypT0N0 | 27.8% * | 12.1% |
| Neoadjuvant Rectal score | 8.4 * | 15 |
| | Adjuvant chemotherapy | |
| started adjuvant chemotherapy | 162 (77.5%) | 158 (78.6%) |
| completed adjuvant chemotherapy | 130 (80.3%) | 119 (75.3%) |

| Patients disposition | Neoadjuvantní FOLFIRINO X | Chemoradioterapii |
|--|---------------------------|-------------------|
| | N (%) | N (%) |
| Randomized (ITT) | 231 | 230 |
| | Neoadjuvant chemotherapy | |
| Started mFolfinox | 226 | |
| Completed mFolfinox | 207 (91.6%) | |
| | chemoradiotherapy | |
| Chemoradiotherapy initiation | 227 (94.8%) | 219 (94.8%) |
| Cumulative dose ≥ 48 Gy | 98.2% | 98.7% |
| | surgery | |
| | 218 (94.8%) | 213 (92.2%) |
| | Adjuvant chemotherapy | |
| started adjuvant chemotherapy | 162 (77.5%) | 158 (78.6%) |
| completed adjuvant chemotherapy | 130 (80.3%) | 119 (75.3%) |
| | Clinical outcomes | |
| 3 year DFS | 75.7% * | 68.5% |
| 3 year metastasis free survival | 78.8% ** | 71.7% |

Navýšení počtu pCR (ypT0N0):

Neoadjuvance 27,5 % vs. chemoradioterapie 12,1 % (p < 0, HR 0,69 (0,49–0,097), p = 0,034.

3leté DFS: 75,7 % p. neoadjuvance vs. 68,5 % p. chemoradioterapie

3leté MFS: 78,8 % p. vs. 71,7 % p., HR 0,64 (0,44–0,93), p < 0,034

Závěry studie PRODIGE 23

- Studie splnila primární cíle a významně zvýšila počet pacientů, kteří dosáhli 3letou dobu bez progresu (DFS): 75,7 % pacientů v experimentálním rameni oproti 68,5 % pacientům se standardní léčbou, HR 0,69 (0,49–0,97), $p = 0,034$.
- Stejný výsledek byl dosažen u 3leté doby bez vzniku vzdálených metastáz (MFS): 78,8 % oproti 71,7, HR 0,64 (0,44–0,93), $p < 0,02$.
- Jednoznačným přínosem byl u sekundárních cílů především počet patologických kompletních remisí (pCR). Ve studii PRODIGE 23 došlo k výraznému navýšení počtu pCR (ypT0N0): 27,5 % v experimentálním rameni oproti 12,1 % u standardní léčby, $p < 0,001$.
- Ačkoliv bychom očekávali, že předoperační chemoterapie zhorší kvalitu života pacientů, zvýší pooperační komplikace, opak je pravdou.
- Neoadjuvantní léčba se stává standardní terapií u lokálně pokročilého karcinomu rekta.

Co přinesl ESMO® virtuální kongres 2020?

- Současný rozvoj onkologické léčby stále pokračuje a stává se trvalým ve všech oblastech.
- ESMO® 2020 přineslo další nové poznatky, a navázalo tak na skvělé výsledky prezentované na ASCO® 2020.
- Výsledky představené v tomto krátkém sdělení nemohou reflektovat všechny nové poznatky, které zazněly na letošním ESMO® 2020.

Děkuji za pozornost