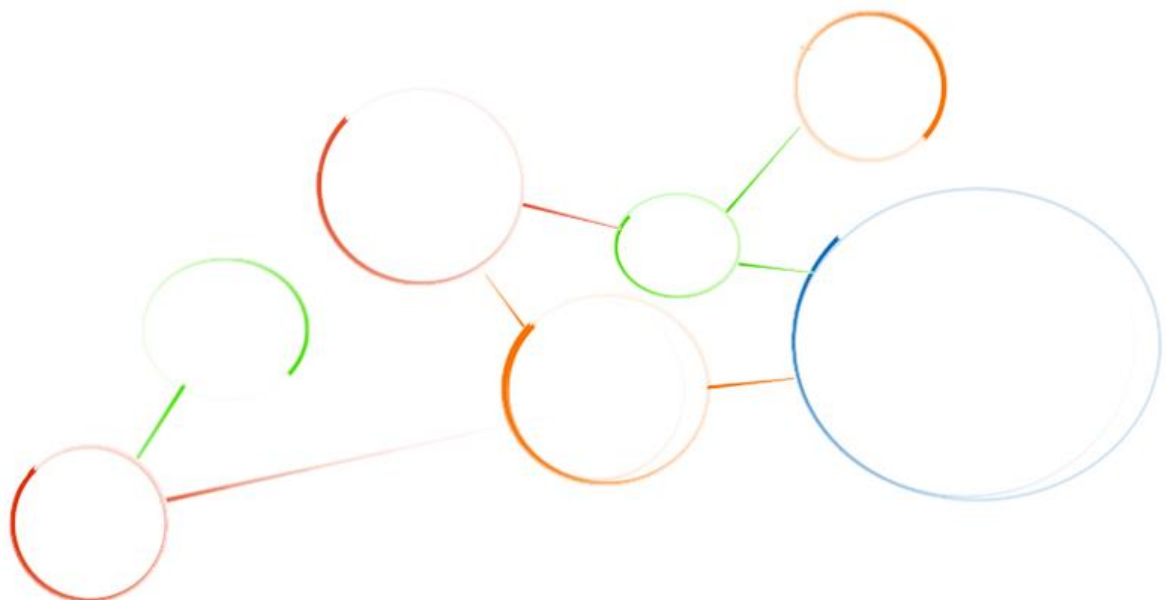




WYBRANE DONIESIENIA



XX

Po ASCO

WYBRANE DONIESIENIA

Tłumaczenie oraz opracowanie treści streszczeń – Anna Kowalczyk

Pełne streszczenia wszystkich prac prezentowanych podczas tegorocznego „Spotkania Po ASCO” dostępne są w oryginalnej wersji na stronie internetowej *American Society of Clinical Oncology*:

<http://abstracts.asco.org/>

Skład książki i projekt okładki – Jacek Rutkowski



SPIS TREŚCI

NOWOTWORY UROLOGICZNE	3
Iwona Skoneczna	
WCZESNY RAK PŁUCA	7
Magdalena Knetki-Wróblewska	
ZAAWANSOWANY RAK PŁUCA	11
Anna Wrona	
NOWOTWORY UKŁADU POKARMOWEGO	17
Rafał Czyżykowski	
WCZESNY RAK PIERSI	21
Joanna Kufel-Grabowska	
ZAAWANSOWANY RAK PIERSI	25
Aleksandra Łacko	
NOWOTWORY SKÓRY I MIĘSAKI	29
Anna Czarnecka	
NOWOTWORY GINEKOLOGICZNE	33
Anna Kowalczyk	
MISCELLANEA	39
Barbara Radecka	

NOWOTWORY UROLOGICZNE

Iwona Skoneczna

5000 A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): first results of PEACE-1

Karim Fizazi, Xavier Maldonado, Stéphanie Foulon, Guilhem Roubaud, Raymond S. McDermott, Aude Flechon, Bertrand F. TOMBAL, Stephane Supiot, Dominik R. Berthold, Philippe Ronchin, Gabriel Kacso, Gwenaëlle Gravis, Fabio Calabro, Jean Francois Berdah, Ali Hasbini, Marlon Silva, Antoine Thiery-Vuillemin, Isabelle Rieger, Marie Laure Tanguy, Alberto Bossi

Institut Gustave Roussy, University of Paris-Saclay, Villejuif, France; Radiotherapy Department, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain; Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; Institut Bergonié, Bordeaux, France; St. Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland; Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France; Institut de Recherche Clinique, Université Catholique de Louvain, Louvain, Belgium; Institut de Cancerologie de l'Ouest - Rene Gauducheau, Nantes, France; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and EORTC, Lausanne, Switzerland; Centre Azureen de Cancerologie, Mougins, France; Amethyst Radiotherapy Center, Cluj, Romania; Institut Paoli-Calmettes, Aix-Marseille Université, Marseille, France; San Camillo Forlanini Hospital, Rome, Italy; Clinique Sainte Marguerite, Hyères, France; CFRO, Brest, France; UNICANCER, Caen, France; University Hospital Jean Minjot, Besançon, France; Unicancer, Bicêtre, France; Institut Gustave Roussy, Villejuif, Villejuif, France

Przez wiele lat całkowita blokada androgenów (ADT) była standardem opieki (SOC) dla chorych na rozsianego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (*metastatic castration-sensitive prostate cancer* - mCSPC). W 2015 r. wykazano, że połączenie ADT z docetakselem, nowymi lekami hormonalnymi lub radioterapią (RXT) na obszar guza pierwotnego (u chorych z przerzutami o niewielkiej masie guza) wydłuża całkowity czas przeżycia (OS) w tej grupie chorych, a tym samym stało się nowym SOC. Chorych na wcześniej nieleczzonego mCSPC przydzielano losowo do: SOC (początkowo wyłącznie ADT, od października 2015 r. ADT +/- docetaksel wg decyzji badacza, od 2017 r. po opublikowaniu badań [LATITUDE](#) i [STAMPEDE](#) - ADT + docetaksel), SOC + [octan abirateronu](#) z prednizolem (abirateron), SOC + RXT lub SOC + abirateron + RXT. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: czas wolny od progresji radiologicznej (rPFS) i OS. Do badania włączono 1173 chorych (SOC: ADT + docetaksel - 710 chorych i wyłącznie ADT - 463 chorych), mediana wieku wyniosła 67 lat, dużą masę przerzutów stwierdzono u 57% chorych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 3,5 roku.

Wśród leczonych z udziałem abirateronu rPFS był dłuższy, zarówno w całej grupie ($p < 0,0001$; mediany: 2,2 vs 4,5 roku), jak i w grupie otrzymującej ADT + docetaksel ($p < 0,0001$; mediany: 2,0 vs 4,5 roku). Dodanie abirateronu do ADT z docetakselem znacząco wydłuża rPFS u chorych na wcześniej nieleczzonego mCSPC, z około 2,5-letnią bezwzględną korzyścią w zakresie median, bez znaczącej dodatkowej toksyczności krótkoterminowej.

5001 SWOG S1216: a phase III randomized trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus TAK-700 with ADT plus bicalutamide in patients with newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)

Neeraj Agarwal, Catherine Tangen, Maha H. A. Hussain, Shilpa Gupta, Melissa Plets, Primo "Lucky" N. Lara, Andrea Harzstark, Przemyslaw Twardowski, Channing Judith Paller, Dylan M. Zylla, Matthew R. Zibelman, Ellis Glenn Levine, Bruce J. Roth, Amir Goldkorn, Daniel A. Vaena, Manish Kohli, Tony Crispino, Nicholas J. Vogelzang, Ian Murchie Thompson, David I. Quinn

University of Utah, Salt Lake City, UT; SWOG Statistics and Data Management Center, Seattle, WA; Northwestern University, Chicago, IL; Cleveland Clinic, Cleveland, OH; University of California, Sacramento, CA; Kaiser Permanente - Oakland, Oakland, CA; John Wayne Cancer Institute, Santa Monica, CA; Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD; Metro Minnesota CCRC/Park Nicollet Clinic, St. Louis Park, MN; Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY; Washington University School of Medicine, St. Louis, MO; USC, Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA; University of Iowa Hospitals and Clinics, Holden Comprehensive Cancer Center, Iowa City, IA; Mayo Clinic, Rochester, MN; USTOO Prostate Cancer Support and Education Las Vegas Chapter, Las Vegas, NV; Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas, NV; CHRISTUS Santa Rosa Health System, San Antonio, TX; USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA

[Tak-700](#) jest doustnym selektywnym niesteroidowym inhibitorem [17,20-liazy](#), który blokuje syntezę androgenów gonad i nadnerczy. Oceniono korzyści kliniczne ze stosowania *Tak* w połączeniu z całkowitą blokadą androgenów (ADT) u chorych na nowo rozpoznanego rozsianego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer* - mHSPC). Chorych na mHSPC w stanie sprawności 0-2 wg Zubroda, ze stężeniem PSA ≥ 2 ng/ml, przydzielano losowo do ADT w połączeniu z *Tak* (300 mg dwa razy dziennie) lub ADT w połączeniu z [bikalutamidem](#) w dawce 50 mg dziennie. Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia (OS), drugorzędownymi - czas wolny od progresji (PFS – oceniany na podstawie stężenia PSA, badań radiologicznych i obrazu klinicznego), stężenie PSA po 7 miesiącach oraz profil zdarzeń niepożądanych (AE). 1 279 chorych spośród 1 313 przydzielonych losowo do leczenia, włączono do analizy zgodnej z zamiarem leczenia. Mediana wieku wyniosła 68 lat, mediana PSA - 30 ng/ml (zakres 2-6710), 49% chorych miało dużą masę guza. Po medianie obserwacji wynoszącej 4,9 roku, stwierdzono znamienne wydłużenie PFS i obniżenie stężenia PSA



wśród leczonych z udziałem *Tak* w porównaniu do leczonych bicalutamidem, ale nie stwierdzono wydłużenia OS. Więcej zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia wystąpiło wśród leczonych z udziałem *Tak* (43% vs 14%), w tym nadciśnienie (20% vs. 5%) i zmęczenie (5% vs 2%). Mediana OS, wynosząca 70 miesięcy w ramieniu kontrolnym, była dłuższa niż podawana we współczesnych badaniach III fazy w tej grupie chorych i o 16 miesięcy dłuższa niż pierwotnie szacowano. Badanie to wyznacza nowy punkt odniesienia dla szacowania przeżycia, gdy chorzy na mHSPC mają dostęp do wielu zatwierdzonych nowych sposobów leczenia.

LBA4 Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION)

Michael J. Morris, Johann S. De Bono, Kim N. Chi, Karim Fizazi, Ken Herrmann, Kambiz Rahbar, Scott T. Tagawa, Luke T. Nordquist, Nitin Vaishampayan, Ghassan El-Haddad, Chandler H. Park, Tomasz M. Beer, Wendy J Pérez-Contreras, Michelle Desilvio, Euloge E. Kpamegan, Geromo Gericke, Richard Adam Messmann, Bernd J. Krause, A. Oliver Sartor, on behalf of the VISION Trial Investigators

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; The Institute of Cancer Research and Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom; British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada; Gustave Roussy Institute, Paris-Saclay University, Villejuif, France; University Hospital Essen, Essen, Germany; University Hospital Münster, Münster, Germany; Weill Cornell Medicine, New York, NY; Urology Cancer Center, Omaha, NE; School of Medicine, Wayne State University, Detroit, MI; Moffitt Cancer Center, University of South Florida, Tampa, FL; Norton Cancer Institute, Louisville, KY; Knight Cancer Institute, Oregon Health & Science University, Portland, OR; Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; Rostock University Medical Center, Rostock, Germany; Tulane University School of Medicine, New Orleans, LA

Pomimo postępów leczenia rozsiały rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (metastatic castration resistant prostate cancer - mCRPC) pozostaje nieuleczalny. Swoisty dla gruczołu krokowego antygen błonowy (PSMA) jest silnie gromadzony w mCRPC. [177Lu-PSMA-617](#) to ukierunkowane leczenie [radioligandem](#), które dostarcza promieniowanie [cząstek β](#) do komórek z ekspresją PSMA i otaczającego mikrośrodowiska. W międzynarodowym otwartym badaniu III fazy VISION chorych na PSMA-dodatniego mCRPC, wcześniej leczonych blokadą receptorów androgenowych nowej generacji i 1–2 schematami z udziałem taksonidów, przydzielono losowo do 177Lu-PSMA-617 (7,4 GBq co 6 tygodni x 6 cykli) w połączeniu z SOC (standardową opieką określoną przez badacza, ale bez udziału chemioterapii i 223Ra) lub wyłącznie do SOC. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas wolny od radiologicznej progresji (rPFS) i całkowity czas przeżycia (OS), a kluczowymi drugorzędowymi: udział obiektywnych odpowiedzi (ORR) i kontroli choroby (DCR) oraz czas do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego

(SSE). Spośród 1179 chorych poddanych badaniu przesiewowemu 831 przydzielono losowo do 177Lu-PSMA-617 + SOC (n = 551) lub do SOC (n = 280). Mediana czasu obserwacji wyniosła 20,9 miesiąca. 177Lu-PSMA-617 + SOC znamienne wydłużył rPFS (mediana rPFS 8,7 vs 3,4 miesiąca; p < 0,001) i OS (mediana OS 15,3 vs 11,3 miesiąca; p < 0,001) w porównaniu do SOC. Również wszystkie kluczowe drugorzędowe punkty końcowe były znamienne korzystniejsze wśród leczonych z udziałem 177Lu-PSMA-617. Chociaż stwierdzono więcej związanych z leczeniem działań niepożądanych wysokiego stopnia wśród leczonych 177Lu-PSMA-617 (52,7% w porównaniu do 38,0%), leczenie było dobrze tolerowane. 177Lu-PSMA-617 z połączeniu z SOC może być nowym standardem leczenia chorych na z PSMA-dodatniego mCRPC.

5002 Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: an updated safety analysis

Silke Gillissen, Ananya Choudhury, Alejo Rodriguez-Vida, Franco Nole, Enrique Gallardo Diaz, Thierry Andre Roumeguere, Gedske Daugaard, Yohann Loriot, Fred Saad, Raymond S. McDermott, Anouk Neven, Beatrice Fournier, Bertrand F. Tombal

Oncology Institute of Southern Switzerland; The Christie NHS Foundation Trust and University of Manchester, Manchester, United Kingdom; Medical Oncology Department, Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain; Medical Oncology Division of Urogenital and Head and Neck Tumors, European Institute of Oncology, Milan, Italy; Parc Taulí University Hospital, Parc Taulí Institute of Research and Innovation I3PT, Barcelona Autonomous University, Sabadell, Spain; Erasme Hospital, University Clinics of Brussels, Brussels, Belgium; Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; Department of Cancer Medicine, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, France; Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; St. Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels, Belgium; EORTC, Brussels, Belgium; Institut de Recherche Clinique, Université Catholique de Louvain, Louvain, Belgium

W badaniu III fazy EORTC-1333-GUCG oceniano połączenie [radu 223](#) (223Ra) z [enzalutamidem](#) u chorych na bezobjawowego (lub z niewielkimi objawami) rozsiałego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (metastatic castration resistant prostate cancer - mCRPC). Przedwczesne odśledzenie [ERA223](#) w listopadzie 2017 r. ze względu na znaczny wzrost częstości złamań wśród leczonych połączeniem abirateronu z 223Ra doprowadziło do wprowadzenia obowiązkowego stosowania środków chroniących kości (bone protecting agents - BPA) w badaniu EORTC-1333-GUCG. Złamania kości, patologiczne lub nie, są częstym działaniem niepożądanym leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Nie jest jasne, czy obowiązkowe stosowanie BPA (kwasu zoledronowego lub [denozumabu](#)) zmniejszy ryzyko złamań w tej grupie chorych. Wczesna analiza bezpieczeństwa ([Tombal, ASCO, 2019](#)) sugerowała, że ryzyko



złamań było dobrze kontrolowane, jeśli chorzy otrzymywali BPA. Przedstawiono zaktualizowaną analizę częstości złamań z dłuższym okresem obserwacji. Łącznie 253 chorych (134 po wprowadzeniu obowiązkowego stosowania BPA) przydzielono losowo do leczenia enzalutamidem w połączeniu z 223Ra lub do wyłącznie enzalutamidem. Częstość złamań oszacowano w grupie 237 chorych (122 po wprowadzeniu obowiązkowego BPA) poddanych leczeniu. Ogółem 69,5% chorych leczonych enzalutamidem w połączeniu z 223Ra (95,2% po wprowadzeniu obowiązkowego BPA) i 73,1% chorych leczonych wyłącznie enzalutamidem (95% po wprowadzeniu obowiązkowego BPA) otrzymywało BPA podczas leczenia. Wystąpiło 39 złamań, w tym 30 (20 w ramieniu z 223Ra) u chorych nieotrzymujących BPA i 9 (4 w ramieniu z 223Ra) wśród leczonych BPA. Zaktualizowana analiza bezpieczeństwa potwierdza wczesne wyniki dotyczące częstości złamań. Ryzyko złamań zwiększa się po dodaniu 223Ra do enzalutamidu, ale w obu ramionach pozostaje prawie zniesione dzięki profilaktycznemu ciągłemu podawaniu BPA, co podkreśla znaczenie przestrzegania międzynarodowych zaleceń w zakresie podawania BPA chorym na mCRPC.

LBA5 Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study

Toni K. Choueiri, Piotr Tomczak, Se Hoon Park, Balaji Venugopal, Tom Ferguson, Yen-Hwa Chang, Jaroslav Hajek, Stefan N. Symeonides, Jae-Lyun Lee, Naveed Sarwar, Antoine Thiery-Vuillemin, Marine Gross-Goupil, Mauricio Mahave, Naomi B. Haas, Piotr Sawrycki, Eric (Pingye) Zhang, Jaqueline Willemann Roggerio, Kentaro Imai, David I. Quinn, Thomas Powles

Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM, Poznan, Poland; Division of Hematology-Oncology, Samsung Medical Center, Department of Medicine, Seoul, South Korea; University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; Royal Perth Hospital, Perth, Australia; Department of Urology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; Fakultni Nemocnice Ostrava, Ostrava, Czech Republic; Edinburgh Cancer Research Centre, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; Asan Medical Center and University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; Imperial College Healthcare NHS Trust, London, United Kingdom; University Hospital Jean Minjoz, Besançon, France; Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux-Hôpital Saint-André, Bordeaux, France; Lopez Perez Foundation, Santiago, Chile; Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania (ECOG-ACRIN), Philadelphia, PA; Wojewodzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu, Torun, Poland; Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ; USC Norris Cancer Hospital, Los Angeles, CA; Barts Cancer Institute, Cancer Research UK Experimental Cancer Medicine Centre, Queen Mary University of London, Royal Free National Health Service Trust, London, United Kingdom

Nawrót po zabiegu operacyjnym z powodu jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego (ccRCC) wysokiego ryzyka wiąże się ze skróceniem oczekiwanej długości życia. Uzupełniająca immunoterapia może być potencjalną

strategią w tej grupie chorych. W wieloośrodkowym badaniu III fazy KEYNOTE-564 porównywano skuteczność pembrolizumabu i placebo w uzupełniającym leczeniu chorych na ccRCC. Do badania włączano chorych średnio-wysokiego (pT2, G-4 lub mięsakowaty, N0 M0; lub pT3N0M0) i wysokiego ryzyka (pT4N0M0 lub N+M0) lub chorych po doszczętnym usunięciu przerzutów z tkanek miękkich (M1 NED); w ciągu ≤ 12 tygodni po operacji; niepoddawanych wcześniej leczeniu systemowemu; w stanie sprawności 0-1 wg ECOG. Podawano do 17 cykli leczenia (~ 1 rok). Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas wolny od choroby (DFS) wg oceny badacza, a drugorzędowymi: całkowity czas przeżycia (OS) oraz bezpieczeństwo leczenia. 994 chorych przydzielono losowo do leczenia pembrolizumabem (n=496) lub placebo (n=498). Mediana obserwacji wyniosła 24 miesiące. W pierwszej określonej z góry analizie pośredniej osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy DFS, korzyść była spójna we wszystkich podgrupach. Mediana OS nie została osiągnięta. Zdarzenia niepożądane ze wszystkich przyczyn (AE) w stopniu 3-5 wystąpiły u 158 chorych (32,4%) otrzymujących pembrolizumab i u 88 chorych (17,7%) otrzymujących placebo. Nie doszło do zgonów związanych z pembrolizumabem. Pembrolizumab znamienne wydłużył DFS u chorych na RCC z pośrednim i wysokim ryzykiem oraz w grupie M1 NED w porównaniu do placebo. Planowana jest dodatkowa obserwacja do oceny kluczowego drugorzędowego punktu końcowego OS. KEYNOTE-564 jest pierwszym pozytywnym badaniem III fazy z inhibitorem punktów kontrolnych w uzupełniającym leczeniu chorych na RCC. Pembrolizumab może stanowić potencjalny nowy standard leczenia uzupełniającego w tej grupie chorych.

4538 Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with metastatic urothelial carcinoma

Daniel M. Geynisman, Edward Broughton, Hasan Alhasani, Yi Hao, Ying Zhang, Brian Stwalley, Trong Kim Le, Stephen Huo

Fox Chase Cancer Center, Department of Hematology and Oncology, Philadelphia, PA; Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ

Wiedza na temat sposobów i wyników leczenia u chorych na rozsialego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych (mUC) w rutynowej praktyce klinicznej jest ograniczona. Do retrospektywnej analizy wykorzystano ogólnokrajową elektroniczną dokumentację medyczną Flatiron Health, zawierającą 280 praktyk onkologicznych w Stanach Zjednoczonych. W latach 2011 - 2020 u 8183 chorych rozpoznano mUC. Mediana wieku w chwili rozpoznania wyniosła 73 lata. Pierwotnymi lokalizacjami



guza były: pęcherz moczowy (78,5%), górne drogi moczowe (20,6%) i cewka moczowa (0,9%). Mediana obserwacji od rozpoznania mUC wyniosła 9,7 miesięcy. Spośród 5855 chorych (71,6%) poddanych leczeniu systemowemu 1. linii, 30,1% kwalifikowało się do leczenia z udziałem cisplatyny (CIS), 39,2% nie kwalifikowało się do takiego leczenia, 10,5% nie otrzymało CIS pomimo PS 0-1 wg ECOG i prawidłowej funkcji nerek, a u 20,2% nie było danych pozwalających na taką ocenę. Spośród wszystkich chorych poddanych leczeniu systemowemu 1. linii 74,8% otrzymywało chemioterapię, a 24,1% - immunoterapię (IO). Wśród chorych zakwalifikowanych CIS najczęściej (88,5%) stosowano schemat GC (CIS w połączeniu z gemcytabiną) i MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, CIS). Wśród chorych niekwalifikujących się CIS najczęściej w 1. linii stosowano: karboplatiną z gemcytabiną (GCa; 36,1%), pembrolizumab (18,5%) i atezolizumab (15,1%). We wszystkich grupach kwalifikujących się do CIS najczęstszym leczeniem 2. linii były: pembrolizumab, atezolizumab i GCa, a 3. linii - atezolizumab, pemetrekseid, paklitaksel i GCa. Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) była dłuższa u chorych, którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia systemowego (14,5 miesiąca) w porównaniu do niepoddanych takiemu leczeniu (6,8 miesiąca). Mediana OS i czasu wolnego od progresji (PFS) była również dłuższa u chorych kwalifikujących się do CIS (OS 19,7 miesiąca; PFS 11,5 miesiąca) niż u chorych niekwalifikujących się do CIS (OS 11,4 miesięcy, PFS 7 miesięcy), niezależnie od otrzymanego leczenia. W analizie podgrup chorych niekwalifikujących się do CIS zastosowanie IO w 1. linii wiązało się z gorszym OS niż zastosowanie chemioterapii. Niniejsze badanie obejmujące > 8000 chorych na mUC, z których prawie 30% nigdy nie otrzymała leczenia systemowego, pokazuje rutynową praktykę kliniczną w tej grupie chorych i podkreśla trudności w leczeniu, szczególnie wśród chorych niekwalifikujących się do leczenia z udziałem CIS.

5006 Testicular cancer in the cisplatin era: causes of death and mortality rates in a population-based cohort

Ragnhild Hellesnes, Tor Åge Myklebust, Sophie D. Fossa, Roy M. Bremnes, Asa Karlsdottir, Oivind Kvammen, Torggrim Tandstad, Tom Wilsgaard, Helene F. S. Negaard, Hege Sagstuen Sagstuen Haugnes

Department of Oncology, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway; Department of Registration, Cancer Registry of Norway, Oslo, Norway; National Advisory Unit on Late Effects after Cancer Treatment, Radiumhospitalet, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; Department of Clinical Medicine, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; Department of Oncology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; Department of Oncology, Ålesund Hospital, Ålesund, Norway;

St. Olavs University Hospital, Trondheim, Norway; Department of Community Medicine, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; Department of Oncology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

Wcześniejsze badania wykazały zwiększone ryzyko przedwczesnej umieralności u mężczyzn, którzy byli leczeni z powodu raka jądra (TC), prawdopodobnie związane z wcześniejszą chemioterapią zawierającą pochodne platyny (PBCT) lub radioterapią (RT). W populacyjnym badaniu oceniano umieralności z przyczyn innych niż TC zależnie od zastosowanego sposobu leczenia. Łącznie do badania włączono 5707 mężczyzn, u których rozpoznano TC w latach 1980-2009, znalezionych w Rejestrze Nowotworów Norwegii. Obliczono standaryzowane współczynniki umieralności (SMRs) w celu porównania umieralności z poszczególnych przyczyn w grupach dopasowanych wiekowo. W celu oceny wpływu liczby cykli PBCT na umieralność z przyczyn innych niż TC oszacowano współczynniki ryzyka (HR) skorygowane względem wieku. W okresie obserwacji o medianie 18,7 lat 665 chorych (12%) zmarło z przyczyn innych niż TC. Ogólna nadmierna umieralność z przyczyn innych niż TC wyniosła 23% w porównaniu do ogólnej populacji, ze zwiększonym ryzykiem po PBCT i RT, ale nie po zabiegu operacyjnym. SMRs znamienne wzrastały wraz z wydłużeniem czasu obserwacji ≥ 10 lat, a ogólne ryzyko zgonu z przyczyn innych niż TC osiągnęło szczyt po ≥ 30 latach obserwacji. Najczęstszą przyczyną zgonu był drugi nowotwór, inny niż TC. Zwiększone ryzyko pojawiło się po PBCT i RT. Leczenie PBCT wiązało się ze znamienne 1,69-6,78-krotnym wzrostem SMR z powodu raka jamy ustnej/gardła, przełyku, płuca, pęcherza moczowego i białaczki. Po RT stwierdzono znamienne 3,02-4,91-krotny wzrost SMR z powodu raka jamy ustnej/gardła, żołądka, wątroby, trzustki i pęcherza moczowego. Umieralność niezwiązana z nowotworami również wzrosła o 15% wśród poddanych PBCT i RT. Stwierdzono również zwiększoną liczbę samobójstw wśród poddanych PBCT. Długoterminowa umieralność z przyczyn sercowonaczyniowych nie była zwiększona w badanej grupie, ani nie zależała od zastosowanej metody leczenia. Ogólna umieralność z przyczyn innych niż TC wzrosła wśród poddanych 4 (HR 1,41, 95% CI 1,00-1,98) i >4 (HR 2,03, 95% CI 1,24-3,33) cyklom PBCT po >10 latach obserwacji w porównaniu do poddanych zabiegowi chirurgicznemu. Leczenie TC za pomocą PBCT lub RT wiąże się ze znamienne zwiększoną długoterminową umieralnością z przyczyn innych niż TC, przy czym najczęstszą przyczyną zgonu jest drugi nowotwór (inny niż TC). Znamienne wyższe ryzyko z przyczyny innej niż TC pojawiało się po ≥ 4 cyklach PBCT po >10 latach obserwacji.

WCZESNY RAK PŁUCA

Magdalena Knetki-Wróblewska

8504 Video-assisted thoracoscopic versus open lobectomy in patients with early-stage lung cancer: one-year results from a randomized controlled trial (VIOLET)

Eric Kian Saik Lim, Tim J.P. Batchelor, Joel Dunning, Michael Shackcloth, Vladimir Anikin, Babu Naidu, Elizabeth Belcher, Mahmoud Loubani, Vipin Zamvar, Rosie A. Harris, Lucy Dabner, Holly E. Mckee, Sangeetha Paramasivan, Alba Realpe, Daisy Elliot, Paulo De Sousa, Jane M. Blazeby, Chris A. Rogers

Royal Brompton and Harefield Hospitals, London, United Kingdom; Thoracic Surgery, Bristol Royal Infirmary, University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust, Bristol, United Kingdom; The James Cook University Hospital, South Tees Hospitals NHS Foundation Trust, Middlesbrough, United Kingdom; Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom; Institute of Inflammation and Ageing, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom; Castle Hill Hospital, Hull, United Kingdom; Royal Infirmary of Edinburgh, NHS Lothian, Edinburgh, United Kingdom; Bristol Trials Centre (CTEU), Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, United Kingdom; Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, United Kingdom; National Institute for Health Research Bristol Biomedical Research Centre, Surgical Innovation Theme, Centre for Surgical Research, Bristol, United Kingdom; National Institute for Health Research Bristol Biomedical Research Centre, Surgical Innovation Theme, Centre for Surgical Research, University of Bristol, Bristol, United Kingdom

Wideoorakoskopia ([video assisted thoracoscopic surgery - VATS](#)) jest często stosowanym zabiegiem u chorych poddawanych resekcji mięszu płucnego z powodu raka płuca, ale dane dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i wpływu na wyniki leczenia z badań z losowym doбором chorych poddanych tej procedurze są ograniczone. Do wieloośrodkowego badania VIOLET prowadzonego w 9 ośrodkach w Wielkiej Brytanii włączano chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem raka płuca (cT1-3 N0-1 M0); 503 chorych przydzielono losowo do lobektomii z zastosowaniem VATS (n=247) lub do otwartej torakotomii (n=256). Chorzy przydzieleni do VATS odczuwali mniejszy ból, pomimo mniejszego zużycia środków przeciwbólowych. Zastosowanie VATS wiązało się z lepszą regeneracją funkcjonalną po wypisaniu ze szpitala, z lepszą sprawnością fizyczną po 5 tygodniach i ogólną poprawą stanu zdrowia. W ramieniu VATS odnotowano mniej powikłań podczas hospitalizacji, nie stwierdzono różnicy w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych. Mediana pobytu w

szpitalu była o jeden dzień krótsza w ramieniu VATS (4 vs 5 dni; P=0,006). Udział ponownych hospitalizacji oraz poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu roku po wypisaniu ze szpitala wśród poddanych VATS był niższy. Spośród chorych z zajęciem węzłów chłonnych 50,9% chorych po VATS i 45,9% po otwartej torakotomii otrzymało leczenie uzupełniające. Nie było różnicy w czasie do rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii. Udział nawrotów po roku był podobny i wynosił 7,7% w porównaniu z 8,1% odpowiednio w grupie VATS i otwartej torakotomii. Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite nie różniło się znacząco. Lobektomia VATS z powodu raka płuca wiąże się z mniejszym bólem, mniejszą liczbą powikłań wewnątrzszpitalnych oraz krótszym pobylem w szpitalu, bez pogorszenia wczesnych wyników leczenia i poważnych działań niepożądanych.

8506 Stereotactic ablative radiotherapy in operable stage I NSCLC patients: long-term results of the expanded STARS clinical trial.

Joe Y. Chang, Reza J. Mehran, Lei Feng, Peter Balter, Stephen McRae, Donald A. Berry, Jack A. Roth, STARS Clinical Trials Group

Department of Radiation Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Department of Biostatistics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Department of Radiation Physics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Department of Interventional Radiology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Department of Thoracic and cardiovascular Surgery, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

W zbiorczej analizie 2 badań z losowym doбором chorych ([STARS/ROSEL](#)) porównujących lobektomię z usunięciem węzłów chłonnych śródpiersia (lobectomy with mediastinal lymph node dissection - L-MLND) ze stereotaktyczną radioterapią ablacyjną ([SABR](#)) u chorych na NSCLC w I stopniu zaawansowania nie stwierdzono znamienych różnic dotyczących udziałów progresji choroby, natomiast udział 3-letnich całkowitych przeżyć (OS) był znacząco wyższy w ramieniu SABR (95% vs 79%). Ze względu na małą liczebność próby (n = 58), krótki okres obserwacji (3 lata) oraz niejednolite stosowanie wideotorakoskopii (VATS) rozszerzono protokół STARS o jednoramienne badanie SABR porównywane z grupą chorych po VATS L-MLND (n = 229). Do badania włączano chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IA (T≤3 cm, N0M0 potwierdzonym za pomocą PET/CT z EBUS), w stanie sprawności Zubroda (PS) 0-2, z wyjściową FEV1 > 40% i [DLCO](#) > 40%, uznanych za operacyjnych przez wielodyscyplinarny zespół. Stosowano SABR z wykorzystaniem 4-wymiarowej

symulacji TK i wolumetrycznym naprowadzaniem obrazu. Podawano 54 Gy w 3 frakcjach w guzach położonych odwodowo lub 50 Gy w 4 frakcjach w guzach położonych centralnie. U wszystkich chorych wykonywano TK klatki piersiowej co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a następnie co rok. Porównano chorych poddanych SABR z historyczną grupą poddaną VATS L-MLND z dopasowanymi czynnikami ryzyka (wiek, płeć, wielkość guza, typ histologiczny, PS). Mediana czasu obserwacji wśród 80 chorych poddanych SABR wyniosła 61 miesięcy. Udziały 3-letnich OS i przeżyć wolnych od progresji (PFS) wyniosły odpowiednio 91% i 80%, a 5-letnie - odpowiednio 87% i 77%. PFS, przeżycie związane z rakiem płuca ani skumulowana częstość występowania nawrotów miejscowych, regionalnych i rozsiewu nie różniły się pomiędzy grupami. Ramię SABR wiązało się ze znamienne dłuższym OS (91% vs 82% po 3 latach i 87% vs 72% po 5 latach; $p = 0,012$). OS i PFS chorych na operacyjnego NSCLC w stadium IA poddanych SABR nie są krótsze po dłuższej obserwacji w porównaniu do poddanych VATS L-MLND. SABR jest opcją leczenia w tej grupie chorych. Zaleca się podejmowanie decyzji dotyczących wyboru sposobu leczenia na konsylium wielodyscyplinarnym.

8500 IMpower010: primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC)

Heather A. Wakelee, Nasser K. Altorki, Caicun Zhou, Tibor Csósz, Ihor O. Vynnychenko, Oleksandr Goloborodko, Alexander Luft, Andrey Akopov, Alex Martinez-Marti, Hirotugu Kenmotsu, Yuh-Min Chen, Antonio Chella, Shunichi Sugawara, Barbara J. Gitlitz, Elizabeth Bennett, Fan Wu, Jing Yi, Yu Deng, Mark McClelland, Enriqueta Felip

Stanford University Medical Center, Stanford, CA; New York-Presbyterian Hospital, Weill Cornell Medicine, New York, NY; Tongji University Affiliated Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, China; Jász-Nagykun Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet, Szolnok, Hungary; Regional Municipal Institution Sumy Regional Clinical Oncology Dispensary, Sumy, Ukraine; MI Zaporizhzhia Regional Clinical Oncological Dispensary, Zaporizhzhya, Ukraine; Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russian Federation; Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation; Medical Oncology Department, Vall d'Hebron University Hospital/Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain; Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan; Division of Thoracic Oncology, Department of Chest Medicine, Taipei Veterans General Hospital and Department of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan; Unit of Pneumology, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy; Department of Pulmonary Medicine, Sendai Kousei Hospital, Sendai, Japan; Genentech, Inc, South San Francisco, CA; Roche China, Shanghai, China; Genentech, Inc., South San Francisco, CA; Medical Oncology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Uzupełniająca chemioterapia zawierająca pochodną platyny zapewnia jedynie niewielką korzyść w zakresie 5-letniego przeżycia u chorych na NSCLC. W otwartym badaniu III fazy IMpower010 porównywano uzupełniające leczenie atezolizumabem z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) u chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IB (≥ 4 cm) - IIIA (AJCC/UICC v7) po doszczętnym zabiegu operacyjnym oraz po uzupełniającej chemioterapii. Przedstawiono wyniki wcześniej zaplanowanej analizy pośredniej dotyczącej przeżycia wolnego od choroby (DFS). Spośród 1280 chorych włączonych do badania 1269 otrzymało do czterech 21-dniowych cykli chemioterapii zawierającej cisplatynę (w połączeniu z pemetrekselem, docetakselem, gemcytabiną lub winorelbiną); 1005 chorych zostało następnie przydzielonych losowo do 16 cykli atezolizumabu w dawce 1200 mg podawanej co 3 tygodnie lub do BSC. Badanie IMpower010 spełniło swój pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując korzyść w zakresie DFS po zastosowaniu uzupełniającego leczenia atezolizumabem po uzupełniającej chemioterapii u chorych po resekcji NSCLC w stadium II-IIIa, w porównaniu do BSC, z wyraźną korzyścią w podgrupie PD-L1 TC $\geq 1\%$. Profil bezpieczeństwa atezolizumabu był zgodny z wcześniejszymi doniesieniami, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 18,2% chorych.

8503 Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: nivolumab + platinum-doublet chemotherapy vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC)

Jonathan Spicer, Changli Wang, Fumihiko Tanaka, Gene Brian Saylor, Ke-Neng Chen, Moishe Liberman, Everett E. Vokes, Nicolas Girard, Shun Lu, Mariano Provencio, Tetsuya Mitsudomi, Mark M. Awad, Enriqueta Felip, Patrick M. Forde, Scott Swanson, Julie R. Brahmer, Keith Kerr, Cécile Dorange, Junliang Cai, Stephen Broderick

McGill University Health Center, Montréal, QC, Canada; Tianjin Lung Cancer Center, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin, China; University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; Charleston Oncology, Charleston, SC; Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital, Beijing, China; Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; University of Chicago Medicine, Chicago, IL; Institut du Thorax Curie-Montsouris, Institut Curie, Paris, France; Shanghai Lung Cancer Center, Shanghai Chest Hospital, Shanghai JiaoTong University, Shanghai, China; Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; Kindai University Faculty of Medicine, Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Japan; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, Baltimore, MD; Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, United Kingdom; Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ

W badaniu III fazy z losowym doborem chorych [CheckMate 816](#) porównywano indukcyjną chemoterapię w

połączeniu z niwolumabem (NIVO) do wyłącznej chemioterapii u chorych na resekcyjnego NSCLC. Badanie osiągnęło pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując znamienne większy udział patologicznych odpowiedzi całkowitych (pCR) po zastosowaniu indukcyjnej chemioterapii w połączeniu z NIVO. Przedstawiono kluczowe wyniki dotyczące leczenia chirurgicznego. Chorych na resekcyjnego NSCLC w stopniu zaawansowania IB (≥ 4 cm) – IIIA (wg 7. edycji AJCC), w PS wg ECOG ≤ 1 i bez znanych zaburzeń molekularnych EGFR/ALK, przydzielano losowo do 3 cykli NIVO w dawce 360 mg w połączeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny podawanymi co 3 tygodnie (Q3W) lub do wyłącznej chemioterapii Q3W (n = 179 w każdej z grup). Planowano wykonanie zabiegu operacyjnego w ciągu 6 tygodni po leczeniu. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi był udział pCR (0% żywych komórek nowotworowych w płucach i węzłach chłonnych) oraz przeżycie wolne od zdarzeń. Wykonalność zabiegu operacyjnego i związane z nim zdarzenia niepożądane (AE) były eksploracyjnymi punktami końcowymi. W badanej grupie 64% chorych było w stopniu zaawansowania IIIA. Wykonano 83% zaplanowanych zabiegów wśród leczonych z udziałem NIVO w porównaniu do 75% wśród poddanych wyłącznie chemioterapii. Powodem nieprzeprowadzenia zabiegu operacyjnego była progresja choroby, zdarzenia niepożądane lub inne przyczyny. Udział resekcji R0 wyniósł 83% vs 78%, a mediana pozostałych żywych komórek guza (residual viable tumor - RVT) w łożu po guzie pierwotnym wyniosła 10% wśród leczonych z udziałem NIVO w porównaniu do 74% wśród poddanych wyłącznie chemioterapii. Nie stwierdzono różnic w czasie trwania operacji i długości hospitalizacji pomiędzy grupami. Zastosowanie indukcyjnej chemioterapii w połączeniu z NIVO nie wpłynęło na wykonalność i czas zabiegu operacyjnego, ani na zakres lub doszczętność resekcji w porównaniu do wyłącznej chemioterapii. Leczenie było dobrze tolerowane i nie zwiększało udziału powikłań chirurgicznych. Chemioterapia w połączeniu z NIVO wiązała się ze zwiększeniem głębokości odpowiedzi patologicznej. Dane dotyczące wyników leczenia chirurgicznego z badania CheckMate 816 wraz ze znacznym zwiększeniem udziału pCR potwierdzają, że chemioterapia w połączeniu z NIVO jest potencjalną opcją indukcyjnego leczenia chorych na resekcyjnego NSCLC w stopniu zaawansowania IB - IIIA.

8513 AFT-16: phase II trial of neoadjuvant and adjuvant atezolizumab and chemoradiation (CRT) for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC)

Helen J. Ross, David E. Kozono, James John Urbanic, Terence Marques Williams, Carter DuFrane, Ilze Bara, Katja Schulze, Jane Michelle Brockman, Xiaofei F. Wang, Junheng Gao, Everett E. Vokes, Tom Stinchcombe

Thoracic Oncology, Phoenix, AZ; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; University of California, San Diego, Department of Radiation Medicine and Applied Sciences, San Diego, CA; City of Hope, Duarte, CA; Alliance Foundation Trials, Boston, MA; Genentech, Inc., South San Francisco, CA; Genentech, Inc, South San Francisco, CA; Duke Cancer Institute, Durham, NC; Duke University Health System, Durham, NC; University of Chicago Medicine, Chicago, IL

Większości chorych na NSCLC w III stopniu zaawansowania nie udaje się wyleczyć przy użyciu jednoczesnej radiochemioterapii (CRT). Zastosowanie inhibitorów **immunologicznych punktów kontrolnych** (ICI) u chorych, którzy ukończyli CRT w dobrym stanie sprawności (PS) i bez progresji choroby poprawiają wyniki leczenia, ale większość chorych na nieoperacyjnego NSCLC w stadium III nie spełnia kryteriów uzupełniającego leczenia ICI. W badaniu AFT-16 oceniono bezpieczeństwo i skuteczność indukcyjnego oraz uzupełniającego leczenia **atezolizumabem** jako strategii, która może pozwolić większej liczbie chorych na skorzystanie z ICI. Chorzy otrzymywali 4 cykle atezolizumabu w dawce 1200 mg podawanego dożylnie co 21 dni, a następnie CRT (60 Gy w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem [CP] co tydzień), konsolidację CP i uzupełniające leczenie atezolizumabem przez rok (17 cykli). Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział kontroli choroby po 12 tygodniach, a drugorzędownymi: całkowity udział odpowiedzi, bezpieczeństwo oraz przeżycie bez progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS) mierzone od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego. Do badania włączono 64 chorych na nieoperacyjnego NSCLC w III stopniu zaawansowania, PS 0-1, bez aktywnej choroby autoimmunologicznej. W analizie uwzględniono 62 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę atezolizumabu. Mediana wieku wyniosła 63,9 lat. Chorzy otrzymali średnio 9 cykli leczenia. Udział PFS po 12 i 18 miesiącach od rozpoczęcia indukcyjnego leczenia atezolizumabem wyniósł odpowiednio 66% i 57%. Mediana PFS wyniosła 23,7 miesiąca. Udział OS po 18 miesiącach wyniósł 84%. Mediana OS nie została osiągnięta. Atezolizumab przed i po CRT u chorych na nieoperacyjnego NSCLC w III stopniu zaawansowania był dobrze tolerowany, uzyskano zachęcające udziały PFS i OS bez nieoczekiwanych sygnałów związanych z bezpieczeństwem leczenia.

8501 Adjuvant gefitinib versus cisplatin/vinorelbine in Japanese patients with completely resected, EGFR-mutated, stage II-III non-small cell lung cancer (IMPACT, WJOG6410L): a randomized phase 3 trial

Hirohito Tada, Tetsuya Mitsudomi, Takeharu Yamanaka, Kenji Sugio, Masahiro Tsuboi, Isamu Okamoto, Yasuo Iwamoto, Noriaki Sakakura, Shunichi Sugawara, Shinji Atagi, Toshiaki Takahashi, Hidetoshi Hayashi, Morihito Okada, Hiroshige Yoshio, Hidetoshi Inokawa, Kazuhisa Takahashi, Masahiko Higashiyama, Ichiro Yoshino, Kazuhiko Nakagawa, West Japan Oncology Group

Suita Tokushukai Hospital, Suita, Japan; Department of Surgery, Kindai University Faculty of Medicine, Osakasayama, Japan; Department of Biostatistics, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan; Department of Thoracic and Breast Surgery, Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan; Department of Thoracic Surgery and Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan; Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan; Department of Medical Oncology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, Japan; Aichi cancer center, Nagoya, Japan; Department of Pulmonary Medicine, Sendai Kousei Hospital, Sendai, Japan; Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Japan; Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan; Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; Department of Surgical Oncology, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; Kansai Medical University, Hirakata, Japan; Yamaguchi-Ube Medical Center, Ube, Japan; Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan; Department of Thoracic Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan; Department of General Thoracic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; Kindai University Hospital, Osaka, Japan

Inhibitor kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest standardem leczenia chorych na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR w 1. linii. Skuteczność i bezpieczeństwo uzupełniającego leczenia gefitynibem u chorych po doszczętnym wycięciu raka płuca z mutacją EGFR w porównaniu do uzupełniającej chemioterapii zawierającej cisplatinę nie były znane w 2011 r., kiedy rozpoczęto badanie. 234 chorych z mutacją EGFR ([delecja w eksonie 19. lub L858R](#)), w II–III stopniu zaawansowania, po doszczętniej resekcji, przydzielono losowo do leczenia gefitynibem (250 mg raz na dobę) przez 24 miesiące lub do 4 cykli cisplatinę (80 mg/m² dnia 1.) w połączeniu z winorelbina (25 mg/m² dnia 1. i 8.). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od choroby (DFS) w grupie zgodnej z intencją leczenia. Mediana DFS była dłuższa wśród leczonych gefitynibem (36 miesięcy) w porównaniu do poddanych chemioterapii (25,2 miesiąca), jednak krzywe przeżycia zaczęły się nakładać około 5 lat po zabiegu operacyjnym i nie zaobserwowano znamiennej różnicy w DFS. Całkowity czas przeżycia również nie różnił się znamienne (mediana nie została osiągnięta w żadnym z ramion). W analizie podgrup wykazano dłuższy czas przeżycia chorych w wieku ≥70 lat wśród leczonych gefitynibem w porównaniu do poddanych chemioterapii (P =

0,046). Uzupełniające leczenie gefitynibem zapobiega wczesnemu nawrotowi, ale nie wydłuża znamienne DFS ani OS u chorych po całkowicie wyciętym NSCLC z mutacją EGFR w II–III stopniu zaawansowania. Uzupełniające leczenie gefitynibem wydaje się uzasadnione w wybranej podgrupie chorych, zwłaszcza wśród niekwalifikujących się do uzupełniającej chemioterapii.

ZAAWANSOWANY RAK PŁUCA

Anna Wrona

9006 Amivantamab in combination with lazertynib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response

Joshua Bauml, Byoung Chul Cho, Keunchil Park, Ki Hyeong Lee, EUN KYUNG CHO, Dong-Wan Kim, Sang-We Kim, Eric B. Haura, Joshua K. Sabari, Rachel E. Sanborn, Misako Nagasaka, Sai-Hong Ignatius Ou, Anna Rachel Minchom, Jorge E. Gomez, Joshua C. Curtin, Grace Gao, Amy Roshak, Meena Thayu, Roland Elmar Knoblauch, Alexander I. Spira

Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea; Samsung Medical Center at Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea; Chungbuk National University Hospital, Cheongju, South Korea; Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, South Korea; Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL; New York University School of Medicine, New York, NY; Earle A. Chiles Research Institute, Providence Cancer Institute, Portland, OR; Karmanos Cancer Institute, Detroit, MI; University of California Irvine, Orange, CA; Drug Development Unit, Royal Marsden/Institute of Cancer Research, Sutton, United Kingdom; Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY; Janssen R&D, Spring House, PA; US Oncology Research/Virginia Cancer Specialists, Fairfax, VA

Skojarzenie [amiwantamabu](#), [dwuswoistego](#) przeciwciała anty-EGFR-MET, i [lazertynibu](#), inhibitora kinazy tyrozynowej III generacji, może być skuteczne u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR zarówno wśród wcześniej nieleczonych, jak i wśród chorych z progresją po leczeniu ozymertynibem. Przedstawiono zaktualizowane wyniki w grupie chorych na NSCLC z delecją w eksonie 19. EGFR lub z mutacją L858R, u których wystąpiła progresja po leczeniu ozymertynibem (niepoddanych chemioterapii), leczonych amiwantamabem (1050/1400 mg) w połączeniu z lazertynibem (240 mg) w badaniu [CHRYSA LIS](#). Oceniano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia oraz potencjalne biomarkery odpowiedzi na leczenie (mutacje lub amplifikacje w EGFR/MET związane z opornością na leczenie ozymertynibem oceniane w guzie lub krążącym DNA komórek nowotworowych [ctDNA] przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji [NGS] oraz ekspresja EGFR i MET przy użyciu barwienia

immunohistochemicznego [IHC]). Do badania włączono 45 chorych. Udział odpowiedzi wyniósł 36%. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,9 miesiąca. U 17 chorych stwierdzono obecność biomarkerów związanych z opornością na ozymertynib, spośród których 8 (47%) odpowiedziało na leczenie. Spośród pozostałych 28 chorych odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 8 chorych (29%). U 20 chorych oceniono ekspresję EGFR i MET; 90% chorych z wysoką ekspresją odpowiedziało na leczenie, a z niską - jedynie 10%. Skojarzenie amiwantamabu i lazertynibu pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi u 36% chorych z progresją po leczeniu ozymertynibem, niepoddanych chemioterapii. Genetyczne biomarkery oporności związane z EGFR i MET mogą wiązać się z większym prawdopodobieństwem odpowiedzi na amiwantamab i lazertynib, chociaż odpowiedzieli również chorzy bez znalezionych markerów oporności. Przy użyciu IHC można określić chorych, którzy najprawdopodobniej odniosą korzyść z leczenia.

9007 Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR inhibitor-resistant, EGFR-mutated (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC)

Pasi A. Janne, Christina S Baik, Wu-Chou Su, Melissa Lynne Johnson, Hidetoshi Hayashi, Makoto Nishio, Dong-Wan Kim, Marianna Koczywas, Kathryn A. Gold, Conor Ernst Steuer, Haruyasu Murakami, James Chih-Hsin Yang, Sang-We Kim, Michele Vigliotti, Zhenhao Qi, Yang Qiu, Lihui Zhao, David W. Sternberg, Channing Yu, Helena Alexandra Yu

Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, WA; National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan; Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology PLLC, Nashville, TN; Kindai University Hospital, Osaka-Sayama City, Japan; Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan; Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; City of Hope National Medical Center, Duarte, CA; University of California San Diego, San Diego, CA; Emory University Hospital, Atlanta, GA; Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan; National Taiwan University Cancer Center, Taipei, Taiwan; University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; Daiichi Sankyo, Inc., Basking Ridge, NJ; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

Możliwości leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR (NSCLC EGFRm) po niepowodzeniu inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (TKI EGFR) i chemioterapii zawierającej pochodną platyny (platinum-based chemotherapy - PBC) są ograniczone. [HER3-DXd](#) to koniugat przeciwciała-lek składający się z w pełni ludzkiego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko HER3 połączonego z [inhibitorem topoizomerazy I](#). Wcześniej przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (mediana okresu obserwacji 5,4 miesiąca) z trwającego badania

HER3-DXd u chorych na NSCLC EGFRm po niepowodzeniu leczenia EGFR TKI. Przedstawiono rozszerzoną obserwację chorych otrzymujących zalecaną dawkę w fazie rozszerzonej (5,6 mg/kg dożylnie co 3 tygodnie). Do badania I fazy z eskalacją i rozszerzaniem dawki włączano chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NSCLC EGFRm po wcześniejszym leczeniu EGFR TKI, w tym chorych ze stabilnymi przerzutami do mózgu (BM). Pierwszorzędowym punktem końcowym był udział objektywnych odpowiedzi (ORR), a drugorzędowymi: czas trwania odpowiedzi (DoR), czas wolny od progresji (PFS) i bezpieczeństwo. Oceniono 57 chorych. Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia przeciwnowotworowego wyniosła 4 (zakres 1-10), w tym ozymertynib (86% chorych) i PBC (91% chorych). U 47% występowały BM. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5,5 miesiąca, ORR - 39%, DCR - 72%, mediana DoR - 6,9 miesiąca, a mediana PFS - 8,2 miesiąca. Aktywność przeciwnowotworową obserwowano w różnych mechanizmach oporności na EGFR TKI, w tym w niezwiązanych bezpośrednio z HER3 (EGFR C797S, amplifikacja MET lub HER2 i fuzja BRAF). Ekspresję HER3 stwierdzono prawie u wszystkich spośród 43 ocenianych chorych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 były: małopłytkowość (30%), neutropenia (19%) i zmęczenie (14%). HER3-DXd w dawce 5,6 mg/kg dożylnie co 3 tygodnie wykazywał aktywność przeciwnowotworową w różnych mechanizmach oporności na EGFR TKI u wcześniej intensywnie leczonych chorych na rozsianego lub miejscowo zaawansowanego NSCLC EGFRm. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi doniesieniami. Rozpoczęto badanie II fazy oceniające HER3-DXd u chorych na NSCLC EGFRm po niepowodzeniu TKI EGFR i PBC.

9013 Randomized phase III trial of aumolertinib (Almonertinib, HS-10296, Au) versus gefitinib (G) as first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and EGFR exon 19 del or L858R mutations (EGFRm)

Shun Lu, Xiaorong Dong, Hong Jian, Jianhua Chen, Gongyan Chen, Yuping Sun, Yinghua Ji, Ziping Wang, Jianhua Shi, Junguo Lu, Shaoshui Chen, Guojun Zhang, Dongqing Lv, Chunling Liu, Juan Li, Xinmin Yu, Zhong Lin, Zhuang Yu, Zhehai Wang, Jiuwei Cui, Hansoh Pharma Clinical Development Group

Shanghai Lung Cancer Center, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao-Tong University, Shanghai, China; Union Hospital Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China; Shanghai Chest Hospital, Shanghai, China; Department of Medical Oncology, Cancer Hospital of Central South University, Changsha, China; Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China; Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, China; The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, China; Department of Thoracic

Medical Oncology, Beijing Cancer Hospital, Beijing, China; Linyi Cancer Hospital, Linyi, China; Nantong Tumor Hospital, Nantong, China; Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou, China; The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China; Laboratory of Cellular and Molecular Radiation Oncology, Radiation Oncology Institute of Enze Medical Health Academy, Affiliated Taizhou hospital of Wenzhou Medical University, Taizhou, China; Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, China; Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, China; Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, China; Department of Thoracic Oncology, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai, China; The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, China; Shandong Cancer Hospital & Institute, Jinan, China; The First Hospital of Jilin University, Changchun, China

Aumolertynib (Almonertinib, Au) jest nowym nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR TKI) o korzystnych właściwościach farmakologicznych, który selektywnie hamuje zarówno mutacje aktywujące, jak i mutacje oporności EGFR. Au został zatwierdzony w Chinach do leczenia chorych na NSCLC z mutacją **EGFR T790M** po progresji po leczeniu TKI EGFR (**Proc. AACR 2020, Abstract CT190**). W badaniu III fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Au w porównaniu do gefitynibu (G) w leczeniu 1. linii. Chorych na wcześniej nieleczonych rozsianego lub miejscowo zaawansowanego NSCLC z delecją eksonu 19. EGFR lub L858R przydzielano losowo do leczenia Au (110 mg raz dziennie) lub do G (250 mg raz dziennie). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS), a drugorzędowymi: czas całkowitego przeżycia (OS), udział objektywnych odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DoR) i bezpieczeństwo. Do badania włączono 429 chorych w 53 ośrodkach w Chinach. Au znamienne wydłużył PFS (mediana 19,3 vs 9,9 miesiąca, $p < 0,0001$) i DoR. Mediana OS nie została osiągnięta. Pomimo znacznie dłuższego czasu leczenia (mediana 463 w porównaniu do 254 dni), Au wiązało się z mniejszą częstością występowania wysypki, biegunki, wzrostu stężenia AspAT/AlAT oraz związanych z leczeniem poważnych zdarzeń niepożądanych. Au znamienne wydłużył PFS i DoR w leczeniu 1. linii chorych na zaawansowanego NSCLC z EGFRm porównaniu do G, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Au jest obiecującą opcją leczenia zaawansowanego NSCLC z mutacją EGFR.

9008 Preliminary safety and efficacy results from phase 1 studies of DZD9008 in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutations

James Chih-Hsin Yang, Mengzhao Wang, Paul Mitchell, Jian Fang, Weiqi Nian, Chao-Hua Chiu, Jianying Zhou, Yanqiu Zhao, Wu-Chou Su, D. Ross Camidge, Tsung-Ying Yang, Viola Weijia Zhu, Michael Millward, Yun Fan, Wen Tsung Huang, Ying Cheng, Liyan Jiang, Li Zheng, Xiuhui Ye, Pasi A. Janne

National Taiwan University Hospital and National Taiwan University Cancer Center, Taipei, Taiwan; Peking Union Medical College Hospital,

Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China; Austin Health, Heidelberg, Australia; Beijing Cancer Hospital, Beijing, China; Chongqing Cancer Hospital, Chongqing, China; Department of Chest Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Zhejiang, China; Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, China; National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan; University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO; Taichung Veterans General Hospital, Taiwan, China; Chao Family Comprehensive Cancer Center, University of California Irvine, Orange, CA; School of Medicine and Pharmacology, Nedlands, WA, Australia; Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, China; Chi Mei Foundation Hospital, Tainan, Taiwan; Jilin Cancer Hospital, Changchun, China; Shanghai Chest Hospital, Shanghai, China; Dical Pharmaceutical Co., Ltd, Shanghai, China; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

Nie ma zatwierdzonego leczenia celowanego dla NSCLC z [insercją w eksonie 20. EGFR \(exon20ins\)](#). DZD9008, selektywny nieodwracalny inhibitor exon20ins EGFR, jest badany w dwóch trwających badaniach I/II fazy, których celem jest ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i wstępnej skuteczności przeciwnowotworowej DZD9008 u chorych na NSCLC z mutacjami EGFR lub HER2. Oba badania obejmują grupy z eskalacją i rozszerzeniem dawki. Analiza zbiorcza jest stosowana w celu określenia zalecanej dawki do badania II fazy (RP2D). DZD9008 (zakres dawek: od 50 mg do 400 mg raz na dobę) podawano 97 chorym na NSCLC z mutacjami EGFR lub HER2. Lek był dobrze tolerowany do 400 mg raz na dobę (MTD). Najczęstszymi TEAE były: biegunka i wysypka skórna. Odpowiedź na leczenie obserwowano przy dawkach ≥ 100 mg. Przy dawce RP2D 300 mg raz na dobę udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 48,4%. Aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano u chorych z różnymi wariantami exon20ins EGFR. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 100 dni, a najdłuższy czas trwania odpowiedzi - ponad 6 miesięcy. DZD9008 wykazał korzystny profil bezpieczeństwa i obiecującą skuteczność przeciwnowotworową wśród chorych na NSCLC z mutacjami exon20ins EGFR. Prowadzone są obecnie badania II fazy z udziałem DZD9008.

9077 Safety and activity of CLN-081 (TAS6417) in NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations (ins20)

Zofia Piotrowska, Helena Alexandra Yu, James Chih-Hsin Yang, Marianna Koczywas, Egbert F. Smit, Daniel Shao-Weng Tan, Victor Ho-Fun Lee, Ross A. Soo, John M. Wrangle, Alexander I. Spira, Vamsidhar Velcheti, Mark A. Socinski, Asher Page, David Witter, Leigh Zawel, Jon M. Wigginton, Myles Steven Clancy, Danny Nguyen

Massachusetts General Hospital, Boston, MA; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; National Taiwan University Hospital and National Taiwan University Cancer Center, Taipei, Taiwan; City of Hope National Medical Center, Duarte, CA; Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Netherlands; National Cancer Centre Singapore, Singapore, Singapore; Queen Mary Hospital, The University of Hong Kong, Hong Kong, China; National University Hospital, Singapore, Singapore; Medical University of South Carolina, Charleston, SC; US Oncology

Research/Virginia Cancer Specialists, Fairfax, VA; NYU Langone, Perlmutter Cancer Center, New York, NY; Advent Health Hematology and Oncology, Orlando, FL; Cullinan-Pearl, Cambridge, MA; Pacific Shores Medical Group, Long Beach, CA

Nie ma zatwierdzonego leczenia celowanego dla chorych na NSCLC z insercją w eksonie 20. (ins20) EGFR. Kilka leków ukierunkowanych na ins20 EGFR jest w trakcie opracowywania. [CLN-081](#) jest nowym doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej przeciw klinicznie istotnym mutacjom EGFR, w tym ins20, ze słabą aktywnością przeciw prawidłowemu EGFR w porównaniu do EGFR *ins20* in vitro, co może wiązać się z mniejszą toksycznością. Przedstawiono wstępne wyniki wielośrodkowego badania fazy I/IIa oceniającego CLN-081 u chorych na zaawansowanego NSCLC z ins20 EGFR wcześniej poddanych chemioterapii z pochodną platyny. CLN-081 podawano dwa razy dziennie (BID) w 21-dniowych cyklach. 37 chorych otrzymywało CLN-081 w dawkach 30-150 mg BID. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi każdego stopnia (G) związanymi z leczeniem (TRAE) były: wysypka (49%), biegunka (24%), zanokcica (16%), nudności (14%), zapalenie jamy ustnej (14%) i suchość skóry (11%). TRAE G3 obejmowały: niedokrwistość (5%), biegunkę (3%) i zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej (3%). Nie zgłoszono żadnej wysypki G ≥ 3 lub TRAE G4-5. CLN-081 ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i zachęcającą wstępną aktywność przeciwnowotworową w całym badanym zakresie dawek, w wielu różnych wariantach EGFR *ins20*.

9015 Combination of trastuzumab, pertuzumab and docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring HER2 mutation: final results from the IFCT-1703 R2D2 trial

Julien Mazieres, Claire Lafitte, Charles Ricordel, Laurent Greil-lier, Jean-Louis Pujol, Gerard Zalcman, Charlotte Domblides, Jeannick Madelaine, Jaafar Bennouna, Celine Mascaux, Denis Moro-Sibilot, François Pinquié, Alexis Cortot, Josiane Otto, Jacques Cadranel, Alexandra Langlais, Franck Morin, Virginie Westeel, Benjamin Besse

Thoracic Oncology Department, CHU Toulouse-Hôpital Larrey, Toulouse, France; Pneumology, Hôpital Cardio-Vasculaire & Pneumologique Louis Pradel, Bron, France; Pneumology, CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes, France; Multidisciplinary Oncology and Therapeutic Innovations, Hôpital Nord, Marseille, France; Thoracic oncology, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France; Department of Thoracic Oncology, CIC INSERM 1425, Université de Paris, Hôpital Bichat, Paris, France; Medical Oncology, CHU De Bordeaux, Hôpital Saint André, Bordeaux, France; Pneumology, CHU Côte de Nacre, Caen, France; Pneumology, Hôpital Laennec - CHU de Nantes, Nantes, France; Pneumology, Nouvel Hôpital Civil - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; Pneumology, CHU Grenoble, Grenoble, France; Pneumology, Centre Hospitalier du Mans, Le Mans, France; Univ. Lille, CHU Lille, Lille, France; Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; Pneumology and Thoracic Oncology, Hôpital

Tenon, Paris, France; Biostatistics, Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, Paris, France; Clinical Research Unit, Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, Paris, France; Pneumology, Hopital Jean Minjot, Besançon, France; Department of Medicine and Thoracic Pathology Committee, Gustave Roussy, Villejuif, France

Insercje i mutacje 20. eksonu 2. ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) występują u 1-2% chorych na NSCLC. Wiele badań sugeruje, że zastosowanie inhibitorów HER2 opracowanych dla chorych na raka piersi może być skuteczne w tej grupie chorych. Celem badania była prospektywna ocena połączenia dwóch przeciwciał przeciwko HER2 (trastuzumabu i [pertuzumabu](#)) z docetakselem. Do wieloośrodkowego nierandomizowanego badania II fazy włączano chorych na zaawansowanego NSCLC z progresją po ≥ 1 linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 50\%$ oraz w PS 0-2. Chorzy otrzymywali co 3 tygodnie pertuzumab (w dawce nasycającej 840 mg, a następnie 420 mg) w połączeniu z trastuzumabem (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg) i docetakselem (75 mg/m²). Pierwszorzędownym punktem końcowym był ogólny udział odpowiedzi (ORR), a dodatkowymi czas trwania odpowiedzi, przeżycie bez progresji i bezpieczeństwo. Do badania włączono 45 chorych. Mediana wieku wyniosła 64,5 lat, 72% stanowiły kobiety, 35% - palący, 100% - typ nie-płaskonabłonkowy, 31,1% chorych miało przerzuty do mózgu. Ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$ i $\geq 50\%$ stwierdzono odpowiednio u 36% i 7% chorych. ORR wyniósł 29%, a mediana PFS - 6,8 miesiąca. Mediana czasu trwania leczenia u chorych z potwierdzoną odpowiedzią wyniosła 10 miesięcy. Zdarzenia niepożądane (AE) związane z leczeniem 3.-4. stopnia wystąpiły u 64% chorych, w tym: neutropenia, biegunka i niedokrwistość. Leczenie trastuzumabem, pertuzumabem i docetakselem jest możliwe i aktywne u chorych na wcześniej intensywnie leczonego zaawansowanego NSCLC z mutacją HER2.

9060 A phase 2, open-label, multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of KN046 in combination with chemotherapy in subjects with advanced non-small cell lung cancer

Yunpeng Yang, Wenfeng Fang, Yan Huang, Xingya Li, Siyuan Huang, Jingxun Wu, Yibin Li, Baoping Chang, Sheng Hu, Shujun Yang, June Xu, Hardy Van, Lihua Zhi, Yue Xia, Fei Yang, Yi Xia, Paul Kong, Wei Dong, Ting Xu, Li Zhang

Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center of Cancer Medicine, Guangzhou, China; Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China; The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China; The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Fujian, China; The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, China; The

First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, China; Hubei Cancer Hospital, Wuhuan, China; Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, China; Alphamab Oncology, Suzhou, China; Alphamab Oncology, Beijing, China; Alphamab Oncology, Shanghai, China; Alphamab Oncology Ltd., Soochow, China; State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China

Zastosowanie podwójnej blokady [PD-1](#) i [CTLA-4](#) z połączeniu z mniejszą liczbą cykli chemioterapii wydłużyło czas całkowitego przeżycia (OS). [KN046](#) to nowe dwuswoiste przeciwciało, które blokuje zarówno łączenie PD-L1 z PD-1/CD80, jak i łączenie CTLA-4 z [CD80/CD86](#). Postawiono hipotezę, że KN046 można łączyć z pełną liczbą cykli chemioterapii i uzyskać trwalsze korzyści kliniczne. Do badania włączano 87 nieleczonych systemowo chorych na NSCLC w IV stopniu zaawansowania, którzy otrzymywali KN046 z dwulekową chemioterapią zawierającą pochodną platyny. Mediana czasu trwania leczenia KN046 wyniosła 21 tygodni. Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia ≥ 3 wystąpiły u 25,3% chorych, w tym najczęściej biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, reakcje związane z wlewem i wysypka. Całkowity udział objektywnych odpowiedzi wyniósł 50,6%, w tym u chorych na nie-płaskonabłonkowego NSCLC - 45,8% i u chorych na płaskonabłonkowego NSCLC - 57,6%. Mediana PFS wyniosła 5,9 miesiąca. Nie osiągnięto mediany OS. Udział OS po 12 i 15 miesiącach wyniósł 74,9%. U chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ mediana PFS wyniosła 6,7 miesiąca (10,8 miesiąca dla chorych na płaskonabłonkowego NSCLC z PD-L1 $\geq 1\%$). KN046 w połączeniu z dwulekową chemioterapią z pochodną platyny jest dobrze tolerowany i wykazuje obiecujące korzyści kliniczne w leczeniu 1. linii u chorych na NSCLC w IV stopniu zaawansowania, szczególnie w guzach PD-L1 $\geq 1\%$ i o histologii płaskonabłonkowej. Obecnie trwa główne badanie III fazy wśród chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego lub rozsiajanego płaskonabłonkowego NSCLC.

9046 Results from a phase II study of efitlagimod alpha (soluble LAG-3 protein) and pembrolizumab in patients with PD-L1 unselected metastatic non-small cell lung carcinoma

Timothy Dudley Clay, Margarita Majem, Enriqueta Felip, Bernard Doger, Enric Carcereny Costa, Martin Forster, Matthew Krebs, Julio Antonio Peguero, Christian Mueller, Frederic Triebel

St. John of God Hospital, Perth, Australia; Department of Medical Oncology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; Medical Oncology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; START Madrid Fundacion Jimenez Diaz, Madrid, Spain; Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; University College London Hospitals NHS Foundation, London, United

Kingdom; Division of Cancer Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester and The Christie NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, United Kingdom; Oncology Consultants, Houston, TX; Clinical Development, Immutep, Berlin, Germany; Research & Development, Immutep, Paris, France

Eftilagimod alfa (efti) jest rozpuszczalnym białkiem **LAG-3**, które wiąże się z cząsteczkami MHC klasy II, aby pośredniczyć w aktywacji komórek **prezentujących antygen (APC) i komórek T CD8**. Stymulacja sieci komórek dendrytycznych, a następnie rekrutacja limfocytów T za pomocą efti może wzmocnić odpowiedź przeciwnowotworową. Przedstawiono wyniki części badania II fazy w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC), wcześniej niepoddanych immunoterapii. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wg **iRECIST** był pierwszorzędnym punktem końcowym, a wtórnymi m.in.: tolerancja, przeżycie bez progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS). Efti podawano podskórnie 30 mg co 2 tygodnie przez 8 cykli, a następnie co 3 tygodnie przez 9 cykli wraz z pembrolizumabem (200 mg wlew dożylny co 3 tygodnie do 2 lat). Do badania włączono 36 chorych. ORR wyniósł 27% wśród chorych z TPS < 1%, 39% dla TPS ≥ 1% i 54% dla ≥ 50% TPS. Mediana PFS wyniosła 8,2 miesiąca, podczas gdy mediana OS nie została jeszcze osiągnięta. Najczęstszymi (> 20%) zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, kaszel, zmniejszony apetyt, duszność, świąd, zmęczenie, biegunka, niedokrwistość, zaparcia i ból pleców. Efti w skojarzeniu z pembrolizumabem jest bezpieczne i wykazuje zachęcające działanie przeciwnowotworowe w 1. linii u chorych na zaawansowanego NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1.

9033 Second-line nintedanib plus docetaxel for patients with lung adenocarcinoma after failure on first-line immune checkpoint inhibitor combination therapy: Initial efficacy and safety results from VARGADO Cohort C

Christian Grohé, Thomas Wehler, Tobias Dechow, Sven Henschke, Wolfgang Schuette, Ina Dittrich, Stefan Hammerschmidt, Harald Müller-Huesmann, Christian Schumann, Stefan Krüger, Judith Atz, Rolf Kaiser

Department of Pneumology, ELK Berlin, Berlin, Germany; EVK, Evangelisches Krankenhaus Hamm, Department of Hematology, Oncology, Pneumology and Palliative Medicine, Hamm, Germany; Private Oncology Practice Ravensburg, Ravensburg, Germany; Innere Medizin V, Medizinische Klinik, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg, Germany; Martha-Maria City Hospital Halle-Doelau, Halle, Germany; Lungenklinik Lostau, Lostau, Germany; Department of Internal Medicine, Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz, Germany; Klinik für Hämatologie und Onkologie, Bruederkrankenhaus St. Josef, Paderborn, Germany;

Clinic for Pneumology, Thoracic Oncology, Sleep- and Respiratory Critical Care, Kempten-Oberallgaeu Hospitals, Kempten, Germany; Department of Pulmonology/Allergology/Sleep Medicine and Respiratory Care, Florence Nightingale Hospital, Düsseldorf, Germany; Medical Affairs, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim Am Rhein, Germany

Schemat leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) uległ znaczącym zmianom, obecnie preferowanym leczeniem pierwszej linii u chorych na rozszanego NSCLC bez aktywujących mutacji jest inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (ICI) +/- chemioterapia. Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące dalszego wyboru leczenia. **Nintedanib** (Vargatef), doustny potrójny inhibitor angiokinazy działający na szlaki receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego (VEGFR), receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) i receptora czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR), jest stosowany w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka płuca po niepowodzeniu chemioterapii 1. linii. Przedstawiono wstępne wyniki części trwającego prospektywnego, nieinterwencyjnego badania VARGADO oceniającego skuteczność i bezpieczeństwa nintedanibu w połączeniu z docetakselem w drugiej linii po niepowodzeniu ICI w skojarzeniu z chemioterapią u 100 chorych na gruczolakoraka płuca. Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 37,3%, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) - 4,4 miesiąca. Wśród chorych, u których progresja choroby wystąpiła < 9 miesięcy po rozpoczęciu leczenia 1. linii (n = 66), mediana PFS od rozpoczęcia leczenia nintedanibem z docetakselem wyniosła 4,1 miesiąca, a wśród chorych z progresją choroby ≥ 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia 1. linii (n = 34) - 8,5 miesiąca. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3. związane z leczeniem (TEAE), ciężkie TEAE i TEAE prowadzące do przerwania leczenia zaobserwowano odpowiednio u 47, 37 i 28 chorych. Nintedanib z docetakselem ma zachęcającą skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa u chorych na zaawansowanego gruczolakoraka płuca z progresją po ICI w skojarzeniu z chemioterapią.

9031 A randomized phase III study comparing carboplatin with nab-paclitaxel versus docetaxel for elderly patients with squamous-cell lung cancer: Capital study

Yoichiro Hamamoto, Yoshihito Kogure, Akiko Kada, Hiroya Hashimoto, Shinji Atagi, Yuichi Takiguchi, Hideo Saka, Noriyuki Ebi, Akira Inoue, Takayasu Kurata, Takeharu Yamanaka, Masahiko Ando, Shunichiro Iwasawa, Kaoru Kubota, Mitsuhiro Takenoyama, Takashi Seto, Nobuyuki Yamamoto, Akihiko Gemma

National Hospital Organization Nishisaitama-Chuo National Hospital, Tokorozawa, Japan; Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan; Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan; Core Laboratory, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan; Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Japan; Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine Chiba University, Chiba, Japan; Department of Respiratory Medicine, Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan; Department of Respiratory Medicine, Iizuka Hospital, Iizuka, Japan; Department of Palliative Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan; Kansai Medical University Hospital, Osaka, Japan; Department of Biostatistics, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan; Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Aichi, Japan; Department of Respiratory Medicine, Chiba University Hospital, Chiba, Japan; Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan; Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan; Department of Pulmonary Medicine and Medical Oncology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan; Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Jednolekowa chemioterapia jest jednym ze standardowych sposobów leczenia starszych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). Karboplatyna z nab-paklitakselem wiązała się ze znamienne wyższym udziałem obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu do karboplatyny z paklitakselem u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca i mogła wiązać się z wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia (OS) u chorych w wieku ≥ 70 lat. W wielośrodkowym, otwartym badaniu III fazy, prowadzonym w 92 ośrodkach w Japonii, porównano karboplatynę w połączeniu z [nab-paklitakselem](#) z docetakselem u wcześniej nieleczonych starszych chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego NSCLC. Chorych w wieku ≥ 70 lat, w stanie sprawności 0-1 wg ECOG przydzielono losowo do leczenia docetakselem (D) w dawce 60 mg/m² lub karboplatyną AUC 6 mg/ml/min w połączeniu z cotygodniowym nab-paklitakselem 100 mg/m² (nab-PC) podawanych w 21-dniowych cyklach. Pierwszorzędnym punktem końcowym był OS. Do badania włączono 196 chorych. Mediana wieku wyniosła 76 lat (zakres: 70–88 lat), 87% chorych stanowili mężczyźni. W zaplanowanej analizie pośredniej badanie osiągnęło główny punkt końcowy poprawy OS, przedstawiono analizę końcową. Mediana OS (16,9 vs 10,9 miesiąca) oraz PFS (5,8 vs 4,0) była znamienne dłuższa wśród leczonych nab-PC w porównaniu do D. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były leukopenia (46,3%), neutropenia (63,2%) i niedokrwistość (38,9%) w ramieniu nab-PC oraz leukopenia (56,7%), neutropenia (77,3%) i gorączka neutropeniczna (17,5%) w ramieniu D. Leczenie karboplatyną w połączeniu z nab-paklitakselem wiązało się ze znamienym wydłużeniem OS starszych chorych na płaskonabłonkowego NSCLC porównaniu do D i stało się nowym standardem leczenia w tej grupie chorych.

8574 First long-term results on efficacy and safety of long-acting pasireotide in combination with everolimus in patients with advanced carcinoids (NET) of the lung/thymus: phase II LUNA trial

Eric Baudin, Alfredo Berruti, Mario Giuliano, Wasat Mansoor, Catalin Bobirca, Erik Houtsma, Niamh Fagan, Kjell E. Oberg, Piero Ferolla

Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France; Medical Oncology, University of Brescia, Spedali Civili Hospital, Brescia, Italy; Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Napoli, Italy; The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden; Umbria Regional Cancer Network, Perugia, Italy

[Ewerolimus](#) (EVE) wydłuża czas wolny od progresji (PFS) u chorych na postępujące nieczynnie hormonalnie zaawansowane nowotwory neuroendokrynne klatki piersiowej i przewodu pokarmowego (NET). W prospektywnym wielośrodkowym otwartym badaniu II fazy z losowym doborem chorych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo długodziałającego [pazyreotydu](#) (PAS 60 mg/miesiąc domięśniowo) i EVE (10 mg/dobę doustnie), podawanych samodzielnie lub w skojarzeniu u chorych na postępujące rakowiaki oskrzeli lub grasicy. Wyniki fazy podstawowej dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) i drugorzędowych punktów końcowych po 9 i 12 miesiącach zostały wcześniej opublikowane. Przedstawiono skumulowane wyniki z fazy rozszerzenia. Kluczowymi drugorzędnymi punktami końcowymi ocenianymi w fazie rozszerzonej, obejmującymi wszystkich chorych, u których po 12 miesiącach nie występowała progresja, były: czas wolny od progresji (PFS), czas trwania odpowiedzi biochemicznej (DBR) i czas wolny od progresji biochemicznej (BPFS). Spośród 124 chorych włączonych do fazy podstawowej, 41 chorych włączono do fazy przedłużenia, głównie chorych na rakowiaka płuca (95,1%), z guzami nieczynnymi hormonalnie (82,9%). Skojarzenie PAS + EVE wiązało się z dłuższym PFS i BPFS w porównaniu do nieskojarzonego leczenia PAS i EVE. Profil bezpieczeństwa i tolerancji PAS i EVE samodzielnie lub w połączeniu był zgodny z wcześniejszymi doświadczeniami z tymi lekami, nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

NOWOTWORY UKŁADU POKARMOWEGO

Rafał Czyżykowski

Rak przełyku

4004 Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (modified MAGIC or FLOT protocol)

John V. Reynolds, Shaun R. Preston, Brian O'Neill, Maeve Aine Lowery, Lene Baeksgaard, Thomas Crosby, Moya Cunningham, Sinead Cuffe, Gareth Owen Griffiths, Rajarshi Roy, Stephen Falk, George Hanna, Frederick R. Bartlett, Imelda Parker, Alberto Alvarez-Iglesias, Magnus Nilsson, Guillaume Piessen, Signe Risum, Narayanasamy Ravi, Raymond S. McDermott

Cancer Trials Ireland and St James's Hospital, Dublin, Ireland; Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust, Guildford, United Kingdom; St. Luke's Radiation Oncology Network, Dublin, Ireland; St James's Hospital, Dublin, Ireland; Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Velindre University NHS Trust, Cardiff, United Kingdom; St Luke's Radiation Oncology Network, Dublin, Ireland; St James's Hospital, Dublin, Ireland; Southampton Clinical Trials Unit, University of Southampton, Southampton, United Kingdom; Hull University Teaching Hospitals NHS Trust, Hull, United Kingdom; University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust, Bristol, United Kingdom; St. Mary's Hospital, Imperial College, London, United Kingdom; Portsmouth Hospitals University NHS Trust, Portsmouth, United Kingdom; Cancer Trials Ireland, Dublin, Ireland; HRB Clinical Research Facility, NUI Galway, Galway, Ireland; Division of Surgery, CLINTEC, Karolinska Institutet and Department of Upper Abdominal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; Claude Huriez University Hospital, Lille, France; Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; St. James's Hospital, Dublin, Ireland; Cancer Trials Ireland, Dublin 11, Dublin, Ireland

Najlepsze połączenie leczenia skojarzonego miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego (locally advanced adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction - AEG) nie jest znane. W badaniu Neo-AEGIS oceniano, czy indukcyjne leczenie skojarzone [CROSS](#) (karboplatyna/paklitaksel, radioterapia 41,4 Gy) jest lepsze od okołooperacyjnej chemioterapii, w tym zmodyfikowanego schematu [MAGIC](#) (epirubicyna, cisplatyna/oksaliplatyna, 5-FU/kapecytabina) i [FLOT](#) (docetaksel, 5-FU, leukoworyna, oksaliplatyna). W 24 ośrodkach (Irlandia, Wielka Brytania, Dania, Francja, Szwecja) 377 chorych na AEG w

stopniu zaawansowania cT2-3N0-3M0 przydzielono losowo do CROSS lub chemioterapii okołooperacyjnej (ECF/ECX/EOF/EOX przed 2018 r., opcja FLOT 2019/20). Pierwszorzędowym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia, a drugorzędowymi: toksyczność, udział patologicznych odpowiedzi i powikłania pooperacyjne określane wg [Esophageal Complications Consensus Group \(ECCG\)](#) i stopnia ciężkości [Clavien-Dindo](#). Spośród 362 ocenianych chorych, 178 w ramieniu CROSS, 184 w ramieniu MAGIC/FLOT (157/27), 90% stanowili mężczyźni. Mediana wieku wyniosła 64 lata, 84% chorych miało cechę cT3, a 58% - cN1. Szacowany 3-letni udział przeżyć wyniósł 56% i 57% odpowiednio w ramieniu CROSS i MAGIC/FLOT. Nie wykazano dowodów na to, że chemioterapia okołooperacyjna jest niedopuszczalnie gorsza od leczenia skojarzonego, pomimo większych odpowiedzi patologicznych w ramieniu CROSS.

LBA4001 Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy versus chemo as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: first results of the CheckMate 648 study

Ian Chau, Yuichiro Doki, Jaffer A. Ajani, Jianming Xu, Lucjan Wyrwicz, Satoru Motoyama, Takashi Ogata, Hisato Kawakami, Chih-Hung Hsu, Antoine Adenis, Farid El Hajbi, Maria Di Bartolomeo, Maria Inez Freitas Melro Braghiroli, Eva Holtved, Ioannis Xynos, Xuan Liu, Ming Lei, Kaoru Kondo, Ken Kato, Yuko Kitagawa

Royal Marsden Hospital, Sutton, United Kingdom; Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Affiliated Hospital Cancer Center, Academy of Military Medical Sciences, Beijing, China; Klinika Onkologii i Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii, Warsaw, Poland; Akita University Hospital, Akita, Japan; Kanagawa Cancer Center, Kanagawa, Japan; Kindai University Faculty of Medicine, Osakasayama, Japan; National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France; Centre Oscar Lambret, Lille, France; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy; Institute of Cancer of São Paulo, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; Odense University Hospital, Odense, Denmark; Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ; Department of Head and Neck Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

W badaniu III fazy ([ATTRACTION-3](#)) NIVO wydłużał całkowity czas przeżycia (OS) u wcześniej leczonych chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku (esophageal squamous cell carcinoma – ESCC) w porównaniu do chemioterapii. Przedstawiono dane dotyczące OS i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) z badania [CheckMate 648](#), pierwszego ogólnosiłowego badania III fazy oceniającego zarówno połączenie immunoterapii z



chemioterapią, jak i skojarzoną immunoterapię w tej grupie chorych. Chorych na wcześniej nieleczonych nieoperacyjnego zaawansowanego lub rozlanego ESCC przydzielano losowo do grupy NIVO (240 mg co 2 tygodnie) + chemioterapia (fluorouracyl + cisplatyna co 4 tygodnie), NIVO (3 mg/kg co 2 tygodnie) + IPI (1 mg/kg co 2 tygodnie) lub do wyłącznej chemioterapii. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dla obu porównań były OS i PFS u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, a drugorzędowymi: OS i PFS u wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia. Do badania włączono 970 chorych. NIVO + chemioterapia i NIVO + IPI znacząco wydłużyły OS w porównaniu do chemioterapii zarówno u chorych z PD-L1 $\geq 1\%$, jak i u wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia. Znaczącą korzyść w zakresie PFS zaobserwowano również w grupie NIVO + chemioterapia w porównaniu do chemioterapii u chorych z PD-L1 $\geq 1\%$. NIVO w połączeniu z chemioterapią i NIVO w połączeniu z IPI wydłużyły OS u chorych na zaawansowanego ESCC w porównaniu do wyłącznej chemioterapii. Oba schematy pozwalały na uzyskanie trwałych obiektywnych odpowiedzi przy akceptowalnej toksyczności, każdy z nich może stanowić nową opcję leczenia 1. Linii

Rak dróg żółciowych

4006 Liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine plus cisplatin (GemCis): multicenter comparative randomized phase 2b study (NIFTY)

Changhoon Yoo, Kyu-Pyo Kim, Ilhwan Kim, Myoung Joo Kang, Jaekyung Cheon, Byung Woog Kang, Hyewon Ryu, Jae Ho Jeong, Ji Sung Lee, Kyung Won Kim, Baek-Yeol Ryoo

Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; Inje University, Haeundae-Paik Hospital Medical Oncology, Cancer Center, Busan, South Korea; Haeundae Paik Hospital, Busan, South Korea; Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, South Korea; Department of Oncology/Hematology, Kyungpook National University Medical Center, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, South Korea; Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, Daejeon, South Korea; Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; Clinical Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; Department of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea


Nie ma ustalonego leczenia drugiej linii chorych na rozlanego raka dróg żółciowych (biliary tract cancer - BTC) z progresją po chemioterapii zawierającej gemcytabinę i cisplatynę (GemCis). Chociaż w badaniu [ABC-06](#) wykazano korzyść kliniczną ze stosowania mFOLFOX w porównaniu do leczenia objawów, potrzebne są dalsze badania. W wieloośrodkowym otwartym badaniu fazy IIb chorych na rozlanego BTC z progresją choroby po pierwszej linii GemCis przydzielano losowo do [liposomalnego irynotekanu](#) (nal-IRI; 70 mg/m², 90 min) w połączeniu z 5-FU (2400 mg/m², 46 godzin)/LV (400 mg/m², 30 min), co 2 tygodnie lub do 5-FU/LV, co 2 tygodnie do progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby (PFS) wg zaślepionej niezależnej oceny centralnej (BICR), a drugorzędowymi: PFS wg oceny badacza, całkowity czas przeżycia (OS), udział odpowiedzi (ORR) i bezpieczeństwo. Do oceny włączono 174 chorych. Mediana PFS wg BICR w grupie nal-IRI + 5-FU/LV i w grupie 5-FU/LV wyniosła odpowiednio 7,1 miesiąca i 1,4 miesiąca (p=0,0019), mediana PFS wg badacza - odpowiednio 3,9 miesiąca i 1,6 miesiąca (p<0,0001), a mediana OS - 8,6 miesiąca i 5,5 miesiąca (p=0,0349). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 w grupie nal-IRI + 5-FU/LV były neutropenia, zmęczenie i nudności. Nal-IRI w połączeniu z 5-FU/LV znacząco wydłużył PFS i OS u chorych na BTC z progresją po wcześniejszym leczeniu GemCis w porównaniu do 5-FU/LV. Nal-IRI + 5-FU/LV może stanowić standard leczenia drugiej linii u tej grupie chorych.

Rak okrężnicy

3500 Final overall survival for the phase III KN177 study: pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC)

Thierry Andre, Kai-Keen Shiu, Tae Won Kim, Benny Vittrup Jensen, Lars Henrik Jensen, Cornelis J. A. Punt, Denis Michel Smith, Rocio Garcia-Carbonero, Julia Alcaide, Peter Gibbs, Christelle De La Fouchardiere, Fernando Rivera, Elena Elez, Johanna C. Bendell, Dung T. Le, Takayuki Yoshino, Wen Yan Zhong, David R. Fogelman, Patricia Marinello, Luis A. Diaz

Sorbonne Université and Hôpital-Saint Antoine, Paris, France; University College Hospital, NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; Herlev and Gentofte Hospital, Herlev, Denmark; University Hospital of Southern Denmark, Vejle, Denmark; Department of Medical Oncology, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam UMC, Amsterdam, Netherlands; Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France; Hospital Universitario 12 de Octubre, Imas12, CNIO, UCM, Madrid, Spain; Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain; Western Health, St. Albans, Australia; Centre Léon Bérard, Lyon, France; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain; Vall d'Hebron



Institute of Oncology, Barcelona, Spain; Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology PLLC, Nashville, TN; The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD; National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; MSD China, Shanghai, China; Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

W otwartym badaniu III fazy [KEYNOTE-177 pembrolizumab](#) w 1. linii wiązał się w dłuższym czasem wolnym od progresji (PFS) w drugiej analizie pośredniej (IA2) u chorych na rozlanego raka jelita grubego (metastatic colorectal cancer - mCRC) z [MSI-H/dMMR](#) w porównaniu do chemioterapii. Przedstawiono wyniki końcowej analizy OS (12 miesięcy po IA2). 307 chorych na MSI-H/dMMR mCRC przydzielono losowo do pembrolizumabu 200 mg co 3 tygodnie przez okres do 2 lat lub do leczenia wybranego przez badacza (mFOLFOX6 lub FOLFIRI ± bewacyzumab lub cetuksymab). Leczenie kontynuowano do progresji (PD), niedopuszczalnej toksyczności lub zakończenia 35 cykli (tylko pembrolizumab). Chorzy otrzymujący chemioterapię mogli otrzymywać pembrolizumab (do 35 cykli) po potwierdzeniu PD (cross over). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były OS i PFS, a drugorzędowymi: ORR, czas trwania odpowiedzi (DoR) i bezpieczeństwo. 56 chorych (36%) otrzymało pembrolizumab po PD i dodatkowo 37 chorych otrzymało leczenie anty-PD-1/PD-L1 poza badaniem. Mediana PFS wyniosła 16,5 miesiąca wśród leczonych pembrolizumabem w porównaniu do 8,2 miesiąca wśród podanych chemioterapii, udział ORR - odpowiednio 45,1% i 33,1%, mediana DoR nie została osiągnięta w porównaniu do 10,6 miesiąca. Udział niepożądanych zdarzeń związanych z leczeniem (TRAE) wyniósł odpowiednio 79,7% i 98,6%, w tym TRAE ≥3 - odpowiednio 21,6% i 66,4%. Pembrolizumab w 1. linii leczenia wydłużył PFS chorych na MSI-H/dMMR mCRC przy mniejszej liczbie TRAE w porównaniu do chemioterapii i wiąże się z tendencją do zmniejszenia umieralności, która nie spełniała kryterium znamienności prawdopodobnie ze względu na wysoki udział cross-over. Pembrolizumab jest nowym standardem leczenia 1. linii chorych na MSI-H/dMMR mCRC.

Cardiff University and Velindre Cancer Centre, Cardiff, United Kingdom; University College London, London, United Kingdom; Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow, United Kingdom; University of Leeds, Leeds, United Kingdom; Gastrointestinal Cancer Research Unit, Cookridge Hospital, Leeds, United Kingdom; Medical Research Council Clinical Trials Unit at UCL, London, United Kingdom; MRC Clinical Trials Unit at UCL, London, United Kingdom; Leeds Institute of Medical Research at St James's, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; SW Genomics Laboratory Hub, Bristol, United Kingdom; Western General Hospital, Edinburgh, United Kingdom; Bristol Oncology Centre, Bristol, United Kingdom; St James University Hospital, Fellscliffe Harrogate, United Kingdom; Institute of Cancer Sciences, University of Glasgow, Glasgow G61 1BD, Glasgow, United Kingdom; Headington, Oxford, United Kingdom

Istnieje wiele dowodów z badań z losowym doбором chorych potwierdzających możliwość stosowania przerw w leczeniu chorych na rozlanego raka jelita grubego (metastatic colorectal cancer - mCRC), ale nie są one powszechnie oferowane chorym pomimo zmniejszenia toksyczności bez niekorzystnego wpływu na OS. We wcześniejszych badaniach wykazano, że połączenie kapecytabiny (Cp) z bewacyzumabem wydłużyło PFS, ale nie OS. W badaniu [FOCUS4-N](#) oceniano podtrzymujące leczenie Cp u chorych na nowo rozpoznanego mCRC z kontrolą choroby po leczeniu pierwszej linii. Chorych, dla których leczenie celowane było niedostępne, przydzielano losowo do leczenia podtrzymującego Cp lub aktywnej obserwacji (active monitoring - AM). Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS oceniany za pomocą badania TK wykonywanego co 8 tygodni, a drugorzędowymi: ocena jakości życia i OS. Toksyczność i tolerancję oceniano co 4 tygodnie. Po stwierdzeniu progresji wznawiano leczenie pierwszej linii. Do badania włączono 254 chorych. Częstość zdarzeń była wyższa niż oczekiwano w grupie AM, a ostateczna analiza została rozpoczęta wcześniej w wyniku zatrzymania rekrutacji przez pandemię COVID-19. Jakość życia nie różniła się pomiędzy grupami. Pomimo silnych dowodów na wydłużenie PFS przy leczeniu podtrzymującym, OS pozostaje niezmiennione, a FOCUS4-N dostarcza dodatkowych dowodów na poparcie stosowania przerw w leczeniu jako bezpiecznego sposobu postępowania u chorych ze stabilizacją lub dobrą odpowiedzią na leczenie pierwszej linii u chorych na mCRC. Cp bez bewacyzumabu można zastosować w celu wydłużenia PFS po 16 tygodniach leczenia skojarzonego.

3504 Oral maintenance capecitabine versus active monitoring for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who are stable or responding after 16 weeks of first-line treatment: results from the randomized FOCUS4-N trial

Richard Adams, David Fisher, Janet Graham, Jenny F. Seligmann, Matthew Seymour, Richard S. Kaplan, Emma Yates, Susan D Richman, Philip Quirke, Rachel Butler, Ewan Brown, Stephen Falk, Fiona Jane Collinson, Richard H. Wilson, Louise C. Brown, Tim Maughan, FOCUS4 Investigators

3503 Maintenance therapy with 5-fluoruracil/leucovorin (5FU/LV) plus panitumumab or 5FU/LV alone in RAS wildtype (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) - the PANAMA trial (AIO KRK 0212)

Dominik Paul Modest, Meinolf Karthaus, Stefan Frühauf, Ullrich Graeven, Lothar Müller, Alexander Koenig, Ludwig Fischer Von Weikersthal, Karel Caca, Albrecht Kretzschmar, Eray Goekurt, Siegfried Haas, Annika Kurreck, Arndt Stahler, Volker Heinemann, Swantje Held, Armin Jarosch, David Horst, Stefan Kasper, Sebastian Stintzing, Tanja Trarbach

Department of Medicine III, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany; Hematology, Oncology, and Palliative Medicine, Klinikum Neuperlach and Harlaching, Munich, Germany; Klinik Dr. Hancken, Stade, Germany; Kliniken Maria Hilf GmbH, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie, Mönchengladbach, Germany; Onkologie UnterEms, Leer, Germany; Department of Gastroenterology, Gastrointestinal Oncology and Endocrinology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany; Gesundheitszentrum St Marien, Amberg, Germany; Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg, Germany; Practice for hematology and oncology, MVZ Mitte, Leipzig, Germany; Hematology Oncology Practice Eppendorf, and University Cancer Center Hamburg, Hamburg, Germany; Clinics for Haematology, Oncology and Nephrology, Friedrich-Ebert Hospital, Neumuenster, Germany; Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany; Medical Department, Munich, Germany; University Hospital Munich, LMU Munich, Munich, Germany; Clinassess GmbH, Leverkusen, Germany; Charité Medizinische Universitaet Berlin, Institute for Pathology, Berlin, Germany; University Hospital Essen, Essen, Germany; Medical Department, Division of Hematology, Oncology, and Tumor Immunology (CCM), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; Praxis für interdisziplinäre Onkologie, Denzlingen, Germany

Planowane przerwy w leczeniu są stosowane u chorych na rozlanego raka jelita grubego (mCRC). Podstawą większości strategii podtrzymujących jest 5FU/LV. Przeciwciała przeciw EGFR mogą zwiększyć skuteczność leczenia podtrzymującego 5FU/LV u chorych na mCRC bez [mutacji RAS](#) (RAS WT). Chorych na RAS WT mCRC po indukcyjnym leczeniu sześcioma cyklami FOLFOX (5FU/LV, oksaliplatyna) z [panitumumabem](#) przydzielano losowo do leczenia podtrzymującego 5FU/LV w połączeniu z panitumumabem lub wyłącznie do 5FU/LV. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS). Do analizy włączono 248 chorych. PFS był znamienne dłuższy wśród leczonych 5FU/LV w połączeniu z panitumumabem w porównaniu do wyłącznego 5FU/LV (8,8 miesiący vs 5,7 miesiący, $p = 0,014$). Leczenie podtrzymujące 5FU/LV w połączeniu z panitumumabem u chorych na RAS WT mCRC wydaje się mieć przewagę nad wyłącznym 5FU/LV i powinno być standardowym schematem stosowanym w leczeniu podtrzymującym po leczeniu indukcyjnym FOLFOX w połączeniu z panitumumabem

3506 Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: the CHRONOS trial

Andrea Sartore-Bianchi, Filippo Pietrantonio, Sara Lonardi, Benedetta Mussolin, Francesco Rua, Elisabetta Fenocchio, Alessio Amatu, Salvatore Corallo, Chiara Manai, Federica Tosi, Paolo Manca, Francesca Daniel, Valter Torri, Angelo Vanzulli, Giovanni Cappello, Caterina Marchiò, Anna Sapino, Silvia Marsoni, Salvatore Siena, Alberto Bardelli

Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, University of Milano, Milan, Italy; Medical Oncology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; Veneto Institute of Oncology (IOV)-IRCCS, Padua, Italy; Istituto di Candiolo, Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, IRCCS, Candiolo, Italy; Multidisciplinary Outpatient Oncology Clinic, Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo, Italy; Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy; Department of Medical Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; Mario Negri Institute for Pharmacological Research-IRCCS, Milan, Italy; Istituto di Candiolo, Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, IRCCS, Candiolo, Italy; IFOM, FIRC Institute of Molecular Oncology, Milan, Italy; Candiolo Cancer Institute-IRCCS, University of Torino, Torino, Italy

Pomimo postępów w diagnostyce molekularnej rozlanego raka jelita grubego (mCRC), skuteczność terapeutyczna pozostaje ograniczona do podgrup chorych bez mutacji RAS, z amplifikacją ERBB2, mutacją BRAF i MSI-H. Ponowne podawanie przeciwciał monoklonalnych anty-EGFR jest często empirycznie stosowane z pewnymi korzyściami w kolejnych liniach leczenia. Stwierdzono, że ilość zmutoowanych klonów [ektodomeny](#) RAS i EGFR, które pojawiają się we krwi podczas blokady EGFR, zmniejsza się po zakończeniu leczenia przeciwciałami, co prowadzi do odzyskania wrażliwości na lek. Do wieloosrodkowego badania II fazy włączono chorych na mCRC bez mutacji RAS/BRAF z obiektywną odpowiedzią, a następnie progresją w dowolnej linii leczenia zawierającego przeciwciała anty-EGFR, z prawidłową ektodomeną (WT) RAS, BRAF i EGFR w krążącym DNA guza ([ctDNA](#)) w badaniu przesiewowym po progresji po ostatnim schemacie leczenia nie zawierającym anty-EGFR. Obecność mutacji RAS, BRAF i EGFR w ctDNA oceniano metodą ddPCR i [sekwencjonowania nowej generacji](#). Panitumumab w dawce 6 mg/kg podawano dożylnie co dwa tygodnie do progresji. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział obiektywnych odpowiedzi (ORR). 52 chorych poddano badaniu przesiewowemu za pomocą [biopsji płynnej](#). Do badania włączono 27 spośród 36 chorych, u których nie stwierdzono mutacji RAS/BRAF/EGFR w ctDNA. Leczenie anty-EGFR podano wcześniej w 1. linii u 63%, 2. - u 15% i w kolejnych u 22% chorych. Mediana liczby poprzednich linii leczenia wyniosła 3. Pierwszorzędowny punkt końcowy został osiągnięty, ORR wyniósł 30%. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 16 tygodni, a mediana czasu trwania odpowiedzi - 17 tygodni. Ponowne leczenie przeciwciałami anty-EGFR na podstawie wyników biopsji płynnej prowadzi do dalszych obiektywnych odpowiedzi u 1/3 chorych.

WCZESNY RAK PIERSI

Joanna Kufel-Grabowska

505 Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: the CHRONOS trial

Jennifer Keating Litton, Joseph Thaddeus Beck, Jason M. Jones, Jay Andersen, Joanne Lorraine Blum, Lida A. Mina, Raymond Brig, Michael A. Danso, Yuan Yuan, Antonello Abbattista, Kay Noonan, Jayeta Chakrabarti, Akos Czibere, William Fraser Symmans, Melinda L. Telli

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Highlands Oncology Group, Springdale, AR; Avera Cancer Institute, Sioux Falls, SD; Compass Oncology, West Cancer Center, Tigard, OR; Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, US Oncology Network, Dallas, TX; Banner MD Anderson Cancer Center, Gilbert, AZ; Brig Center for Cancer Care and Survivorship, Knoxville, TN; Virginia Oncology Associates, Norfolk, VA; City of Hope Comprehensive Cancer Center and Beckman Research Institute, Duarte, CA; Pfizer Oncology, Milan, Italy; Pfizer Inc., Groton, CT; Pfizer Inc., Walton Oaks, United Kingdom; Pfizer Inc., Cambridge, MA; Stanford University School of Medicine, Stanford, CA

Talazoparyb (TALA) jest inhibitorem polimerazy **poli(ADP-rybozy)** stosowanym w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi (BC) z zarodkową mutacją BRCA1/2 (gBRCA1/2). W nierandomizowanym jednoramiennym otwartym badaniu II fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TALA w indukcyjnym leczeniu chorych na wczesnego HER2-dodatniego BC z mutacją gBRCA1/2. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział całkowitych odpowiedzi patologicznych (**pCR**) po 24-tygodniowym indukcyjnym leczeniu TALA w dawce 1 mg na dobę (0,75 mg w umiarkowanej niewydolności nerek) podczas zabiegu operacyjnego. Skuteczność leczenia oceniano u 48 chorych (spośród 61 włączonych do badania), które otrzymały co najmniej 80% dawki TALA przepisanej na początku leczenia i przeszły operację piersi oraz ocenę pCR, a także chore, u których nastąpiła progresja przed oceną pCR. U wszystkich chorych rozpoznano potrójnie ujemnego BC. Średni wiek wynosił 44,6 lat. U 10 chorych (16,4%) przerwano leczenie z powodu progresji. Indukcyjne leczenie TALA było skuteczne i pozwalało na uzyskanie udziałów pCR porównywalnych do chemioterapii z udziałem antracyklin i taksoidów i było dobrze tolerowane.

LBA1 OlympiA: a phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer

Andrew Tutt, Judy Ellen Garber, Bella Kaufman, Giuseppe Viale, Debora Fumagalli, Priya Rastogi, Richard D. Gelber, Evandro de Azambuja, Anitra Fielding, Judith Balmana Gelpi, Karen A. Gelmon, Nigel Baker, Amal Arahmani, Elzbieta Senkus-Konefka, Eleanor Mc Fadden, Vassiliki Karantzis, Sunil R. Lakhani, Greg Yothers, Christine Campbell, Charles E. Geyer

Breast Cancer Now, Toby Robins Research Centre, The Institute of Cancer Research, and The Breast Cancer Now Unit, Guy's Hospital Cancer Centre, King's College London, London, United Kingdom; Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA; Breast Oncology Institute, Sheba Medical Center, Tel Aviv University, Tel Hashomer, Israel; University of Milan, Milan, Italy; Breast International Group, Brussels, Belgium; University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, and Harvard TH Chan School of Public Health, Frontier Science Foundation, Boston, MA; Institut Jules Bordet and Université Libre de Bruxelles (U.L.B), Brussels, Belgium; AstraZeneca, Gaithersburg, MD; Hospital Vall d'Hebron and Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; Department of Medical Oncology, BC Cancer, Vancouver, BC, Canada; AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; Medical University of Gdańsk, Department of Oncology and Radiotherapy, Gdańsk, Poland; Frontier Science (Scotland) Ltd, Kinross, United Kingdom; Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ; The University of Queensland Centre for Clinical Research & Pathology Queensland, Brisbane, Australia; University of Pittsburgh Department of Biostatistics, and NRG Oncology Statistics and Data Management Center, Pittsburgh, PA; Frontier Science (Scotland) Ltd., Kinross, United Kingdom; Houston Methodist Cancer Center, Houston, TX

Inhibitory PARP (iPARP) są stosowane w leczeniu nowotworów z uszkodzeniem mechanizmów naprawy rekombinacji homologicznej. **Olaparyb** (OL) jest zarejestrowany w leczeniu rozlanego HER2-ujemnego raka piersi z zarodkową mutacją BRCA1/2 (gBRCAm). Pomimo stosowania indukcyjnej chemioterapii (NACT) udział nawrotów u chorych na wczesnego raka piersi (EBC) z gBRCAm jest wysoki. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy OlympiA chore na wczesnego HER2-ujemnego raka piersi (potrójnie ujemnego [TNBC] lub hormonododatniego [HR+BC] wysokiego ryzyka) z gBRCAm (w stopniu zaawansowania TNBC $\geq pT2$ lub $\geq pN1$ przed uzupełniającą chemioterapią [ACT] lub bez pCR po NACT; HR+ BC ≥ 4 zajęte węzły chłonne przed ACT lub brak pCR i **CPS&EG** ≥ 3 po NACT) po pierwotnym leczeniu miejscowym i ACT/NACT przydzielano losowo do roku ciągłego doustnego OL (300 mg BID) lub placebo (PL). Dopuszczono leczenie hormonalne i bisfosfoniary. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od choroby inwazyjnej (invasive disease-free survival - IDFS) w grupie zgodnej z intencją leczenia, a drugorzędownymi: czas wolny od rozsiewu (distant disease-free survival - DDFS), całkowity czas przeżycia (OS) i bezpieczeństwo. Do badania włączono 1836 chorych, w tym 82,2% TNBC, 49,9% po ACT i 50,1% po NACT, 26,5% po leczeniu z udziałem pochodnych platyny. Badanie odślepiono, ponieważ w pośredniej analizie po 2,5 letniej

medianie obserwacji wykazano znamienne wydłużenie IDFS i DDFS wśród leczonych OL w porównaniu do PL ($P < 0,0001$). OS był nieznamienne dłuższy wśród leczonych OL w porównaniu do PL. Uzupełniające leczenie OL po ACT lub NACT znamienne wydłużyło IDFS i DDFS u chorych na HER2-ujemnego EBC wysokiego ryzyka z gBRCAm przy akceptowalnej toksyczności.

506 Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized GeparNUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC)

Sibylle Loibl, Andreas Schneeweiss, Jens Bodo Huober, Michael Braun, Julia Rey, Jens U. Blohmer, Jenny Furlanetto, Dirk Michael Zahm, Claus Hanusch, Jörg Thomalla, Christian Jackisch, Peter Staib, Theresa Link, Kerstin Rhiem, Christine Solbach, Peter A. Fasching, Nicole Burchardi, Carsten Denkert, Michael Untch

German Breast Group (GBG), Neu-Isenburg, Germany; University Hospital and German Cancer Research Center Heidelberg, Heidelberg, Germany; Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Germany; Rotkreuzklinikum, Munich, Germany; Gynäkologie mit Brustzentrum Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany; SRH Waldklinikum Gera GmbH, Gera, Germany; Rotkreuzklinikum, Frauenklinik, Munich, Germany; Praxis fuer Haematologie und Onkologie, Koblenz, Germany; Sana Klinikum, Offenbach, Germany; St. Antonius Hospital, Eschweiler, Germany; TU Dresden, Dresden, Germany; Center for Familial Breast and Ovarian Cancer and Center for Integrated Oncology (CIO), Medical Faculty, University of Cologne and University Hospital Cologne, Cologne, Germany; University Hospital Frankfurt, Frankfurt Am Main, Germany; Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; Institute of Pathology, Philipps-University Marburg and University Hospital Marburg, Marburg, Germany; Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany

Durwalumab, inhibitor punktów kontrolnych anty-PD-L1 (CPI), zwiększał udział patologicznych całkowitych odpowiedzi (pCR), szczególnie u chorych leczonych wyłącznie durwalumabem przed rozpoczęciem chemioterapii (Loibl i wsp. *Ann Oncol* 2019). W badaniu GeparNuevo oceniano dodanie durwalumabu do standardowej indukcyjnej chemioterapii (NACT) u chorych na wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) cT1b-cT4a-d. Chore przydzielano losowo do durwalumabu (D) 1,5 g dożylnie lub do placebo podawanych co 4 tygodnie. D/placebo (0,75 g iv) podawano przez pierwsze 2 tygodnie (faza „okna”), następnie D/placebo + nab-paklitaksel 125 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni, a następnie D/placebo + epirubicyna/cyklofosfamid (EC) co 2 tygodnie przez 4 cykle. Głównym celem był udział pCR (ypT0 ypN0), a drugorzędowymi: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS), przeżycie wolne od rozsiewu (DDFS) i przeżycie całkowite (OS). Do badania włączono 174 chore. Udział pCR wśród

leczonych durwalumabem wyniósł 53,4% w porównaniu do 44,2% wśród otrzymujących placebo. Efekt durwalumabu zaobserwowano tylko w grupie „okna” (pCR 61,0% w porównaniu z 41,4%). Udział 3-letnich iDFS u chorych z pCR w porównaniu do chorych bez pCR wyniósł 92,0% vs 71,9% ($p = 0,002$). Udział 3-letnich iDFS wyniósł 84,9% wśród leczonych durwalumabem w porównaniu do 76,9% w grupie placebo ($p = 0,0559$), 3-letnich DDFS - odpowiednio 91,4% i 79,5% ($p = 0,0148$), a 3-letnich OS 95,1% i 83,1% ($p = 0,0076$). Nie zaobserwowano różnic w iDFS, DDFS i OS pomiędzy grupą „z oknem” i „bez okna”. Dołączenie durwalumabu do indukcyjnej chemioterapii u chorych na TNBC znamienne poprawiło odległe wyniki leczenia pomimo niewielkiego wzrostu odsetka pCR i braku kontynuacji leczenia po zabiegu operacyjnym.

605 A randomized phase III post-operative trial of platinum-based chemotherapy (P) versus capecitabine (C) in patients with residual triple-negative breast cancer (TNBC) following neoadjuvant chemotherapy (NAC): ECOG-ACRIN EA1131

Ingrid A. Mayer, Fengmin Zhao, Carlos L. Arteaga, William Fraser Symmans, Ben Ho Park, Brian Leslie Burnette, Amye Juliet Tevaarwerk, Sofia F. Garcia, Karen L. Smith, Erica L. Mayer, William M. Sikov, Eve T. Rodler, Lynne I. Wagner, Angela DeMichiele, Joseph A. Sparano, Antonio C. Wolff, Kathy Miller

Vanderbilt University, Nashville, TN; Dana-Farber Cancer Institute, Malden, MA; Vanderbilt University Ingram Cancer Center, Nashville, TN; The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins University, Baltimore, MD; Cancer Research of Wisconsin and Northern Michigan (CROWN) NCORP, Green Bay, WI; University of Wisconsin Carbone Cancer Center, Madison, WI; Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL; Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, MD; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Women and Infants Hospital of Rhode Island, Providence, RI; Fremont-Rideout Cancer Center, Marysville, CA; Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, NC; Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Montefiore Medical Center/Albert Einstein College of Medicine/Albert Einstein Cancer Center, Bronx, NY; Indiana University Simon Cancer Center Indianapolis, Indianapolis, IN

Chore na potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) z resztkową chorobą inwazyjną (residual invasive disease - RD) po indukcyjnej chemioterapii (NAC) mają bardzo wysokie ryzyko nawrotu, które może być obniżone przez uzupełniające leczenie kapecytabiną (C). Modele przedkliniczne wspierają stosowanie pochodnych platyny (P) w podstawnym podtypie TNBC. W badaniu typu non-inferiority oceniano przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) u chorych na podstawny podtyp TNBC po uzupełniającym zastosowaniu P zamiast C. Chore na TNBC w II/III stopniu zaawansowania po NAC zawierającej taksoidy +/- antracykliny z co najmniej 1-cm RD w materiale chirurgicznym przydzielano losowo do P (karboplatyna lub cisplatyna raz na 3 tygodnie przez 4 cykle) lub C (14/7 dni co 3



tygodnie przez 6 cykli). Podtyp TNBC (podstawny vs niepodstawny) oceniano przy użyciu [PAM50](#). Do badania włączono 401 spośród 775 zaplanowanych chorych, u 310 (77%) stwierdzono podtyp podstawny TNBC. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia występowały częściej wśród leczonych P (25% vs 15%). Udział 3-letnich iDFS dla ramienia P wyniósł 40% i 44% dla ramienia C. Komitet ds. Bezpieczeństwa Danych i Monitorowania zalecił przerwanie badania podczas piątej analizy pośredniej w marcu 2021 r. z powodu małego prawdopodobieństwa wykazania równoważności lub wyższości ramienia P. Udział 3-letnich iDFS wśród chorych na TNBC z RD po NAC był niższy od oczekiwanego niezależnie od stosowanego leczenia. U chorych na TNBC, szczególnie z podtypem podstawnym, z co najmniej 1-cm RD po NAC i wysokim ryzykiem nawrotu nie uzyskano poprawy wyników po zastosowaniu P w leczeniu uzupełniającym.

504 Prognostic impact of recurrence score, endocrine response and clinical-pathological factors in high-risk luminal breast cancer: results from the WSG-ADAPT HR+/HER2- chemotherapy trial

Oleg Gluz, Ulrike Nitz, Matthias Christgen, Michael Braun, Kerstin Luedtke-Heckenkamp, Maren Darsow, Helmut Forstbauer, Jochem Potenberg, Christoph Uleer, Eva-Maria Grischke, Bahriye Aktas, Claudia Schumacher, Christine zu Eulenburg, Katarzyna Jozwiak, Ronald E. Kates, Monika Graeser, Rachel Wuerstlein, Hans Heinrich Kreipe, Sherko Kuemmel, Nadia Harbeck, West German Study Group

West German Study Group and Ev. Hospital Bethesda, Breast Center Niederrhein, Moenchengladbach, Germany and University Hospital Cologne, Cologne, Germany; West German Study Group/Breast Center Niederrhein, Moenchengladbach, Germany; Medical School Hannover, Institute of Pathology, Hannover, Germany; Interdisciplinary Breast Center, Rotkreuz-Clinics Munich, Munich, Germany; Department of Oncology and Hematology, Niels-Stensen-Kliniken, Georgsmarienhütte, Germany; Luisenhospital Duesseldorf, Practice for Senologic Oncology, Duesseldorf, Germany, Duesseldorf, Germany; GFO Clinics Troisdorf, Troisdorf, Germany; Ev. Waldkrankenhaus, Berlin, Germany; Gynecology Practice, Hildesheim, Germany; University Women's Clinic Tuebingen, Eberhard Karls University, Tubingen, Germany; University of Leipzig Medical Center, Department of Gynecology, Leipzig, Germany; St. Elisabeth Hospital Köln-Hohenlind, Cologne, Germany; West German Study Group, Moenchengladbach, Germany; Medical School Brandenburg, Institute for Biometrics and Registry Research, Neuruppin, Neuruppin, Germany; Breast Center Niederrhein, Moenchengladbach, Germany; West German Study Group, Moenchengladbach, Germany and Breast Center, Dept. Obstetrics & Gynecology, University of Munich (LMU) and CCCLMU, Munich, Germany; Breast Center, Ev. Clinics Essen-Mitte and West German Study Group, Essen, Germany

Chore na wczesnego raka piersi (EBC) HR+/HER2- po menopauzie z cechą N0-1 i [RSTM](#) > 25 oraz znaczna część chorych przed menopauzą może odnieść korzyść z dodania uzupełniającej chemioterapii (CT) do hormonoterapii (ET). Wielkość bezwzględnej korzyści z intensyfikacji leczenia wydaje się zależeć od kliniczno-patologicznych i

biologicznych czynników rokowniczych. Po raz pierwszy przedstawiono wyniki części prospektywnego badania III fazy WSG-ADAPT HR+/HER- łączącego biomarkery statyczne (RS w wyjściowej biopsji rdzeniowej - CB) i dynamiczne (odpowiedź Ki67) w celu optymalizacji leczenia uzupełniającego u chorych na typ luminalny EBC. Chore na HR+/HER2 EBC z klinicznie wysokim ryzykiem (cT2-4 lub klinicznie N+ lub G3 lub Ki67 > 15%) były początkowo poddane standardowej ET przez 3 (+/-1) tygodnie (po menopauzie: głównie [AI](#); przed menopauzą: [TAM](#)) przed zabiegiem operacyjnym lub sekwencyjną CB. Chore z cN2-3 lub G3/Ki67 > 40% przydzielano losowo bezpośrednio do badania z CT. Chore z pN0-1 z RS 0-11 lub RS 12-25 z odpowiedzią na ET (Ki67 po leczeniu hormonalnym < 10%) otrzymywały wyłącznie ET. Pozostała grupa wysokiego ryzyka została losowo przydzielona do badania z CT: indukcyjna CT ze zwiększoną gęstością dawki (4 x paklitaksel, 4xEC co 2 tygodnie vs 8 x nab-paklitaksel co tydzień, 4xEC co 2 tygodnie), a następnie ET. Wyższe Ki-67 (sprzed leczenia i po ET) wiązało się ze znamienne krótszym iDFS. W grupie CT wyższe RS, zajęcie węzłów chłonnych (LN) i duża wielkość guza były związane z gorszym przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (iDFS). Jednak iDFS różniło się między cechą N1 i N0 tylko wśród młodszych chorych (< 50 lat). U chorych z >4 dodatnimi LN, niższe RS wiązało się z wyższym udziałem 5-letnich iDFS (RS0-11 vs RS > 25 odpowiednio 90% vs 64%). U chorych z RS > 25 niski Ki67 po ET, cecha N0 i cecha c/pT1 wiązały się z poprawą iDFS. Udział 5-letnich iDFS był wyższy szczególnie u chorych z odpowiedzią na ET (84%) w porównaniu do chorych bez takiej odpowiedzi (77%; p = 0,040). Młodsze chore (<50 lat) z N0-1 RS 12-25 bez odpowiedzi na ET poddane CT miały nieznamienne gorszy 5-letni iDFS (89%) w porównaniu do chorych z odpowiedzią na ET leczonych tylko ET (92%; p = 0,249). Pierwsze wyniki z prospektywnej grupy wysokiego ryzyka z dużego prospektywnego badania III fazy ADAPT dostarczają dowodów na dobre rokowanie u niektórych chorych z >4 dodatnimi LN i m.in. niskim RS. Ponadto połączenie niższego Ki-67 po hormonoterapii i ograniczonej masy guza może być obiecującym kryterium strategii deeskalacji CT nawet u chorych z wysokim RS.

503 De-escalated neoadjuvant pertuzumab + trastuzumab with or without paclitaxel weekly in HR-/HER2+ early breast cancer: ADAPT-HR-/HER2+ biomarker and survival results

Nadia Harbeck, Oleg Gluz, Matthias Christgen, Sherko Kuemmel, Eva-Maria Grischke, Michael Braun, Jochem Potenberg, Katja Krauss, Claudia Schumacher, Helmut Forstbauer,



Toralf Reimer, Andrea Stefek, Hans Holger Fischer, Enrico Pelz, Monika Graeser, Christine zu Eulenburg, Ronald E. Kates, Rachel Wuerstlein, Hans Heinrich Kreipe, Ulrike Nitz, West German Study Group

Breast Center, Dept. Obstetrics & Gynecology, University of Munich (LMU) and CCCLMU and West German Study Group, Munich, Germany; West German Study Group and Ev. Hospital Bethesda, Breast Center Niederrhein, Moenchengladbach, Germany and University Hospital Cologne, Cologne, Germany; Medical School Hannover, Institute of Pathology, Hannover, Germany; Breast Center, Ev. Clinics Essen-Mitte and Women's Clinic, Charité Berlin and West German Study Group, Essen, Germany; Universitäts-Frauenklinik Tuebingen, Eberhard Karls University, Tuebingen, Germany; Interdisciplinary Breast Center, Rotkreuz-Clinics Munich, Munich, Germany; Ev. Waldkrankenhaus, Berlin, Germany; Breast Center, Dept. Obstetrics & Gynecology, RWTH Aachen, Aachen, Germany; St. Elisabeth Hospital Köln-Hohenlind, Cologne, Germany; Praxisnetzwerk Hämatologie/intern. Onkologie, Troisdorf, Germany; University Hospital Gynecology and Policlinic Rostock, Rostock, Germany; Johanniter KH Stendal, Stendal, Germany; Evangelische Kliniken Gelsenkirchen, Germany, Gelsenkirchen, Germany; Institute for Pathology, Viersen, Germany; Breast Center Niederrhein, Ev. Bethesda Hospital and Department of Gynecology, University Medical Center Hamburg and West German Study Group, Mönchengladbach, Germany; West German Study Group, Mönchengladbach, Germany; Breast Center, Dept. OB&GYN, University of Munich (LMU) and CCCLMU, West German Study Group, Munich, Germany; Hanover Medical School, Institute of Pathology, Hannover, Germany; West German Study Group/Breast Center Niederrhein, Mönchengladbach, Germany

Stosowanie mniej intensywnych schematów indukcyjnego leczenia, zwłaszcza bez chemioterapii (CT), u chorych na HER2+ wczesnego raka piersi (EBC) wymaga potwierdzenia w badaniach oceniających czas przeżycia. W prospektywnym wieloośrodkowym badaniu II fazy WSG-ADAPT-HR-/HER2+ (części parasolowego badania ADAPT) udział pCR u chorych na HR-/HER2+ EBC wyniósł 90% po 12-tygodniowym indukcyjnym leczeniu paklitakselem (Pac) z pertuzumabem (P) i trastuzumabem (T) i 34% po leczeniu P + T. Przedstawiono pierwsze dane dotyczące przeżycia. Chore na HR-ujemnego (ER i PR < 1%) i HER2-dodatniego EBC z cT1-cT4c cN0-3 przydzielono losowo do 4 cykli P + T +/- Pac (w dniach 1, 8, 15) podawanych co 3 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział pCR (ypT0/is ypN0). Pominięcie dalszej CT było dozwolone u chorych z pCR. Badanie przerwano z powodu wyższości pCR w grupie P + T + Pac. Do badania włączono 134 chore. Po medianie obserwacji 5 lat nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżyć wolnych od choroby inwazyjnej (iDFS) i rozsiewu (dDFS) oraz całkowitego czasu przeżycia (OS); pCR po 12-tygodniowym leczeniu (niezależnie od ramienia badania) była związana ze znamienne wyższym udziałem 5-letnich iDFS (98,5% vs 82%). Spośród 69 chorych z pCR, 39 (56,5%) nie otrzymało dalszej CT, w tej grupie niepowodzenie leczenia stwierdzono tylko u jednej chorej (1,4%). W ramieniu P + T nie stwierdzono pCR u chorych z niską ekspresją HER2 (IHC 1+/2+ i FISH-dodatni) i/lub podtypem podstawnym (basal-like) według PAM50. W całej badanej grupie niska ekspresja HER2 i/lub brak wczesnej

odpowiedzi były znamienne związane z gorszym dDFS i iDFS. Po raz pierwszy w prospektywnym wieloośrodkowym badaniu wykazano zarówno doskonały odsetek pCR, jak i czas przeżycia u chorych poddanych mniej intensywnemu leczeniu indukcyjnemu, niezależnie od dalszego stosowania CT. Badanie schematów bez CT może wymagać skoncentrowania się tylko na wybranych chorych (np. z wysoką ekspresją HER2 lub z typem innym niż podstawny). W badaniu ADAPT HR-/HER2+ wczesna pCR po 12 tygodniach indukcyjnego P + T + Pac była silnie związana z poprawą rokowania, może służyć jako kliniczny marker rokowniczy do dalszej deeskalacji leczenia.

ZAAWANSOWANY RAK PIERSI

Joanna Kufel-Grabowska

1000 Overall survival with palbociclib + fulvestrant in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer: updated analyses from PALOMA-3

Massimo Cristofanilli, Hope S. Rugo, Seock-Ah Im, Dennis J. Slamon, Nadia Harbeck, Igor Bondarenko, Norikazu Masuda, Marco Colleoni, Angela DeMichele, Sherene Loi, Hiroji Iwata, Ben O'Leary, Eustratios Bananis, Yuan Liu, Xin Huang, Sindy Kim, Mariajose Lechuga, Nicholas C. Turner

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL; University of California San Francisco Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA; Seoul National University Hospital, Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea; David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Santa Monica, CA; Brustzentrum der Universität München (LMU), Munich, Germany; Dnipropetrovsk Medical Academy, City Multiple-Discipline Clinical Hospital #4, Dnipropetrovsk, Ukraine; National Hospital Organization, Osaka National Hospital, Osaka, Japan; European Institute of Oncology, Milan, Italy; Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Peter MacCallum Cancer Centre, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan; Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, London, United Kingdom; Pfizer Inc, New York, NY; Pfizer Inc, San Diego, CA

W podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo badaniu III fazy [PALOMA-3](#) [palbociclib](#) z [fulwestrantem](#) (PAL+FUL) znamienne wydłużył czas wolny od progresji (PFS) oraz całkowity czas przeżycia (OS) w porównaniu do placebo (PBO) + FUL. Przedstawiono wyniki analizy OS z dłuższą medianą okresu obserwacji 73,3 miesiąca. 521 chorych na zaawansowanego raka piersi (advanced breast cancer - ABC) HR+/HER2- z progresją po wcześniejszym leczeniu hormonalnym przydzielono losowo do PAL (125 mg/d doustnie, schemat 3/1 tyg.) + FUL (500 mg wstrzyknięcie domięśniowe) lub do PBO + FUL. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS, a kluczowym drugorzędowym - OS. Udział 5-letnich OS wyniósł 23,3% w grupie z PAL+FUL i 16,8% w grupie PBO+FUL. Wydłużenie OS wśród leczonych PAL+FUL obserwowano w większości podgrup, z wyjątkiem chorych z opornością hormonalną lub po wcześniejszej chemioterapii z powodu ABC. Klinicznie znamienne wydłużenie OS po leczeniu PAL+FUL utrzymywało się przy medianie obserwacji >6 lat u

chorych na HR+/HER2- ABC, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia hormonalnego.

1001 Updated overall survival results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with fulvestrant ± ribociclib

Dennis J. Slamon, Patrick Neven, Stephen K. L. Chia, Guy Heinrich Maria Jerusalem, Michelino De Laurentiis, Seock-Ah Im, Katarina Petrakova, Giulia Valeria Bianchi, Miguel Martin, Arnd Nusch, Gabe S. Sonke, Luis de la Cruz-Merino, J. Thaddeus Beck, Craig Wang, Uday Deore, Arunava Chakravarty, Juan Pablo Zarate, Tetiana Taran, Peter A. Fasching

David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Santa Monica, CA; Department of Gynaecology & Obstetrics and Multidisciplinary Breast Centre, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; NSABP/NRG Oncology, and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada; CHU Liège and Liège University, Liège, Belgium; Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale"-Breast Oncology Unit, Naples, Italy; Cancer Research Institute, College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; Masarykuv Onkologický Ústav, Brno, Czech Republic; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERONC, Universidad Complutense de Madrid. GEICAM Breast Cancer Group, Madrid, Spain; Onkologische Praxis Velbert, Velbert, Germany; Department of Medical Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Netherlands; Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain; Highlands Oncology Group, Springdale, AR; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ; Novartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover, NJ; Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

W badaniu III fazy [MONALEESA-3](#) wykazano znamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS) po leczeniu [rybociklibem](#) (RIB), inhibitorem kinazy zależnej od cyklin 4/6 ([ICDK4/6](#)) w połączeniu z fulwestrantem (FUL) w porównaniu z placebo (PBO) w połączeniu z FUL w leczeniu pierwszej lub drugiej linii u chorych na zaawansowanego raka piersi (advanced breast cancer - ABC) HR+/HER2- po menopauzie (mediana nieosiągnięta vs 40,0 miesiący; iloraz ryzyka [HR] 0,72; 95% CI 0,57-0,92, p=0,0455). Po odślepieniu badania chore z ramienia PBO mogły otrzymać RIB (cross over). Przedstawiono analizę OS po dodatkowej medianie 16,9 miesiąca obserwacji. Chore HR+/HER2- ABC po menopauzie przydzielano losowo do grupy RIB+FUL lub PBO+FUL w 1. lub 2. linii leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 56,3 miesiąca, 68 (14,0%) i 21 (8,7%) chorych nadal było leczonych odpowiednio w grupach RIB i PBO. Po przedłużonym okresie obserwacji RIB + FUL nadal wiązał się z korzyścią w OS w porównaniu z PBO + FUL (mediana 53,7 vs 41,5 miesiąca). RIB + FUL wydłużył OS vs PBO + FUL w obu liniach leczenia. Wykazana wcześniej znamienna korzyść w zakresie OS u chorych na HR+/HER2- ABC po menopauzie po zastosowaniu RIB + FUL w porównaniu z PBO + FUL utrzymywała się po prawie 5 latach obserwacji. Korzyści ze



stosowania RIB w OS zaobserwowano zarówno w 1., jak i w 2. linii leczenia. Wykazano również znamienne wydłużenie czasu do konieczności zastosowaniu kolejnej CT wśród leczonych RIB w porównaniu z PBO.

1002 Dapiciclib versus placebo plus fulvestrant in HR+/HER2- advanced breast cancer that relapsed or progressed on previous endocrine therapy (DAWNA-1): a multicenter, randomized, phase 3 study

Binghe Xu, Qingyuan Zhang, Pin Zhang, Xichun Hu, Wei Li, Zhongsheng Tong, Tao Sun, Yuee Teng, Xinhong Wu, Quchang Ouyang, Xi Yan, Jing Cheng, Qiang Liu, Jifeng Feng, Xiaojia Wang, Xiaoyu Zhu, Fei Wu, Xiao Zhang, Jianjun Zou

Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China; Department of Medical Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China; Department of Medical Oncology, Fudan University Cancer Hospital, Shanghai, China; Department of Medical Oncology, The First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun, China; Department of Medical Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin, China; Department of Medical Oncology, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang, Liaoning, China; Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, China; Department of Breast Oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan, China; Department of Medical Oncology, Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan, China; Department of Head, Neck and Mammary Gland Oncology, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China; Department of Breast Oncology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, China; Department of Medical Oncology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China; Department of Medical Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing, China; Department of Medical Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang, China; Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd, Shanghai, China

Dalpicyklib (SHR6390), nowy inhibitor CDK4/6, stosowany w monoterapii był dobrze tolerowany i wykazywał aktywność przeciwnowotworową u wcześniej leczonych chorych na HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi (advanced breast cancer - ABC). Oceniono dalpicyklib w połączeniu z fulwestrantem w tej grupie chorych. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chore na miejscowo zaawansowanego lub rozsialego raka piersi HR+/HER2-, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym, przydzielano losowo do leczenia dalpicyklibem (dalp; 150 mg raz na dobę, d1-21, co 4 tygodnie) lub placebo (PBO) z fulwestrantem (fulv; 500 mg im, cykl 1. d1, d15, następnie d1 co 4 tygodnie). Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS. Do badania włączono 361 chorych. Przy medianie obserwacji wynoszącej 10,5 miesiąca, dalp-fulv znacząco wydłużył PFS w porównaniu z PBO-fulv (mediana 15,7 vs 7,2 miesiąca; $P < 0,0001$). Dane dotyczące OS nie były dojrzałe. Najczęstszymi (częstość występowania $\geq 3\%$) AE stopnia 3. lub 4. w grupie dalp-fulv były neutropenia i leukopenia. Dalpicyklib z fulwestrantem znamienne

wydłużył PFS w porównaniu do placebo z fulwestrantem, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, może być nową opcją leczenia u chorych na HR+/HER2-ABC z nawrotem lub progresją po wcześniejszym leczeniu hormonalnym.

1003 Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for metastatic breast cancer with hormone receptor-positive and HER2-positive: the sysucc-002 randomized clinical trial

Zhongyu Yuan, Jia-Jia Huang, Xin Hua, Jian-Li Zhao, Ying Lin, Yuan-Qi Zhang, Zhiyong Wu, Lehong Zhang, XiWen Bi, Wen Xia, Yong-yi Zhong, Shu-Sen Wang, Fei Xu, Ruoxi Hong, Kuikui Jiang, Yanxia Shi, Cong Xue, Xin An

Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China; Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center; State Key Laboratory of Oncology in South China; Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou, China; SunYat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China; Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou, China; Departments of Breast Oncology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China; Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangzhou, China; Department of Breast Surgery, Shantou Central Hospital, Shantou, China; Guangzhou Medical University Second Affiliated Hospital, Guangzhou, China; Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China; Departments of Medical Oncology, Sun Yat-Sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou, China

Nie wykazano, które schematy leczenia pierwszej linii u chorych na rozsianego raka piersi z dodatkimi receptormi hormonalnymi i HER2 są lepsze: leczenie anty-HER2 w połączeniu z hormonoterapią czy leczenie anty-HER2 z chemioterapią. Badanie miało na celu ustalenie, czy trastuzumab z leczeniem hormonalnym jest tak samo skuteczny jak trastuzumab z chemioterapią i czy wiąże się z mniejszą toksycznością. Przeprowadzono otwarte kontrolowane badanie III fazy typu non-inferiority w dziewięciu szpitalach w Chinach. Chore na zaawansowanego raka piersi z dodatkimi receptorami hormonalnymi i HER2 przydzielono losowo do trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (grupa CT) lub z hormonoterapią (grupa ET). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS). Do badania włączono 392 chore. Mediana PFS wyniosła 14,8 miesiąca w grupie CT i 19,2 miesiąca w grupie ET (Pnon-inferiority $< 0,0001$). W grupie CT zaobserwowano znamienne większą częstość działań niepożądanych w porównaniu do grupy ET, w tym: leukopenię, nudności, zmęczenie, wymioty, ból głowy i łysienie. Trastuzumab w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym nie był gorszy i był związany z mniejszą toksycznością w porównaniu do trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na rozsianego raka piersi z dodatkim receptorem hormonalnym i HER2. Ten sposób leczenia jest wygodniejszy i wiąże się z lepszą tolerancją.



1007 Combination of famitinib with camrelizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for patients with immunomodulatory advanced triple-negative breast cancer (FUTURE-C-PLUS): a prospective, single-arm, phase 2 study

Li Chen, Shao Zhimin, Zhonghua Wang, Wentao Yang, Yizhou Jiang, Jianjun Zou, Jiong Wu, Genhong Di, Guangyu Liu, Keda Yu, Lei Fan, Junjie Li, Yifeng Hou, Zhen Hu, Canming Chen, Xiaoyan Huang, Ayong Cao, Xin Hu, Songyang Wu, Shen Zhao

Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China; Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China; Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd, Shanghai, China

[Kamrelizumab](#) (przeciwciało anty-PD-1) i nab-paklitaksel (nab-P) wykazały obiecującą aktywność przeciwnowotworową u chorych na podtyp immunomodulujący (IM) rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) w badaniu parasolowym ([FUTURE](#)). Leki antyangiogenne wzmacniają odpowiedź na inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo nowego połączenia leków: [famitynibu](#) (inhibitor kinazy tyrozynowej VEGFR-2, PDGFR i c-kit), kamrelizumabu i nab-paklitakselu w tej grupie chorych. W prospektywnym jednoramiennym badaniu II fazy wcześniej nieleczone chore na [podtyp IM](#) (określony immunohistochemicznie jako CD8+) nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego TNBC otrzymywały kamrelizumab (200 mg iv, d1, 15, co 4 tyg.) z nab-P (100 mg/m² iv, d1, 8, 15, co 4 tyg. do 6 cykli) i famitynib (20 mg raz na dobę, d1-28, co 4 tyg.) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział obiektywnych odpowiedzi. Do badania włączono 48 chorych. Obiektywne odpowiedzi uzyskano u 39 spośród 48 chorych (81,3%) z grupy zgodnej z zamiarem leczenia i u 39 spośród 46 chorych (84,8%) leczonych zgodnie z protokołem. Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu trwania odpowiedzi nie były dojrzałe. Zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były: neutropenia (33,3%), niedokrwistość (10,4%), gorączka neutropeniczna (10,4%), małopłytkowość (8,3%), nadciśnienie (4,2%), niedoczynność tarczycy (4,2%), białkomocz (2,1%), posocznica (2,1%) i immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego (2,1%). Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do odstawienia jakiegokolwiek leku wystąpiły u 6,3% chorych. Nie zgłoszono żadnych zgonów związanych z leczeniem. Dodanie famitynibu do kamrelizumabu i nab-paklitakselu wykazało obiecujące działanie przeciwnowotworowe w leczeniu 1. linii u chorych na podtyp IM zaawansowanego TNBC, przy akceptowalnej toksyczności. Trwa badanie z losowym doбором chorych FUTURE-SUPER.

1006 The tumor microenvironment (TME) and atezolizumab + nab-paclitaxel (A+nP) activity in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): IMpassion130

Leisha A. Emens, Leonard D Goldstein, Peter Schmid, Hope S. Rugo, Sylvia Adams, Carlos H. Barrios, Andreas Schneeweiss, Veronique Dieras, Hiroji Iwata, Ching-Wei Chang, Hartmut Koepfen, Stephen Y. Chui, Sherene Loi, Luciana Molinero

University of Pittsburgh Medical Center Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA; Genentech, Inc, South San Francisco, CA; Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; University of California, San Francisco, San Francisco, CA; New York University Cancer Institute, New York, NY; Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, Brazil; University Hospital and German Cancer Research Center Heidelberg, Heidelberg, Germany; Department of Medical Oncology, Centre Eugene Marquis, Rennes, France; Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan; Genentech, Inc., South San Francisco, CA; Peter MacCallum Cancer Centre, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

W badaniu III fazy z losowym doбором chorych [IMpassion130](#) wykazano kliniczne korzyści z immunoterapii u nieleczonych chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi (mTNBC) z ekspresją PD-L1. Zwiększoną skuteczność atezolizumabu (A) w połączeniu z nab-paklitaksel (nP) w porównaniu do placebo (P) + nP stwierdzono u chorych z bogatszym immunologicznym mikrośrodowiskiem guza ([tumor microenvironment - TME](#)), ale była ona ograniczona do chorych z PD-L1 IC+ (komórki układu odpornościowego z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ na powierzchni guza; Emens JNCI 2021). Podtypy molekularne TNBC i lokalizacja CD8+ są czynnikami rokowniczymi u chorych na wczesnego TNBC, nie wiadomo, czy są związane z korzyścią z immunoterapii u chorych na mTNBC. Oceniono wpływ TME na skuteczność leczenia A + nP w badaniu IMpassion130. Wydłużenie OS stwierdzono wyłącznie w guzach ze stanem zapalnym z PD-L1 IC+. W guzach PD-L1 IC+ stwierdzono wydłużenie PFS, zarówno w typie podstawnym z immunologiczną aktywacją ([basal-like immune activated - BLIA](#)), jak i z supresją (basal-like immune suppressed - BLIS), ale wydłużenie OS było ograniczone wyłącznie do podgrupy PD-L1 IC+ BLIA. W chorych z PD-L1 IC+ proliferacja/naprawa uszkodzeń DNA (charakterystyczna dla guzów podstawnych) i angiogeneza/ odpowiedź na ER (wyższa w guzach [luminalnych z ekspresją receptora androgenowego \[LAR\]/mezenchymalnych \[MES\]](#)) były związane odpowiednio z wydłużeniem i skróceniem PFS. Guzy z PD-L1 IC+ i z zapaleniem immunologicznym oraz guzy PD-L1 IC+ BLIA wykazują najwyższą wrażliwość na immunoterapię, a guzy LAR mogą być odporne na ten rodzaj leczenia.



10512 Analysis of real-world data for metastatic breast cancer patients with somatic BRCA1/2 (sBRCA) or other homologous recombination (HR)-pathway gene mutations treated with PARP inhibitors

Felipe Batalini, Russell Madison, Dean C. Pavlick, Ethan Sokol, Tamara Snow, Arjun Sondhi, Garrett M. Frampton, Colby Jenkins, Judy Ellen Garber, Gerburg M. Wulf, Jeffrey Michael Venstrom, Nadine M. Tung, Emily Castellanos, Alexa Betzig Schrock, Kimberly McGregor

Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA; Foundation Medicine, Inc., Cambridge, MA; Cancer Genomics Research, Foundation Medicine, Cambridge, MA; Flatiron Health, New York, NY; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Cancer Genetics and Prevention, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA; Foundation Medicine, Cambridge, MA

Inhibitory PARP (iPARP) są zatwierdzone do leczenia chorych na HER2-ujemnego rozsianego raka piersi (mBC) z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi wariantami zarodkowymi BRCA1/2 (gBRCA), jednak korzyści kliniczne wykazano również wśród chorych z mutacjami somatycznymi (sBRCA) lub mutacjami innymi genów związanych z rekombinacją homologiczną (**homologous recombination - HR**). Oceniono wyniki leczenia iPARP u chorych z mutacjami gBRCA w porównaniu do chorych z mutacją sBRCA lub innymi mutacjami genów HR. Wśród chorych na mBC leczonych iPARP u 44 stwierdzono mutacje gBRCA, a u 18 – inne niż gBRCA, w tym 9 sBRCA (5 BRCA1, 4 BRCA2), 4 - PALB2, u 2 - ATM i po jednej ATM + CDK12, BARD1 + FANCF + RAD54L i CHEK2. Mediana PFS i OS nie różniły się znamienne między grupami z mutacją gBRCA i z innymi mutacjami. Pomimo małej liczby chorych wyniki badania sugerują, że chore na mBC z sBRCA lub mutacją zarodkową lub somatyczną w innych genach HR mogą odnieść korzyści z leczenia iPARP. Wyniki są spójne z badaniem [TBCRC-048 \(Tung i wsp. PMID 33119476\)](#). Konieczne są dalsze badania z losowym doborem oceniające skuteczność iPARP w tej grupie chorych.

NOWOTWORY SKÓRY I MIĘSAKI

Anna Czarnecka

9500 Crossover and rechallenge with pembrolizumab in recurrent patients from the EORTC 1325-MG/Keynote-054 phase 3 trial, pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma

Alexander M. Eggermont, Andrey Meshcheryakov, Victoria Atkinson, Christian U. Blank, Mario Mandalà, Georgina V. Long, Catherine Barrow, Anna Maria Di Giacomo, Rosalie Stephens, Shahneen Kaur Sandhu, Ragini Reiney Kudchadkar, Pablo L. Ortiz-Romero, Inge Marie Svane, Alexander Christopher Jonathan Van Akkooi, Clemens Krepler, Nageatte Ibrahim, Sandrine Marreaud, Michal Kicinski, Stefan Suci, Caroline Robert

Princess Máxima Center, Utrecht, Netherlands; NN Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation; Princess Alexandra Hospital, Gallipoli Medical Research Foundation, University of Queensland, Woolloongabba, QLD, Australia; Netherlands Cancer Institute (NKI-AVL), Department of Medical Oncology, Amsterdam, Netherlands; Papa Giovanni XXIII Cancer Center Hospital, Bergamo, Italy; Melanoma Institute Australia, University of Sydney, and Royal North Shore and Mater Hospitals, Sydney, Australia; Wellington Blood and Cancer Centre, Wellington, New Zealand; Center for Immuno-Oncology, University Hospital of Siena, Siena, Italy; Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand; Peter MacCallum Cancer Center, Melbourne, VIC, Australia; Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, GA; Hospital Universitario 12 de Octubre, Medical School, University Complutense, Madrid, Spain; Herlev Gentofte Hospital, Herlev, Denmark; Netherlands Cancer Institute (NKI-AVL), Amsterdam, Netherlands; Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ; EORTC Headquarters, Brussels, Belgium; Gustave Roussy and Université Paris-Saclay, Villejuif-Paris, France

W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy EORTC 1325/KEYNOTE-054 oceniano pembrolizumab w porównaniu do placebo u chorych na czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania po całkowitej resekcji węzłów chłonnych. Pembrolizumab wydłużył czas wolny od nawrotu (RFS) i czas wolny od rozsiewu (DMFS), a częstość występowania działań niepożądanych (AE) [związanych z immunoterapią \(irAE\)](#) stopnia 1-5 wyniosła 37%, a stopnia 3-5 - 7% [Eggermont, NEJM 2018](#), TLO 2021. Chorych przydzielano losowo do pembrolizumabu 200 mg (N=514) lub placebo (N=505) co 3 tygodnie, łącznie 18 dawek (~1 rok). Po nawrocie bez przerzutów do mózgu, chorych w ECOG PS 0-2 włączano do 2. części badania, tj. do pembrolizumabu 200 mg podawanego co 3 tygodnie przez okres do 2 lat. Chorych włączano do grupy cross-over (wcześniej otrzymujący placebo) lub do grupy ponownego leczenia (osoby, u których nastąpił nawrót ≥6 miesięcy po

zakończeniu rocznego leczenia pembrolizumabem). Leczenie przerywano w przypadku progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Przedstawiono profil bezpieczeństwa, udział odpowiedzi i PFS. Nawrót choroby stwierdzono u 298 chorych (59%) w grupie placebo, do grupy cross-over włączono 155 chorych. Łącznie 297 chorych (58%) ukończyło roczne uzupełniające leczenie pembrolizumabem, z których 47 miało nawrót ≥6 miesięcy od zakończenia leczenia, a 20 włączono do 2. części badania. Udział ORR po cross over wyniósł 39%, a udział 3-letnich PFS - około 32%, ale w grupie leczonej ponownie skuteczność była niższa.

9569 Analysis of patients with in-transit metastases treated with nivolumab (NIVO) or ipilimumab (IPI) in CheckMate 238

James Larkin, Helen Gogas, Michele Del Vecchio, Michele Maio, Petr Arenberger, Ana Maria Arance, Jean-Jacques Grob, Vanna Chiarion-Sileni, Karl D. Lewis, Laurent Mortier, Patrick Alexander Ott, Georgina V. Long, Alfonsus Van Den Eertwegh, C. Lance Cowey, Michael Schenker, Marcus O. Butler, Maurice Lobo, Margarita Askelson, Paolo Antonio Ascierto, Jeffrey S. Weber

The Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; Head, Unit of Melanoma Medical Oncology Department of Medical Oncology and Hematology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy; Center for Immuno-Oncology, University Hospital of Siena, Siena, Italy; Department of Dermatology, Charles University Third Faculty of Medicine and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic; Department of Medical Oncology, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain; Aix-Marseille University, CHU Timone, Marseille, France; Head of Melanoma Cancer Unit, Melanoma Oncology Unit, Veneto Institute of Oncology IOV-IRCCS, Padua, Italy; University of Colorado Comprehensive Cancer Center, Aurora, CO; Université Lille, Centre Hospitalier Regional Universitaire de Lille, Lille, France; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Professor of Melanoma Medical Oncology and Translational Research, Melanoma Institute Australia, University of Sydney, and Royal North Shore and Mater Hospitals, North Sydney, Australia; Amsterdam University Medical Center, VUMC, Amsterdam, Netherlands; Medical Oncology, Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas, TX; Oncology Center, Oncology Center Sf Nectarie Ltd., Craiova, Romania; Tumor Immunotherapy Program, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ; Biostatistics, Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ; Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Naples, Italy; Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center, NYU Langone Health, New York, NY

Obecność przerzutów/satelitów [in-transit \(ITM\)](#) jest złym czynnikiem rokowniczym, a chorzy z ITM są zazwyczaj pomijani w badaniach klinicznych. W badaniu III fazy [CheckMate 238](#) NIVO wydłużył czas wolny od nawrotów (RFS) i rozsiewu (DMFS) u chorych po usunięciu czerniaka w stadium IIIB-C lub IV w porównaniu do IPI. Do tego badania włączano również chorych z ITM, przedstawiono wyniki post hoc w tej podgrupie. Chorych w wieku ≥15 r.ż. po doszczętnym wycięciu czerniaka w stopniu

zaawansowania IIIB-C lub IV przydzielano losowo do grupy NIVO (3 mg/kg co 2 tygodnie) lub IPI (10 mg/kg - 4 dawki co 3 tygodnie, a następnie co 12 tygodni) podawanych przez rok lub do nawrotu choroby/niedopuszczalnej toksyczności. Oceniono chorych z ITM, z synchronicznym zajęciem węzłów chłonnych lub bez ich zajęcia. Pierwszorzędowym punktem końcowym był RFS, drugorzędowym - całkowity czas przeżycia (OS). W każdej z grup u 164 chorych stwierdzono ITM. RFS i DMFS były dłuższe wśród poddanych NIVO vs IPI we wszystkich podgrupach z ITM. OS był podobny do grupy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), przy czym nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami leczenia ani pomiędzy podgrupami ITM. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wśród chorych z ITM i grupie ITT były podobne. Potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność uzupełniającego leczenia NIVO u chorych z ITM, niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych.

9503 Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047)

Eván J. Lipson, Hussein Abdul-Hassan Tawbi, Dirk Schadendorf, Paolo Antonio Ascierto, Luis Matamala, Erika Castillo Gutiérrez, Piotr Rutkowski, Helen Gogas, Christopher D. Lao, Juliana Janowski de Menezes, Stéphane Dalle, Ana Maria Arance, Jean-Jacques Grob, Shivani Srivastava, Mena Abaskharoun, Katy L. Simonsen, Bin Li, Georgina V. Long, F. Stephen Hodi

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD; The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Department of Dermatology, University of Essen; German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Essen, Essen, Germany; Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale", Naples, Italy; Department of Oncology, Instituto Oncológico Fundación Arturo Lopez Perez, Santiago, Chile; Department of Oncology, Instituto Nacional del Cancer, Santiago, Chile, Santiago, Chile; FAICIC Clinical Research, Veracruz, Mexico; Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; Michigan Medicine, Rogel Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI; Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil; Unit of Dermatology, Hospices Civils de Lyon, Cancer Research Center of Lyon, Pierre-Bénite, France; Department of Medical Oncology, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain; Aix-Marseille University, CHU Timone, Marseille, France; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ; Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, Royal North Shore and Mater Hospitals, Sydney, NSW, Australia; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

Leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych zmieniło rokowanie u chorych na zaawansowanego czerniaka, ale potrzebne są nowe strategie, aby zoptymalizować profil korzyści do ryzyka. [LAG-3](#) - gen aktywacji limfocytów (lymphocyte-activation gene) reguluje szlak punktów kontrolnych układu odpornościowego, hamujących aktywność komórek T i jest aktywowany w wielu typach nowotworów, w tym w czerniaku.

[Relatlimab](#) (RELA), ludzkie przeciwciało IgG4 blokujące LAG-3, przywraca funkcję efektorową wyczerpanych limfocytów T. RELA w połączeniu z [nivolumabem](#) (NIVO), przeciwciałem przeciw receptorowi zaprogramowanej śmierci komórki (PD-1) moduluje potencjalnie synergistyczne szlaki punktów kontrolnych układu odpornościowego i może wzmacniać przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną. W ogólnosiątkowym podwójnie zaślepionym badaniu II/III fazy RELATIVITY-047 oceniano nowe połączenie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, RELA + NIVO w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego czerniaka. Chorych na wcześniej nieleczzonego zaawansowanego czerniaka przydzielano losowo do grupy otrzymującej RELA 160 mg + NIVO 480 mg co 4 tygodnie (Q4T) lub wyłącznie NIVO 480 mg Q4W. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS), a drugorzędowymi: przeżycie całkowite i udział obiektywnych odpowiedzi. 714 chorych zostało losowo przydzielonych do grupy RELA + NIVO lub NIVO. Mediana PFS w grupie RELA + NIVO (10,1 miesiąca) była znamienne dłuższa niż w grupie NIVO (4,6 miesiąca). Wskaźniki PFS po 12 miesiącach wynosiły 47,7% i 36,0% odpowiednio dla RELA+NIVO FDC i NIVO. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) 3. i 4. stopnia była wyższa w grupie RELA + NIVO (18,9%) w porównaniu z NIVO (9,7%). Leczenie pierwszej linii RELA + NIVO wiązało się ze znamienym wydłużeniem PFS u chorych na zaawansowanego czerniaka w porównaniu z wyłącznym leczeniem NIVO. Skojarzenie RELA + NIVO było dobrze tolerowane z łatwym do opanowania profilem działań niepożądanych. Jest to pierwsze badanie III fazy, w którym wykazano klinicznie znamienne korzyść poprzez podwójne hamowanie szlaków LAG-3 i PD-1.

9502 Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients with resectable clinical stage III melanoma

Rodabe Navroze Amaria, Michael A. Postow, Michael T. Tetzlaff, Merrick I. Ross, Isabella Claudia Glitza, Jennifer Leigh McQuade, Michael K.K. Wong, Jeffrey E. Gershenwald, Ryan Goepfert, Emily Zhi-Yun Keung, Sarah B. Fisher, Denai R. Milton, Sapna Pradyuman Patel, Adi Diab, Lauren Simpson, Michael A. Davies, Jennifer Ann Wargo, Elizabeth M. Burton, Charlotte Eielson Ariyan, Hussein Abdul-Hassan Tawbi

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; UCSF, San Francisco, CA; University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Indukcyjne leczenie (neoadjuvant treatment - NT) u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania pozostaje aktywnym obszarem zainteresowań badawczych. Używanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) wiąże się z wydłużeniem czasu wolnego od nawrotu (RFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS). NT przy użyciu [inhibitorów punktów kontrolnych](#) (CPI) pozwala na uzyskanie wysokiego udziału pCR wynoszącego 30-45%, z udziałem toksyczności 3. i 4. stopnia wynoszącym 20-90%. U chorych na rozsialego czerniaka połączenie NIVO z RELA (przeciwciała przeciwko LAG-3) wykazało korzystny profil toksyczności i odpowiedzi zarówno wśród chorych niepoddanych CPI, jak i opornych na leczenie. W wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu chorzy na operacyjnego czerniaka w III lub IV (z niewielką liczbą przerzutów) stopniu zaawansowania otrzymywali w 1. i 5. tygodniu nivo 480 mg w połączeniu z rela 160 mg, w 9. tygodniu byli poddawani zabiegowi operacyjnemu, a następnie otrzymywali do 10 dodatkowych dawek nivo i rela po zabiegu operacyjnym. Podstawowym celem badania było określenie udziału pCR. Do badania włączono 30 chorych, u jednego chorego doszło do rozsiewu podczas NT. Udział znacznych odpowiedzi patologicznych (major pathologic response – MPR) wyniósł 66%, w tym pCR - 59% i bliskich pCR (< 10% żywych komórek guza) - 7%. Udział rocznych RFS wyniósł 100% wśród chorych z odpowiedzią na NT w porównaniu do 80% dla chorych bez MPR. NT nivo i rela wiązało się z wysokim udziałem pCR i MPR, przy korzystnym profilu toksyczności. Chorzy z MPR mieli lepsze wyniki leczenia w porównaniu do chorych bez MPR.

Tokyo, Japan; Pfizer, Boulder, CO; Pfizer, La Jolla, CA; Pfizer, New York, NY; Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Naples, Italy

Połączone leczenie inhibitorami BRAF i MEK wykazało korzyści w zakresie czasu wolnego od progresji (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS), i stanowi standard leczenia zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600. Przedstawiono 5-letnią aktualizację z badania [COLUMBUS](#). W 2. części badania COLUMBUS 577 chorych na zaawansowanego/rozsialego czerniaka z mutacją BRAF V600, nieleczonych lub z progresją po immunoterapii pierwszej linii, przydzielano losowo do grupy COMBO450 ([enkorafenib](#) 450 mg raz dziennie [QD] + [binimetynib](#) 45 mg dwa razy dziennie [BID], ENCO300 (enkorafenib 300 mg QD) lub VEM ([wemurafenib](#) 960 mg BID). Zaktualizowaną analizę obejmującą PFS, OS, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) i bezpieczeństwo przeprowadzono po minimalnym okresie obserwacji 65,2 miesiąca. Mediana OS i 5-letni udział OS w grupie COMBO450 wyniosły odpowiednio 33,6 miesiąca i 34,7%. Udział 5-letnich OS u chorych w grupie COMBO450 z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) na początku badania wyniósł 45,1%. Udziały 5-letnich PFS wyniosły 22,9%, 19,3% i 10,2% odpowiednio w grupach COMBO450, ENCO300 i VEM, udziały ORR i odpowiednio 64,1%, 51,5% i 40,8%, a mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) - odpowiednio 18,6, 15,5 i 12,3 miesiąca. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne ze znanym profilem tolerancji COMBO450. Zaktualizowane wyniki OS i DoR wykazują utrzymujące się długoterminowe korzyści u chorych na czerniaka z mutacją BRAF V600 leczonych COMBO450.

9507 Five-year overall survival in COLUMBUS: a randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma

Reinhard Dummer, Keith Flaherty, Caroline Robert, Ana Maria Arance, Jan Willem de Groot, Claus Garbe, Helen Gogas, Ralf Gutzmer, Ivana Krajsová, Gabriella Liskay, Carmen Loquai, Mario Mandalà, Dirk Schadendorf, Naoya Yamazaki, Michael D. Pickard, Fabian Zohren, Michelle L. Edwards, Paolo Antonio Ascierto

University Hospital Zürich, Zurich, Switzerland; Massachusetts General Hospital, Boston, MA; Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain; Isala Oncology Center, Zwolle, Netherlands; University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany; National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; Hannover Medical School, Hannover, Germany; University Hospital Prague, Prague, Czech Republic; National Institute of Oncology, Budapest, Hungary; University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany; University of Perugia, Perugia, Italy; West German Cancer Center, Essen, Germany; National Cancer Center Hospital,

9506 CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients with advanced melanoma

Jedd D. Wolchok, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean-Jacques Grob, Piotr Rutkowski, Christopher D. Lao, Charles Lance Cowey, Dirk Schadendorf, John Wagstaff, Reinhard Dummer, Pier Francesco Ferrucci, Michael Smylie, Marcus O. Butler, Andrew Graham Hill, Ivan Marquez-Rodas, John B. A. G. Haanen, Tuba Bas, Wim van Dijck, James Larkin, F. Stephen Hodi

Medical Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, and Weill Cornell Medical College, New York, NY; Oncology Institute of Veneto IRCCS, Padua, Italy; University of Colorado Cancer Center, Denver, CO; Aix-Marseille University, APHM, Hôpital Timone, Marseille, France; Maria Skłodowska-Curie Institute-Oncology Center, Warsaw, Poland; Michigan Medicine, Rogel Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI; Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas, TX; Department of Dermatology, University of Essen, Essen, and German Cancer Consortium, Heidelberg, Germany; The College of Medicine, Swansea University, Swansea, United Kingdom; Skin Cancer Center, University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland; European Institute of Oncology-IRCCS, Milan, Italy; Cross Cancer Institute, Edmonton, AB, Canada; Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada;



Tasman Oncology Research, Southport, QLD, Australia; Medical Oncology, General University Hospital Gregorio Marañón & CIBERONC, Madrid, Spain; Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Netherlands; Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ; The Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

W badaniu III fazy [CheckMate 067](#) osiągnięto trwałą korzyść kliniczną wśród leczonych niwolumabem (NIVO) + ipilimumabem (IPI) lub wyłącznie NIVO w porównaniu do IPI w 5-letnim okresie obserwacji (udziały przeżyć całkowitych [OS] i przeżyć bez progresji [PFS]: odpowiednio 52%, 44%, 26% i 36%, 29%, 8%). Przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa po 6,5-letniej obserwacji. Chorych na wcześniej nieleczonego nieoperacyjnego czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania przydzielono losowo do NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg (4 dawki) co 3 tygodnie (Q3W), a następnie NIVO 3 mg/kg co 2 tygodnie, do NIVO 3 mg/kg co 2 tygodnie + placebo lub do IPI 3 mg/kg (4 dawki) Q3W + placebo do progresji lub niedopuszczalnej toksyczności. Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były PFS i OS wśród leczonych NIVO + IPI lub NIVO w porównaniu do IPI. Przy minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 6,5 roku mediana OS wyniosła 72,1 miesiąca wśród leczonych NIVO + IPI, 36,9 miesiąca wśród leczonych NIVO i 19,9 miesiąca wśród leczonych IPI. Mediana czasu do kolejnego leczenia systemowego nie została osiągnięta wśród leczonych NIVO + IPI, wyniosła 25,2 miesiąca wśród leczonych NIVO i 8,0 miesiąca wśród leczonych IPI. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia zgłoszono u 59% chorych leczonych NIVO + IPI, u 24% chorych leczonych NIVO i 28% chorych leczonych IPI. Od czasu analizy 5-letniej nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa i nie wystąpiły żadne dodatkowe zgony związane z leczeniem. 6,5-letnia analiza stanowi najdłuższy okres obserwacji z badania klinicznego III fazy dotyczącego nowoczesnego leczenia czerniaka. Wyniki 6,5 letniej obserwacji wskazują na trwałą poprawę wyników leczenia NIVO + IPI i NIVO u chorych na zaawansowanego czerniaka w porównaniu do IPI.

Melanoma Institute Australia, University of Sydney, and Royal North Shore and Mater Hospitals, Sydney, Australia; Princess Alexandra Hospital, University of Queensland, Greenslopes, Brisbane, QLD, Australia; Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia; Peter MacCallum Cancer Center, Melbourne, VIC, Australia; Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia; Melanoma Institute Australia, Sydney, Australia; Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, Sydney, Australia; St Vincent's Clinic Medical Imaging and Nuclear Medicine, Darlinghurst, Australia; Melanoma and Skin Service and Cancer Therapeutics Program, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia; Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, and Royal North Shore and Mater Hospitals, Sydney, NSW, Australia

Wstępne dane z badań [ABC](#) i [CheckMate 204](#) wykazały, że niwolumab (nivo) oraz nivo w połączeniu z ipilimumabem (ipi) wykazują aktywność w aktywnych przerzutach czerniaka do mózgu, z trwałymi odpowiedziami w wybranych grupach chorych. Przedstawiono zaktualizowane 5-letnie dane dotyczące chorych włączonych do badania ABC. Do otwartego badania II fazy włączono 3 grupy chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu, którzy nie byli wcześniej leczeni anty-PD1/PDL1/PDL2/CTLA4. Chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszego leczenia miejscowego przydzielono losowo do grupy A (nivo 1 mg/kg + ipi 3 mg/kg, co 3 tygodnie x 4, następnie nivo 3 mg/kg co 2 tygodnie) lub grupy B (nivo 3 mg/kg co 2 tygodnie). Do grupy C (nivo 3 mg/kg co 2 tygodnie) włączano chorych z przerzutami do mózgu i) z niepowodzeniem po leczeniu miejscowym, ii) z objawami neurologicznymi i/lub iii) z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych. Dopuszczono wcześniejsze leczenie inhibitorem BRAF. Pierwszorzędowym punktem końcowym była najlepsza odpowiedź śródczaszkowa po ≥ 12 tygodniach leczenia. Do badania włączono 76 chorych. Nie było zgonów związanych z leczeniem. Nivo i ipi + nivo są aktywne w przerzutach czerniaka do mózgu, z trwałymi odpowiedziami u większości chorych, którzy otrzymali ipi + nivo w 1. linii.

9508 Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients with melanoma brain metastases (mets)

Georgina V. Long, Victoria Atkinson, Serigne Lo, Alexander David Guminski, Shahneen Kaur Sandhu, Michael Paul Brown, Maria Gonzalez, Richard A. Scolyer, Louise Emmett, Grant A. McArthur, Alexander M. Menzies

NOWOTWORY GINEKOLOGICZNE

Anna Kowalczyk

LBA3 Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: the randomized phase III OUTBACK trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274)

Linda R. Mileszkin, Kathleen N. Moore, Elizabeth Barnes, Val Gebiski, Kailash Narayan, Nathan Bradshaw, Yeh Chen Lee, Katrina Diamante, Anthony W. Fyles, William Small, David K. Gaffney, Pearly Khaw, Susan Brooks, J Spencer Thompson, Warner King Huh, Matthew Carlson, Cara Amanda Mathews, Danny Rischin, Martin R. Stockler, Bradley J. Monk

Department of Medical Oncology, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia; Stephenson Cancer Center, Oklahoma City, OK; NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney, Sydney, Australia; Department of Radiation Oncology, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia; NCIC-CTG, Radiation Medicine Program, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada; Loyola University Medical Center, Maywood, IL; Huntsman Cancer Institute at the University of Utah, Salt Lake City, UT; Auckland Hospital, Auckland, New Zealand; Univ of Oklahoma Health Sci Ctr, Oklahoma City, OK; University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL; The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; Program in Women's Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Infants Hospital, Brown University, Providence, RI; Department of Medical Oncology, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia; Arizona Oncology (US Oncology Network), University of Arizona College of Medicine, Phoenix, AZ

Standardowym leczeniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy jest radiochemioterapia, jednak u znacznego odsetka chorych dochodzi do nawrotu i zgonu z powodu rozsiewu choroby. W międzynarodowym badaniu III fazy **OUTBACK** oceniano wpływ uzupełniającej chemioterapii podawanej po zakończeniu chemioradioterapii na czas przeżycia. Chore na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy (w stadium IB1 wg FIGO 2008 z przerzutami do węzłów chłonnych, IB2, II, IIIB lub IVA), kwalifikującego się do radykalnego leczenia, przydzielano losowo do standardowej chemioradioterapii z cisplatyną (ramię kontrolne) lub do takiego samego leczenia połączonego z uzupełniającą chemioterapią (ACT) 4 cyklami karboplatyny i paklitakselu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział 5-letnich przeżyć całkowitych (OS), a drugorzędowym m.in.: przeżycie bez progresji (PFS).

Skuteczność leczenia oceniono w grupie 919 chorych. ACT rozpoczęto u 361 spośród 463 chorych (78%) przydzielonych do takiego leczenia. Udziały 5-letnich OS i PFS były podobne u chorych przydzielonych do ACT w porównaniu do grupy kontrolnej i wyniosły odpowiednio 72% vs 71% oraz 63% vs 61%. Uzupełniająca chemioterapia podana po standardowej radiochemioterapii zawierającej cisplatynę u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy nie wydłużyła OS ani PFS.

5506 Intensive versus minimalist follow-up in patients treated for endometrial cancer: a multicentric randomized controlled trial (the TOTEM study)

Paolo Zola, Giovannino Ciccone, Elisa Piovano, Luca Fuso, Elena Peirano, Daniela Di Cuonzo, Anna Myriam Perrone, Vincenzo Dario Mandato, Laura Zavallone, Francesca Chiudinelli, Roberto Berretta, Serena Loda, Mario Valenzano Menada, Stefano Gregg, Marco Adorni, Enrico Busato, Marco Marinaccio, Giuseppe Comerci, Massimiliano Fambrini, Annamaria Ferrero

Departement of surgical sciences University of Turin, Turin, Italy; Cancer Epidemiology Unit, CeRMS and CPO Piemonte, Città della Salute e della Scienza, University of Torino, Torino, Italy; Obstetrics and Gynecology Unit Ospedale Regina Montis Regalis, Mondovì, Italy; Obstetrics and Gynecology Unit ASO Ordine Mauriziano, Torino, Italy; Department of Surgical Sciences, University of Turin, Turin, Italy; CPO Piemonte, Torino, Italy; Gynecologic Oncology Unit, S.Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy; Obstetrics and Gynecology Unit, A.O. Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy; Department Medical Oncology, Infermi Hospital, Biella, Italy; Obstetrics and Gynecology Unit, PO Manerbio, ASST Garda, Manerbio, Italy; U.O.C. Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Parma, Italy; Obstetrics and Gynecology Unit AO Spedali Civili, Brescia, Italy; Obstetrics and Gynecology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genoa, Italy; MITO & Gynecologic Oncology, Istituto Tumori Fondazione G. Pascale, Naples, Italy; Obstetrics and Gynecology Unit, ASO San Gerardo de' Tintori, Monza, Italy; Obstetrics and Gynecology Unit, Treviso Hospital, Treviso, Italy; Department of Gynecology and Obstetrics, University Medical School, Bari, Italy; Obstetrics and Gynecology Unit, Santa Maria delle Croci Hospital, Ravenna, Italy; Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences, Division of Obstetrics and Gynecology, University of Florence, Florence, Italy

Intensywna obserwacja chorych onkologicznych, która pochłania wiele zasobów systemu opieki zdrowotnej i może być źródłem zwiększonego stresu, jest często proponowana przy założeniu, że wczesne rozpoznanie nawrotu przełoży się na lepsze wyniki. W badaniu TOTEM porównywano wpływ intensywnej (INT) i minimalnej (MIN) 5-letniej obserwacji na całkowity czas przeżycia (OS) u chorych na raka endometrium pod względem. Chore leczone operacyjnie z powodu raka endometrium, z całkowitą remisją kliniczną potwierdzoną badaniami obrazowymi, stopień I-IV FIGO, stratyfikowano według ośrodka oraz wg niskiego (LoR) lub wysokiego (HiR) ryzyka nawrotu, a następnie przydzielano losowo do

obserwacji INT lub MIN. 1 884 chore przydzielono losowo do obu schematów obserwacji, a 1847 chorych było dostępnych do ostatecznej analizy (60% LoR). Zgodność z zaplanowanymi wizytami kontrolnymi wyniosła 75,3%, podobnie w ramionach INT (74,7%) i MIN (75,9%), natomiast średnia liczba zarejestrowanych badań (laboratoryjnych lub obrazowych) była znacząco wyższa w ramieniu INT niż w ramieniu MIN (9,7 vs 2,9, $p < 0,0001$). Udział 5-letnich OS wyniósł odpowiednio 91,3%, 90,6% w ramieniu INT i 91,9% w ramieniu MIN ($p = 0,429$), a udział 5-letnich OS - odpowiednio 94,1% i 96,8% ($p = 0,104$) w grupie LoR oraz odpowiednio 85,3% i 84,7% ($p = 0,814$) w grupie HiR. Nie stwierdzono znamiennych różnic w RFS między grupami INT i MIN. W chwili nawrotu większość kobiet nie miała objawów choroby (146/228, 64,0%). Intensywna obserwacja chorych leczonych z powodu raka endometrium wykazała słabą i niepewną przewagę w wykrywaniu wcześniejszych bezobjawowych nawrotów, ale nie poprawiła OS, nawet u chorych z HiR, ani nie wpłynęła na HRQL. Należy odradzać częste rutynowe wykonywanie badań obrazowych i laboratoryjnych w tej grupie chorych.

5508 Pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in patients with uterine cancer with ERBB2 or ERBB3 amplification, overexpression or mutation: results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study

Hussein Moustapha Ali-Ahmad, Michael Roth, Pam K. Mangat, Liz Garrett-Mayer, Eugene Ahn, John Chan, Michael L. Maitland, Ani Sarkis Balmanoukian, Sapna R. Patel, Zachary Reese, Charles W. Drescher, Charles A. Leath, Rui Li, Apostolia Maria Tsimberidou, Richard L. Schilsky

Michigan Cancer Research Consortium, Lansing, MI; American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; Cancer Treatment Centers of America, Atlanta, GA; Sutter Cancer Research Consortium, San Francisco, CA; Inova Schar Cancer Institute, Fairfax, VA; The Angeles Clinic and Research Institute, Los Angeles, CA; Cancer Research Consortium of West Michigan, Grand Rapids, MI; Intermountain Healthcare, St. George, UT; Swedish Cancer Institute, Seattle, WA; University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL; Providence Health and Services, Portland, OR; The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Wstępne TAPUR jest [badaniem koszykowym](#) II fazy oceniającym aktywność przeciwnowotworową dostępnych leków celowanych u chorych na zaawansowane nowotwory ze zmianami genomowymi. Przedstawiono wyniki w grupie chorych na raka endometrium z amplifikacją, nadekspresją lub mutacją [ERBB2 lub ERBB3](#) leczonych pertuzumabem (P) z trastuzumabem (T). Do badania włączono chore na zaawansowanego raka trzonu macicy, w

PS 0-2 wg ECOG, dla których nie istniały standardowe opcje leczenia. Do leczenia P+T przydzielano chore z amplifikacją, nadekspresją ERBB2 lub ERBB3, lub z jedną z wcześniej określonych mutacji ERBB2. P podawano w dawce początkowej 840 mg, a następnie 420 mg co 3 tygodnie, a T w dawce początkowej 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg co 3 tygodnie do progresji choroby. Do badania włączono 28 chorych. W guzach 22 chorych stwierdzono amplifikację (21) lub nadekspresję (1) ERBB2, w 4 guzach - mutacją ERBB2, w 1 guzie - amplifikacją ERBB3, w 1 guzie - zarówno amplifikację, jak i mutację ERBB2. Dwie częściowe odpowiedzi i 7 stabilizacji po 16. tygodniach leczenia (SD16+) stwierdzono u chorych z amplifikacją ERBB2 oraz jedną SD16+ - u chorej tylko z mutacją ERBB2 V8421, bez amplifikacji. Udział kontroli choroby i obiektywnych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 37% i 7,1%. P+T wykazał dowody aktywności przeciwnowotworowej u wcześniej intensywnie leczonych chorych na raka trzonu macicy z amplifikacją lub mutacją ERBB2.

5507 Victoria: a multicentric, randomized, open-label, phase I/II of mTOR inhibitor (VISTUSERTIB) combined with anastrozole in patients with hormone receptor-positive advanced/metastatic endometrial cancer - a CLIPP program INCA in collaboration with GINECO group

Pierre-Etienne Heudel, Jean-Sebastien Frenel, Cécile Dalban, Fernando Bazan, Florence Joly, Antoine Arnaud, Cyril Abdeddaim, Annick Chevalier, Paule Augereau, Patricia Pautier, Camille Chakiba, Benoit You, Laurence Lancry Lecomte, Gwenaelle Garin, Virginie Marcel, Jean-Jacques Diaz, Isabelle Treilleux, David Pérol, Michel Fabbro, Isabelle Laure Ray-Coquard

Centre Léon Bérard, Lyon, France; GINECO & Institut de Cancerologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain, France; CHU Minjoz, Besançon, France; Department of Medical Oncology, Centre François Baclesse, Caen, France; GINECO-Institut Sainte-Catherine, Avignon, France; Centre de Lutte Contre le Cancer-Centre Oscar Lambret, Lille, France; Département d'Oncologie Médicale, Centre Oscar-Lambret, Lille, France; Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers, France; GINECO & Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France; Institut Bergonié, Bordeaux, France; Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon (IC-HCL), CITOHL, EMR UCBL/HCL 3738, Lyon, GINECO & GINEGEPs, Lyon, France; Institut Daniel Hollard, Grenoble, France; Centre Léon-Bérard, Lyon, France; Centre Léon Bérard-CRCL-UCBL, Lyon, France; Departement of Clinical Research, Centre Léon-Bérard, Lyon, France; ICM Val d'Aurelle, Montpellier, France; Centre Léon Bérard, University Claude Bernard, Lyon, France

Rak endometrium jest na ogół zależny od hormonów, a inhibitory aromatazy są stosowane w rutynowej praktyce przed lub po chemioterapii pierwszej linii (CT) u chorych z dodatkimi receptorami hormonalnymi (HR). Zaburzenia szlaku sygnałowego [Pi3K-Akt-mTOR](#) obserwuje się w wielu typach nowotworów, w tym w raku endometrium,

wiążą się one z onkogenezą i opornością hormonalną. [Wistusertyb](#) (V) jest drobnocząsteczkowym kompetycyjnym inhibitorem ATP kompleksów [mTORC1](#) i [mTORC2](#). Chore z nawrotem hormonododatniego (ER+ i/lub PR+) zaawansowanego/rozlanego raka endometrium, po maksymalnie jednej linii CT, w PS 0-1 wg ECOG, przydzielono losowo do leczenia V (125 mg 2 x dziennie przez 2 dni/tydzień, doustnie) w połączeniu z anastrozolem (A, 1 mg/d, doustnie) lub do wyłącznego leczenia A. Leczenie prowadzono do progresji lub nietolerowanej toksyczności. Po przeprowadzeniu fazy oceniającej bezpieczeństwo, oceniono udział 8-tygodniowych przeżyć wolnych od progresji (PFR-8W). Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi był udział odpowiedzi (ORR), bezpieczeństwo i przeżycie wolne od progresji (PFS). Spośród 75 chorych włączonych do badania 73 poddano leczeniu. Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych w fazie oceniającej bezpieczeństwo. Udział PFR-8W wyniósł 67,3% dla ramienia A + V i 39,1% dla ramienia A. Mediana PFS wyniosła 5,2 miesiąca i 1,9 miesiąca odpowiednio dla ramion A+V i A. Udział ORR wyniósł 24,5% w ramieniu A + V i 17,4% - w ramieniu A. Głównymi ($\geq 10\%$) zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 2 związanymi z V były: zmęczenie, limfopenia, hiperglikemia i biegunka. Połączenie A+V wiązało się z klinicznie znaczącym zwiększeniem udziału 8w-PFR i mediany PFS przy akceptowalnej toksyczności. Ścieżka PI3K pozostaje kluczowym celem dla nowych sposobów leczenia raka endometrium, a badania translacyjne mogą pomóc w lepszym doborze chorych odnoszących korzyść z leczenia celowanego.

5521 Dendritic cell vaccine (DCVAC) combined with chemotherapy in patients with newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma (EOC) after primary debulking surgery (PDS): biomarker exploratory analysis of a phase 2, open-label, randomized, multicenter trial

Lukas Rob, David Cibula, Pawel Knapp, Peter Mallmann, Jaroslav Klat, Lubos Minar, Pavel Bartos, Josef Chovanec, Petr Valha, Marek Pluta, Zdenek Novotny, Jiri Spacek, Bohuslav Melichar, Dariusz Kieszko, Jitka Fucikova, Tereza Hrnčiarova, Roman Pawel Korolkiewicz, Marek Hraska, Jirina Bartunkova, Radek Spisek

Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic; First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic; Department of Gynaecologic Oncology, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland; University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic; Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic; Department of Gynecology and Obstetrics,

Hospital Novy Jicin, Novy Jicin, Czech Republic; Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; Department of Gynecology and Obstetrics Hospital Ceske Budejovice, Ceske Budejovice, Czech Republic; Obstetrics and Gynecology Department, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic; Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty Hospital Plzen, Plzen, Czech Republic; Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic; Department of Oncology, Palacky University Medical School and Teaching Hospital, Olomouc, Czech Republic; Oncological Center of the Lublin Region, Lublin, Poland; SOTIO A.S., Prague, Czech Republic

Pomimo optymalnego leczenia chirurgicznego (primary debulking surgery – PDS) i uzupełniającej chemioterapii (CMT) u większości chorych na nabłonkowego raka jajnika (epithelial ovarian carcinoma – EOC) dochodzi do nawrotu. Autologiczna szczepionka z komórek dendrytycznych ([dendritic cell vaccine](#) – DCVAC) może prezentować antygeny nowotworowe w celu wywołania trwałej odpowiedzi immunologicznej. Postawiono hipotezę, że dołączenie szczepionki a komórek dendrytycznych do chemioterapii stymuluje odporność przeciwnowotworową i poprawia wyniki kliniczne. Chore na raka jajnika w III stopniu zaawansowania wg FIGO (typ surowiczny, endometrioidalny lub śluzowy), po PDS z maksymalną chorobą resztkową < 1 cm, przydzielano losowo, 6 tygodni po PDS, do ramienia A (DCVAC jednocześnie z CMT), ramienia B (DCVAC podawana sekwencyjnie po CMT) lub ramienia C (wyłącznie CMT). CMT zawierała 6 cykli karboplatyny (AUC 5-7) z paklitakselem (175 mg/m²). Chore w grupie A i B otrzymywały do 10 dawek DCVAC (1×10⁷ DC/dawkę). Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS), a kluczowym drugorzędowym – czas całkowitego przeżycia (OS). Do badania włączono 99 chorych. Mediana PFS wyniosła 20,3 miesiąca w grupie A, nie została osiągnięta w B i wyniosła 21,4 miesiąca w grupie C. Korzyść w PFS w grupie B była znamienna, potwierdzał to nieznamienny trend w OS w grupach A i B. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym ramieniu w czasie obserwacji z medianą 66 miesięcy. U chorych z niską liczbą limfocytów T CD8+ (CD8Lo) w próbkach guza w grupie A i B stwierdzono znaczną poprawę wyników klinicznych w porównaniu do chorych z CD8Lo z grupy C. Zastosowanie DCVAC wydłużyło PFS i OS u chorych na nowo rozpoznanego EOC, głównie u chorych z immunologicznie „zimnymi” guzami, co stanowi obiecującą opcję leczenia w tej grupie.

5501 Optimal treatment duration of bevacizumab (BEV) combined with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC) or peritoneal cancer (PPC): a multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890)

Jacobus Pfisterer, Florence Joly, Gunnar Kristensen, Joern Rau, Sven Mahner, Patricia Pautier, Ahmed El-Balat, Jean Emmanuel Kurtz, Ulrich Canzler, Jalid Sehouli, Martin L. Heubner, Andreas D. Hartkopf, Klaus Baumann, Annette Hasenburg, Lars Ch. Hanker, Antje Belau, Barbara Schmalfeldt, Dominik Denschlag, Tjoung-Won Park-Simon, Philipp Harter

AGO Study Group & Gynecologic Oncology Center, Kiel, Germany; GINECO & Centre Francois Baclesse, Caen, France; NSGO & Oslo University Hospital, Oslo, Norway; AGO Study Group & Coordinating Center for Clinical Trials, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany; AGO Study Group & University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany & University Hospital LMU Munich, Munich, Germany; GINECO & Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France; AGO Study Group & University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; Gineco & Institut De Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France; AGO Study Group & University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany; AGO Study Group & Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Berlin, Germany; AGO Study Group & University Hospital Essen, Essen, Germany & Cantonal Hospital Baden AG, Baden, Switzerland; AGO Study Group & University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany; AGO Study Group & University Hospital Gießen and Marburg, Site Marburg, Marburg, Germany & Hospital Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany; AGO Study Group & University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany & University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; AGO Study Group & University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany; AGO Study Group & University Hospital Greifswald, Greifswald, Germany & Frauenarztpraxis Dr. Belau, Greifswald, Germany; AGO Study Group & Hospital Rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany & University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; AGO Study Group & Hochtaunus-Kliniken, Hospital Bad Homburg, Bad Homburg, Germany; AGO Study Group & Hannover Medical School, Hannover, Germany; AGO Study Group & Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

Na podstawie wyników badania [GOG-0218](#) dołączono BEV 15 mg/kg podawany co 3 tygodnie (q3w) przez 15 miesięcy do standardowej uzupełniającej chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Do badania III fazy włączano chore na raka jajnika (EOC), jajowodu (FTC) lub otrzewnej (PPC) w stopniu zaawansowania FIGO IIB–IV, po [pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym](#), zakwalifikowanych do 6 cykli chemioterapii (paklitaksel 175 mg/m² + karboplatyna AUC 5 q3w) i uzupełniającego leczenia BEV (15 mg/kg) q3w. Chore przydzielono losowo do grupy otrzymującej BEV przez 15 miesięcy (ramię standardowe BEV15) lub 30 miesięcy (ramię eksperymentalne BEV30). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS), a drugorzędowymi:

przeżycie całkowite (OS), udział obiektywnych odpowiedzi, jakość życia, bezpieczeństwo i tolerancja. Do badania włączono 927 chorych (83% z EOC). Poważne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla BEV wystąpiły u 11% i 14% chorych odpowiednio wśród otrzymujących BEV15 i BEV30. Dłuższe leczenie BEV do 30 miesięcy nie wydłużyło PFS ani OS u chorych na pierwotnego EOC, FTC lub PPC. 15-miesięczne leczenie BEV pozostaje standardem opieki.

5515 Olaparib treatment in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) by BRCA mutation (BRCAm) and homologous recombination deficiency (HRD) status: overall survival results from the phase II LIGHT study

Cara Amanda Mathews, Fiona Simpkins, Karen Anne Cadoo, Ying L Liu, Diane M. Provencher, Colleen McCormick, Adam ElNaggar, Alon D Altman, Lucy Gilbert, Destin Black, Nashwa Kabil, James Bennett, Jiefen Munley, Judy Yu, Carol Aghajanian

Program in Women's Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Infants Hospital, Brown University, Providence, RI; Department of Obstetrics and Gynecology, Jordan Center for Gynecologic Oncology at the Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Division of Gynecologic Oncology, Montréal, QC, Canada; Legacy Gynecologic Oncology, Portland, OR; West Cancer Center and Research Institute, Memphis, TN; CancerCare Manitoba, Research Institute of Oncology and Hematology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada; Division of Gynecologic Oncology, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada; Willis-Knighton Cancer Center, Shreveport, LA; AstraZeneca, Gaithersburg, MD; AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; AstraZeneca, Wilmington, DE

W badaniu LIGHT oceniano leczenie [olaparybem](#) u chorych na platynowrażliwego raka jajnika ([platinum-sensitive relapsed ovarian cancer - PSR OC](#)) w grupach o znanym stanie mutacji BRCA (BRCAm) i zaburzeń rekombinacji homologicznej ([homologous recombination deficiency](#) – HRD). Przedstawiono wyniki końcowej analizy dotyczącej czasu całkowitego przeżycia. Do otwartego nierandomizowanego wielośrodkowego badania klinicznego chore na PSR OC po ≥1 wcześniejszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny przydzielano do jednej z 4 grup: z mutacją zarodkową (gBRCAm); somatyczną mutacją (sBRCAm), z HRD bez BRCAm (HRD+) i bez HRD (HRD-). Chore otrzymywały olaparyb do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Udział całkowitych przeżyć (OS) był drugorzędowym punktem końcowym. Do analiz skuteczności włączono 270 chorych. Udziały 18-miesięcznych OS wynosiły 86%, 88%, 79% i 60% odpowiednio w grupach gBRCAm, sBRCAm, HRD+ i HRD-. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 7,4 miesiąca. Udział 18-

miesięcznych OS wahał się od 60% do 88% w 4 grupach, był najwyższy w grupach z BRCAm (podobnie w grupach z gBRCAm i sBRCAm), wśród chorych bez BRCAm 18-miesięczny OS był najwyższy w grupie HRD+. Nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa leczenia olaparybem.

5545 Olaparib maintenance monotherapy for non-germline BRCA1/2-mutated (non-gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients: phase IIIb OPINION primary analysis

Andres Poveda, Stephanie Lheureux, Nicoletta Colombo, David Cibula, Kristina Lindemann, Johanne I Weberpals, Maria Bjurberg, Ana Oaknin, Magdalena Sikorska, Antonio Gonzalez Martin, Radoslaw Madry, María Jesus Rubio, Jonathan A. Ledermann, Richard Davidson, Christopher Blakeley, James Bennett, Jessica Brown, Erik Skof

Initia Oncology, Valencia, Spain; Medical Oncology Department, Princess Margaret Hospital, Toronto, ON, Canada; IEO Istituto Europeo di Oncologia, Milan, Italy; First Faculty Medicine of the Charles University Hospital, Prague, Czech Republic; Oslo University Hospital, Oslo, Norway; Ottawa Hospital Cancer Center, Ottawa, ON, Canada; Skåne University Hospital, Lund University, Lund, Sweden; Gynaecologic Cancer Programme, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain; Olsztyn Provincial Specialist Hospital, Olsztyn, Poland; Clínica Universidad de Navarra, Madrid, Spain; Clinical Hospital of the Transfiguration of the Lord's Medical University Karol Marcinkowski, Poznań, Poland; Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba, Spain; UCL Cancer Institute, University College London and UCL Hospitals, London, United Kingdom; AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

W badaniu II fazy ([Study 19; Ledermann i wsp. Lancet Oncol 2014](#)) podtrzymujące leczenie olaparybem wydłużyło czas wolny od progresji (PFS) w porównaniu do placebo u chorych na nawrót platynowrażliwego raka jajnika (platinum-sensitive relapsed ovarian cancer - PSR OC), w tym u chorych bez zarodkowej mutacji BRCA (gBRCAm). Znamiennej korzyści w zakresie PFS zaobserwowano również wśród chorych PSR OC z gBRCAm w badaniu III fazy [SOLO2 \(Pujade-Lauraine i wsp. Lancet Oncol 2017\)](#). W jednoramiennym badaniu fazy IIIb OPINION oceniano podtrzymujące leczenie olaparybem u chorych na PSR OC bez gBRCAm po ≥ 2 liniach chemioterapii zawierającej pochodną platyny (PBC). Chore na surowiczego lub endometroidalnego OC o wysokim stopniu złośliwości z całkowitą (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) po ostatniej PBC otrzymywały podtrzymujący olaparyb (300 mg dwa razy na dobę) do progresji lub niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS. Do badania włączono 279 chorych z 17 krajów, spośród których 253 (90,7%) nie miały gBRCAm. Mediana PFS wyniosła 9,2 miesiąca. Udziały PFS wyniosły 65,3%, 38,5% i


24,3% odpowiednio po 6, 12 i 18 miesiącach. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , związane z leczeniem (TEAE) wystąpiły u 29,0% chorych, a ciężkie TEAE u 19,7% chorych. TEAE spowodowały przerwanie dawkowania, zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia odpowiednio u 47,0%, 22,6% i 7,5% chorych. Wyniki potwierdzają skuteczność leczenia podtrzymującego olaparybem u chorych na PSR bez gBRCAm.

5505 EFFORT: EFFicacy Of adavosertib in parp ResisTance: a randomized two-arm non-comparative phase II study of adavosertib with or without olaparib in women with PARP-resistant ovarian cancer

Shannon Neville Westin, Robert L. Coleman, Bryan M. Fellman, Ying Yuan, Anil K. Sood, Pamela T. Soliman, Alexi A. Wright, Neil S. Horowitz, Susana M. Campos, Panagiotis A. Konstantinopoulos, Charles F. Levenback, David Marc Gershenson, Karen H. Lu, Virginia Bayer, Sobiya Tukdi, Alexis Rabbit, Lone Ottesen, Robert Godin, Gordon B. Mills, Joyce F. Liu

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; US Oncology Research, The Woodlands, TX; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; AstraZeneca, Waltham, MA; Oregon Health & Science University, Portland, OR

[Wee1](#) fosforyluje i hamuje 1. i 2. kinazę zależną od cyklin oraz bierze udział w regulacji zatrzymania wewnątrz fazy S i w punkcie kontrolnym G2/M cyklu komórkowego w celu premitotycznej naprawy DNA. [Inhibitor Wee1, adawosertyb \(A\)](#), wykazał aktywność samodzielnie oraz w połączeniu z olaparybem w modelach przedklinicznych opornych na inhibitor PARP (iPARP). W badaniu II fazy oceniono skuteczność A z lub bez olaparybu (O) u chorych na nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z udokumentowaną progresją po iPARP. Chore otrzymywały A w dawce 300 mg doustnie 1 x dziennie w dniach 1-5 i 8-12 21-dniowego cyklu w ramieniu A oraz A 150 mg doustnie 2 x dziennie w dniach 1-3 i 8-10 oraz O 200 mg doustnie 2 x dziennie w dniach 1-21 21-dniowego cyklu w ramieniu A/O. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział objektywny odpowiedzi. Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR) określano jako udział chorych z objektywną odpowiedzią lub stabilną chorobą > 16 tygodni. Spośród 116 chorych poddanych badaniom przesiewowym 80 włączono i przydzielono losowo do leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat, większość chorych miała chorobę platynooporną (64%) i surowiczą histologię wysokiego stopnia (98%). Chore otrzymały medianę 4 wcześniejszych linii leczenia, a 48% miało germinalne lub somatyczne mutacje BRCA. W każdym ramieniu oceniano 35 chorych. W ramieniu A objawy niepożądane



3. i 4. stopnia wystąpiły u 51% chorych, w tym najczęściej neutropenia, małopłytkowość i biegunka. 28 chorych (72%) wymagało co najmniej jednego przerwania dawki, a 20 (51%) zmniejszenia dawki. W ramieniu A/O objawy niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły u 76% chorych, w tym najczęściej małopłytkowość, neutropenia, biegunka, zmęczenie i niedokrwistość. 36 chorych (88%) wymagało co najmniej jednego przerwania leczenia, 29 (71%) - zmniejszenia dawki, a 4 (10%) nie wznowiły leczenia z powodu toksyczności. A podawany samodzielnie i w połączeniu z O wykazał skuteczność u chorych na raka jajnika opornego na iPARP. Chociaż objawy toksyczności 3. i 4. stopnia zaobserwowano w obu ramionach, były one na ogół możliwe do opanowania poprzez leczenie objawowe, przerwanie dawkowania i zmniejszenie dawki.

MISCELLANEA

Barbara Radecka

LBA2 JUPITER-02: randomized, double-blind, phase III study of toripalimab or placebo plus gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC)

Rui-hua Xu, Hai-Qiang Mai, Qiu-Yan Chen, Dongping Chen, Chaosu Hu, Kunyu Yang, Jiyu Wen, Jin-Gao Li, Yingrui Shi, Feng Jin, Ruilian Xu, Jianji Pan, Shenhong Qu, Ping Li, Chunhong Hu, Yi-Chun Liu, Yi Jiang, Xia He, Hung-Ming Wang, Wan-Teck Lim, Coherus Biosciences and Shanghai Junshi Biosciences

Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou, China; Department of Nasopharyngeal Carcinoma, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China; The Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China; Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China; Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China; Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, China; Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang, China; Hunan Cancer Hospital and the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Changsha, China; Guizhou Cancer Hospital, Guiyang, China; Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, China; Fujian Cancer Hospital, Fuzhou, China; Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning, China; West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China; The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, China; Department of Radiation Oncology, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan; Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou, China; Jiang-Su Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu, China; Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan; National Cancer Centre Singapore, Singapore, Singapore

Chemioterapia zawierająca gemcytabinę i cisplatinę (GP) jest standardowym leczeniem pierwszej linii chorych na miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub rozlanego (r/m) raka nosowej części gardła (nasopharyngeal carcinoma - NPC). [Toripalimab](#), humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4K swoiste dla PD-1, pozwalało na uzyskanie trwałych odpowiedzi w leczeniu ≥ 2 linii u chorych na r/m NPC ([badanie POLARIS-02](#)). Przedstawiono wyniki badania III fazy oceniającego skuteczność toripalimabu w skojarzeniu z chemioterapią GP u chorych na r/m NPC w pierwszej linii leczenia. W kontrolowanym placebo podwójnie zaślepionym badaniu JUPITER-02 chorych na zaawansowanego NPC, niepoddawanych wcześniejszej chemioterapii z powodu r/m, przydzielano losowo do chemioterapii GC (gemcytabina 1000 mg/m² d1, d8 i cisplatiną 80 mg/m² d1 co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli) w skojarzeniu z toripalimabem 240 mg lub placebo d1 co 3 tygodnie, a następnie kontynuacji leczenia toripalimabem lub placebo do progresji choroby, nietolerowanej toksyczności lub zakończenia 2-letniego leczenia. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas

wolny od progresji (PFS), a drugorzędowymi – udział odpowiedzi (ORR), czas jej trwania (DoR) i czas całkowitego przeżycia (OS). Do badania włączono 289 chorych. Mediana PFS wyniosła 11,7 miesięcy wśród leczonych z udziałem toripalimabu w porównaniu do 8,0 miesięcy w grupie placebo ($p = 0,0003$), udział ORR - odpowiednio 77,4% i 66,4% ($p = 0,033$), a mediana DoR - odpowiednio 10,0 i 5,7 miesiąca. OS nie było dojrzałe. Udział wszystkich zdarzeń niepożądanych (AE) był podobny w obu ramionach, AE związane z immunoterapią (irAE) były częstsze wśród leczonych toripalimabem. Dodanie toripalimabu do chemioterapii pierwszej linii u chorych na zaawansowanego NPC wiązało się z dłuższym PFS, wyższym ORR oraz dłuższą DOR w porównaniu do wyłącznej chemioterapii, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Toripalimab w połączeniu z chemioterapią GP może być nowym standardem leczenia w tej grupie chorych.

516 Final analysis of the PROMISE-GIM6 phase III trial assessing GnRH agonist use during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function in premenopausal patients with early breast cancer

Matteo Lambertini, Luca Boni, Andrea Michelotti, Emanuela Magnolfi, Alessio Aligi Cogoni, Anna Maria Mosconi, Monica Giordano, Ornella Garrone, Grazia Arpino, Francesca Poggio, Paola Cinacchi, Claudia Bighin, Piero Fregatti, Paolo Pronzato, Eva Blondeaux, Lucia Del Mastro

U.O. Clinica di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Department of Internal Medicine and Medical Specialties (DiMI), University of Genova, Genoa, Italy; Unità Operativa Epidemiologia Clinica IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy; Medical Oncology, AOU Pisana, Ospedale S. Chiara, ITT, Pisa, Italy; Medical Oncology Unit, Frosinone, Italy; Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Sassari, Italy; Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia, Italy; Azienda Socio Sanitaria Territoriale Lariana, Como, Italy; Breast Unit AO S. Croce e Carle Teaching, Cuneo, Italy; Department of Clinical Medicine and Surgery, Oncology Division, University Federico II, Naples, Italy; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy; Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italy; Department of Medical Oncology, U.O. Oncologia Medica 2, IRCCS AOU San Martino-IST, Genoa, Italy; Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostic (DISC), School of Medicine, University of Genova, Genoa, Italy; Medical Oncology 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy; IRCCS Policlinico San Martino, Genoa, Italy; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, University of Genova, Genoa, Italy

Aktualne wytyczne zalecają stosowanie agonisty GnRH (aGnRH) podczas chemioterapii (CT) w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej niewydolności jajników (premature ovarian insufficiency - POI) u chorych na wczesnego raka piersi (EBC) przed menopauzą, jednak brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa z dłuższym czasem obserwacji, co budzi pewne obawy dotyczące jednoczesnego stosowania aGnRH podczas CT u chorych z dodatkowymi receptorami hormonalnymi. Ponadto nie ma dowodów na ochronną rolę tego sposobu leczenia u chorych z zarodkowymi mutacjami BRCA (mBRCA). Przedstawiono końcową analizę badania III fazy PROMISE-GIM6,

największego badania oceniającego zastosowanie aGnRH podczas CT u chorych na EBC przed menopauzą ([Del Maestro i in., JAMA 2011](#) i [Lambertini i in., JAMA 2015](#)). 281 chorych na EBC, w wieku od 18 do 45, w stopniu zaawansowania I-III przed planowaną indukcyjną lub uzupełniającą CT przydzielono losowo do wyłącznej CT lub skojarzonej z aGnRH, tryptoreliną. Pierwszorzędnym punktem końcowym była częstość występowania POI indukowanych CT (określonych jako brak miesiączki i pomonopauzalne stężenia FSH/estradolu rok po CT). Wśród 281 chorych przydzielonych losowo do leczenia, EBC z dodatkowymi receptorami hormonalnymi rozpoznano u 80%. W grupie CT + aGnRH i wyłącznej CT odpowiednio 9 (10-letnia skumulowana częstość ciąży 6,5%) i 4 (10-letnia skumulowana częstość ciąży 3,2%) chore zaszyły w ciążę po leczeniu. Brak różnic w udziale 10-letnich przeżyć wolnych od choroby ani w udziale 10-letnich całkowitych przeżyć pomiędzy grupami. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wynikami leczenia a stanem receptorów hormonalnych. Opisano jedną ciążę po leczeniu u chorej z mBRCA1 w grupie poddanej wyłącznie CT. Ostateczna analiza badania PROMISE-GIM6 po medianie obserwacji 12,4 lat dostarcza dowodów na bezpieczeństwo stosowania aGnRH podczas CT w celu zachowania czynności jajników u chorych na EBC przed menopauzą z dodatkowymi receptorami hormonalnymi.

e24041 A survey study of knowledge, attitude, and practice regarding oncofertility among health professionals in Uruguay

Dana Kimelman, Maria Clara Rodriguez Palleiro, Matilde Boada

Centro de Esterilidad Montevideo, Montevideo, Uruguay; Hospital De Clinicas, Montevideo, Uruguay; Hematology Department, School of Medicine, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Zachowanie płodności (fertility preservation - FP) dzieci, młodzieży i młodych chorych na nowotwory ([oncofertility](#)) jest ważnym problemem, którym należy się zająć przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. Badanie miało na celu ocenę ogólnej wiedzy, postaw i praktyki w zakresie problemów związanych z FP i ciążą wśród pracowników służby zdrowia w Urugwaju. Internetową ankietę rozesłano do lekarzy specjalistów (onkologii, radioterapii, hematologii, hematookologii dziecięcej, ginekologii, urologii) zajmujących się codzienną opieką medyczną nad młodymi pacjentami onkologicznymi. Ankietę wypełniło 208 lekarzy z 16 regionów geograficznych. Większość respondentów (99%) zgodziła się, że poradnictwo FP powinno być częścią leczenia nowotworów, jednak tylko 49% z nich omawia FP z chorymi w codziennej praktyce klinicznej. Połowa respondentów stwierdziła, że zna dostępne opcje FP dla młodych chorych na nowotwory, a 37% uważa, że leczenie FP opóźniłoby rozpoczęcie leczenia nowotworu. Wśród lekarzy bezpośrednio

zajmujących się opieką nad chorymi na raka piersi (BC) 57% zgodziło się ze stwierdzeniem, że kriokonserwacja oocytów jest bezpieczna u chorych na BC z dodatkowymi receptorami hormonalnymi, 35% nie ma pewności, a 8% uważa, że nie jest bezpieczna; 46% uważa, że ciąża jest bezpieczna po BC, 34% nie jest pewnych, a 20% uważa, że jest to niebezpieczne. Niniejsze badanie wskazuje na potrzebę podniesienia świadomości FP wśród pracowników służby zdrowia Urugwaju. Pilnie potrzebne są badania i edukacja w celu poprawy wiedzy lekarzy i przestrzegania dostępnych międzynarodowych wytycznych w celu poprawy opieki nad młodymi chorymi na raka, którzy pragną FP.

10051 Standardization of fertility preservation discussion amongst pediatric oncology and bone marrow transplant patients

Chandni Dargan, Sarah Mc Dermott, Shelby Chesbro, Joy M. Fulbright

Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO

Skuteczne leczenie nowotworów złośliwych u dzieci wiąże się z długim przeżyciem, problemem są późne skutki leczenia, takie jak niepłodność. Obecnie opcje zachowania płodności obejmują [kriokonserwację](#) dojrzałych oocytów, plemników i tkanek gonad. Dokonano retrospektywnego przeglądu dokumentacji chorych pediatrycznych leczonych w CMH i oceniono częstość udokumentowania rozmów na temat zachowania płodności u mężczyzn i kobiet w okresie dojrzewania wymagających chemioterapii lub radioterapii. Wdrożono standardową notatkę dotyczącą zachowania płodności i ulotki dla chorych. Zorganizowano sesje edukacyjne, aby usunąć bariery związane z przeprowadzaniem takich konsultacji. Spośród 474 chorych z nowym rozpoznaniem nowotworu w latach 2014-2020, planowane leczenie uzasadniało przeprowadzenie rozmowy dotyczącej zachowania płodności u 175 chorych (90 kobiet, 85 mężczyzn). Rozmowę na temat płodności przeprowadzono u 61 (67,8%) kobiet (8 [8,9%] zdecydowało się na przechowywanie oocytów lub tkanki gonad, wszystkie w latach 2017-2020) oraz u 52 (61,2%) mężczyzn (20 (23,5%) zdecydowało się na zamrożenie nasienia, równomiernie w latach 2014-2020). Po wdrożeniu ustandaryzowanej dokumentacji nastąpił wzrost udokumentowanych rozmów na temat płodności z 30% w 2014 r. do 63,6% w 2020 r. Integracja znormalizowanego procesu zachowania płodności i usuwanie barier doprowadziło do wzrostu dyskusji na temat płodności o 33,6% w ciągu ostatnich 6 lat. Wiązało się to z obiecującym wzrostem przechowywania oocytów i tkanki jajnikowej, ale bankowanie plemników pozostało niezmiennione. Konieczne są dalsze kroki obejmujące automatyczne dołączanie konsultacji dotyczącej niepłodności do elektronicznych zleceń chemioterapii, ogólnoszpitalne



określanie grup chorych wysokiego ryzyka oraz ciągłą edukację chorych, rodzin i zespołu opieki zdrowotnej.

e12613 Does fertility preservation affect the start of the oncological treatment and the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

Sonia Baulies, Maxim Izquierdo, Marta Devesa, Ignacio Rodriguez, Fransec Tresserra, Rafael Fabregas

Dexeus University Hospital, Barcelona, Spain; Hospital Universitari Dexeus, Barcelona, Spain; Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, University Hospital Quiron Dexeus, Barcelona, Spain

Oceniono, czy zachowanie płodności (fertility preservation - FP) u chorych na raka piersi może wpływać na początek leczenia onkologicznego i odpowiedź patologiczną u chorych, które zostały poddane indukcyjnej chemioterapii (NAC). Do chorych na raka piersi, u których zastosowano zachowanie płodności i NAC dopasowano grupę kontrolną niepoddaną FP według wieku i daty rozpoznania. Oceniono czas pomiędzy rozpoznaniem raka piersi a rozpoczęciem leczenia onkologicznego oraz udział patologicznych odpowiedzi całkowitych (pCR; wg skali Millera Payne'a) wśród chorych z FP w porównaniu do grupy kontrolnej. Do badania włączono 20 chorych poddanych NAC z FP i porównano z 49 chorymi bez FP. Mediana wieku w chwili rozpoznania wyniosła 36 lat (28-39). Całkowity czas do rozpoczęcia leczenia onkologicznego wśród poddanych FP wyniósł 26 dni (18-51) w porównaniu do 17,5 dnia (1-60) w grupie bez FP. Udział pCR (Miller Payne 5) wyniósł 80% w grupie FP w porównaniu do 40,8% w grupie bez FP. FP nie opóźniło rozpoczęcia leczenia onkologicznego, nie stwierdzono niekorzystnego wpływu FP na udział pCR po NAC.

8517 Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage NSCLC

Davina Gale, Katrin Heider, Malcolm Perry, Giovanni Marsico, Andrea Ruiz-Valdepeñas, Viona Rundell, Jerome Wulff, Garima Sharma, Karen Howarth, David Gilligan, Susan Harden, Doris M. Rassl, Robert Rintoul, Nitzan Rosenfeld

Cancer Research UK Cambridge Institute, Cambridge, United Kingdom; Inivata Ltd, Cambridge, United Kingdom; Cambridge Clinical Trials Unit-Cancer Theme, Cambridge, United Kingdom; Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom; Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom; Department of Oncology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom


Biopsje płynne oparte na analizie krążącego DNA nowotworu (**ctDNA**) są badane w celu wykrycia choroby resztkowej i nawrotu. Oceniono użyteczność ctDNA u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) we wczesnym stopniu zaawansowania. Ze względu na niskie stężenie ctDNA we wczesnym stopniu zaawansowania choroby lub po leczeniu, skuteczne metody wymagają wysokiej czułości do wykrywania frakcji zmutowanych alleli (**mutant allele fractions - MAF**) poniżej 0,01%. Oceniono 363 próbek osocza 88 chorych na NSCLC włączonych do badania LUCID (LUng cancer Circulating tumour DNA), w I (49%), II (28%) i III (23%) stopniu zaawansowania. 62% stanowiły gruczolakoraki. Osocze pobrano przed i po zabiegu operacyjnym lub chemioradioterapii oraz po 3, 6 i 9 miesiącach. Dodatkowo osocze pobrano w chwili nawrotu choroby od 17 chorych. ctDNA wykryto w 26% próbek, przy medianie MAF 0,047%, w tym przed leczeniem w 87%, 77% i 24% odpowiednio w III, II i I stopniu zaawansowania. Wykrycie ctDNA po leczeniu było silnym czynnikiem predykcyjnym klinicznego nawrotu choroby, u wszystkich 11 chorych nastąpiła progresja choroby po medianie 121 dni. ctDNA wykryto po leczeniu, u 13 spośród 15 chorych, u których doszło do progresji i wykryto ctDNA przed leczeniem. Biopsje płynne mogą wiarygodnie wykryć nawrót NSCLC na etapie przedklinicznym, na wiele miesięcy przed progresją kliniczną, co pozwala na możliwość wcześniejszego rozpoczęcia leczenia.

8518 Leveraging phased variants for personalized minimal residual disease detection in localized non-small cell lung cancer

David Matthew Kurtz, Jacob J. Chabon, Brian Sworder, Lyron Co Ting Keh, Joanne Soo, Stefan Alig, Andre Schultz, Andrea Garofalo, Emily G. Hamilton, Binbin Chen, Mari Olsen, Everett James Moding, Chih Long Liu, Ash A. Alizadeh, Maximilian Diehn

Division of Oncology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; Foresight Diagnostics, Aurora, CO; Stanford University, Stanford, CA; Stanford University Medical Center, Stanford, CA; Stanford School of Medicine, Stanford, CA; Stanford Cancer Institute, Stanford, CA; Department of Radiation Oncology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA

Wykrywanie krążącego DNA guza (ctDNA) ma wartość rokowniczą u chorych na raka płuca i może ułatwić postępowanie terapeutyczne oparte na **minimalnej chorobie resztkowej** (MRD), jednak czułość wykrywania ctDNA jest suboptymalna ze względu na częstość błędów tła istniejących testów. Opracowano nowatorską metodę wykorzystującą wiele



mutacji w pojedynczej bezkomórkowej cząsteczce DNA ("phased variants" - PV), co wiązało się z bardzo niskim ryzykiem błędu. Oceniono możliwość poprawy wykrycia MRD u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. [Zastosowano sekwencjonowanie fazowego wzbogacania i wykrywania wariantów \(PhasED-Seq\)](#), aby śledzić spersonalizowane PV u chorych na NSCLC. Porównano PhasED-Seq z metodą ctDNA opartą na wariacie pojedynczego nukleotydu ([SNV](#)). PV były powszechne zarówno wśród raków płaskonabłonkowych płuca, jak i w gruczolakorakach, jednak nie występowały w stereotypowych regionach genomowych. Zaprojektowano spersonalizowane panele ukierunkowane na PV, aby umożliwić głębokie sekwencjonowanie cfDNA. Współczynnik tła PVs był niższy niż w przypadku SNV. Oceniono PhasED-Seq pod kątem wykrywania MRD w 14 próbkach osocza chorych na NSCLC. Stosując SNV, ctDNA wykryto w 5 spośród 14 próbek; PhasED-Seq wykrył wszystkie z prawie identycznych frakcji guza. PhasED-Seq wykrył również MRD w dodatkowych 5 próbkach zawierających frakcje guza tak niskie jak 0,00094%. Przeanalizowano seryjnie pobrane próbki od chorego w III stopniu zaawansowania poddanego chemioradioterapii (CRT) i immunoterapii. ctDNA oparte na SNV i PhasED-Seq wykryły podobne stężenie MRD (0,8%) przed leczeniem. Jednak 3 próbki pobrane podczas CRT, a także przed i podczas immunoterapii, były niewykrywalne przez SNV. ctDNA oparte na SNV następnie ponownie pojawiło się w momencie nawrotu choroby. PhasED-Seq wykrył MRD we wszystkich 3 próbkach niewykrytych przez SNV z niskimi frakcjami guza (0,00016%), w tym przed immunoterapią (8 miesięcy przed progresją). Podobną poprawę zaobserwowano w próbkach niewykrytych przez SNV od 2 dodatkowych chorych. Spersonalizowane monitorowanie ctDNA za pomocą PV jest możliwe i poprawia wykrywanie MRD u chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC. PhasED-Seq umożliwia badania kliniczne oceniające spersonalizowane leczenie oparte na MRD.

3001 First-in-human biomarker-driven phase I trial of the potent and selective glutaminase-1 (GLS1) inhibitor IACS-6274 (IPN60090) in patients with molecularly selected advanced solid tumors

Timothy A. Yap, Ecaterina Elena Dumbrava, Jordi Rodon Ahnert, David S. Hong, Shubham Pant, Daniel D. Karp, Sarina Anne Piha-Paul, Vivek Subbiah, Apostolia Maria Tsimberidou, Siqing

Fu, Filip Janku, Sandra Montez, Majd T Ahmad-Taha, Darlene Guerrero, Natalya N. Nazarenko, Yan Moore, Michael Soth, Jeff Kovacs, Timothy P. Heffernan, Philip Jones

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Ipsen, Cambridge, MAView Less

[Metabolizm glutaminy](#) jest często zaburzony w różnych nowotworach, w tym nowotworach z mutacją [KEAP1/NFE2L2](#) lub z niską ekspresją syntetazy asparaginy (asparagine synthetase - ASNS). IACS-6274 jest silnym doustnym. [IACS-6274 jest silnym doustnym inhibitorem GLS1](#) o doskonałej farmakokinetyce (PK) i działaniu przeciwnowotworowym w modelach przedklinicznych przy obecności określonych biomarkerów. Chorzy na zaawansowane guzy lite otrzymywali IACS-6274 dwa razy dziennie (BID) w rosnących dawkach. Badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (PD) przeprowadzono na seryjnych próbkach guza i/lub krwi. Obwodowy metabolizm glutaminy oceniano w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej w celu oceny metabolizmu glutaminy poprzez znakowanie izotopem ¹³C. Predykcyjne badania biomarkerów obejmowały analizę guzów pod kątem mutacji KEAP1, NFE2L2, STK11, NF1 oraz utratę ASNS w IHC. Lecząco 22 chorych na zaawansowane nowotwory, w tym m. in. na: raka jajnika, niedrobnokomórkowego raka płuca i czerniaka. Częste zdarzenia niepożądane związane z IACS-6274 obejmowały [fotopsje](#), światłowstręt, zwiększenie stężenia kreatyniny i AspAT. Zalecana dawka do II fazy wyniosła 180 mg dwa razy na dobę. Najlepszą odpowiedzią wg [RECIST v1.1](#) była stabilizacja choroby u 17 spośród 20 ocenianych chorych. IACS-6274 był dobrze tolerowany w dawkach biologicznie czynnych (z dobrą PK i PD) oraz wykazał wstępną aktywność przeciwnowotworową.

4131 Body composition measurements and overall survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma receiving neoadjuvant chemotherapy: analysis from SWOG S1505

Davendra Sohal, Mai T. Duong, Robert Boutin, Leon Lenchik, Ji-yoon Kim, Namita Gandhi, Muhammad Shaalan Beg, Andrea Wang-Gillam, James Lloyd Wade, Katherine A Guthrie, Elena Gabriela Chiorean, Syed A. Ahmad, Andrew M. Lowy, Howard S. Hochster, Philip Agop Philip, Victor Tsu-Shih Chang

University of Cincinnati, Cincinnati, OH; Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; Stanford University, Stanford, CA; Wake Forest University, Winston-Salem, NC; Cleveland Clinic, Cleveland, OH; University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, MO; Heartland Cancer Research NCORP, Decatur, IL; Fred Hutchinson Cancer Research Center, and SWOG Statistics and Data



Management Center, Seattle, WA; University of Washington, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, OH; UCSD Moores Cancer Center, La Jolla, CA; Rutgers Cancer Institute, New Brunswick, NJ; Karmanos Cancer Institute, Detroit, MI; Section of Hematology/Oncology, Veterans Administration New Jersey Health Care System, East Orange, NJ

Sarkopenia i otyłość sarkopeniczna są związane z całkowitym przeżyciem (OS) u chorych na granicznie resekcyjne zaawansowane przewodowe gruczolakoraki trzustki (pancreatic ductal adenocarcinoma - PDA), ale niewiele wiadomo na temat wpływu składu ciała na OS u chorych na resekcyjne PDA. Zbadano zależność pomiędzy pomiarami mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej w wyjściowej tomografii komputerowej (CT) a OS w tej grupie chorych w badaniu SWOG S1505. W badaniu chorych na resekcyjne PDA przydzielano losowo do indukcyjnego leczenia chemioterapii (FOLFIRINOX lub nab-paklitaksel z gemcytabiną), a następnie przeprowadzono zabieg operacyjny. W osiowych przekrojach TK na wysokości L3 oceniano: obszar mięśni szkieletowych (SMA), gęstość (SMD) i wskaźnik (SMI); obszar trzewnej tkanki tłuszczowej (VATA) i gęstość (VATD); oraz obszar podskórnej tkanki tłuszczowej (SATA) i gęstość (SATD). Sarkopenię określono jako $SMI < 52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ dla mężczyzn i $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ dla kobiet, a otyłość sarkopeniczną jako sarkopenię i wskaźnik masy ciała (BMI) $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Sarkopenia była obecna u 32 chorych (36%), a otyłość sarkopeniczna - u 10 (11%). Nie zaobserwowano znamiennej różnicy w medianie OS pomiędzy chorymi z i bez sarkopenii. Mediana OS wśród chorych z otyłością sarkopeniczną była nieznamiennie krótsza. Jest to jedno z pierwszych badań, w których dokonano systematycznej oceny parametrów składu ciała w prospektywnym badaniu chorych na resekcyjnego PDA poddanych indukcyjnej chemioterapii. VATA jest markerem rokowniczym w tej grupie chorych, ale sarkopenia może nie być predykcyjna we wczesnym stadium PDA. Dalsze badania mające na celu określenie wpływu zmian składu ciała na wyniki leczenia mogą zapewnić większą precyzję w przewidywaniu OS u chorych na raka trzustki.

4129 Fecal microbiome composition in pancreatic cancer cachexia and response to nutrition support

Natalie Moshayedi, Julianne Yang, Venu Lagishetty, Jonathan Jacobs, Veronica Placencio-Hickok, Arsen Osipov, Andrew Eugene Hendifar, Jun Gong

Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA; UCLA Microbiome Core, Los Angeles, CA; UCLA, Los Angeles, CA; Samuel Oschin Comprehensive

Cancer Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA; Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Oncology, Baltimore, MD; Samuel Oschin Cancer Center, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA; City of Hope, Duarte, CA

Przewodowy gruczolakorak trzustki (PDAC) ma złe rokowania z udziałem 5-letnich przeżyć wynoszącym 10%. Wcześniejsze badania nad mikrobiomem stolca wskazują, że skład mikrobiomu jest powiązany z odpowiedzią na leczenie i patogenezą wielu nowotworów, a czas przeżycia chorych na PDAC z większą różnorodnością bakterii był dłuższy. **Mikrobiom** kału nie został wcześniej scharakteryzowany dla chorych na PDAC z kacheksją nowotworową lub powiązanymi interwencjami. Badanie dotyczyło zmian w mikrobiomie w trakcie leczenia oraz związku między wyjściowym składem bakteryjnym a wynikami u chorych na PDAC z kacheksją. Próbkę kału pobrano w badaniu **PNCX1**, w którym wszyscy otrzymywali dietę półelementarną, enzymatycznie hydrolizowane białko, z żywieniem dojelitowym przez zgłębnik. Wraz z charakterystyką mikrobiomu mierzono zmiany mikrobiomu podczas leczenia, stabilność masy i całkowite przeżycie (OS). W trakcie leczenia stwierdzono znamienne zwiększenie populacji *Veillonella* i *Actinomyces* oraz zmniejszenie *Bacteroides* i *Butyrivibrio*. Oceniono również wyjściową kompozycję mikrobiomu stolca, aby przewidzieć stabilność masy podczas leczenia. Większa liczebność *Veillonella* i zmniejszona liczba *Bifidobacterium* przed leczeniem wiązały się z większą stabilnością masy ciała. Nie stwierdzono znamienych różnic w ogólnym składzie mikrobiomu między OS < 180 dni i OS > 180 dni, ale *Parasutterella*, *Tyzzerella*, *Phascolarctobacterium* i *Lachnoclostridium* były bardziej rozpowszechnione w grupie z OS > 180 dni pomimo ich stosunkowo małej liczebności. Jest to jedno z pierwszych badań oceniających zmiany bakterii w stolcu w przebiegu leczenia u chorych na PDAC. *Veillonella* wiązała się ze stabilnością masy ciała w grupie chorych na zaawansowanego PDAC otrzymujących żywienie dojelitowe, kilka rodzajów stwierdzono w obfitości u chorych z dłuższym OS, choć wymaga to dalszego potwierdzenia. Potencjalny wpływ mikrobiomu jelitowego i żywienia dojelitowego na stabilność masy ciała może mieć znaczenie u chorych na PDAC z kacheksją.

12052 Overall and progression-free survival in young breast cancer patients with low muscle mass and density

Rebecca Sheaff Greiner, Matthew Flores, Danielle Boselli, Taylor Stone, Lejla Hadzikadic-Gusic, Anna Hecksher, Chasse Margot Bailey-Dorton, Eric Wang, Declan Walsh

Atrium Health Levine Cancer Institute, Charlotte, NC; Levine Cancer Institute, Charlotte, NC; Levine Cancer Institute/Atrium Health, Charlotte, NC; Charlotte Radiology, Charlotte, NC; Charlotte Radiology, Weddington, NC; Levine Cancer Institute, Atrium Health, Charlotte, NC

Niska masa mięśniowa (skeletal muscle index - SMI) i gęstość (skeletal muscle density - SMD) są związane z większą toksycznością chemioterapii i krótszym czasem przeżycia u chorych na raka piersi. Nie przeprowadzono takich badań u chorych w wieku ≤ 40 lat w chwili rozpoznania, które mają inny skład ciała i bardziej agresywne nowotwory niż starsze kobiety. Oceniono zależność pomiędzy pomiarami mięśni przed leczeniem a czasem całkowitym czasem przeżyci (OS) i czasem wolnym od progresji (PFS). Do badania włączono 112 kobiet w wieku ≤ 40 lat w chwili rozpoznania. Mediana wieku wyniosła 35 lat. U 33% występowała sarkopenia (SMI < 40), a u 16% - niski SMD. Chore, które zmarły, miały więcej tłuszczu międzymięśniowego (IMAT), zmniejszone SMD i zmniejszone wskaźniki mięśni szkieletowych (SMG). Sarkopenia nie była związana z OS, ale była związana z krótszym PFS. Mediana SMG wyniosła 1973, niski SMG (< 1973) był związany zarówno z krótszym OS, jak i PFS. Mediana IMAT wyniosła 1,6, a wysoki IMAT ($\geq 1,6$) wiązał się z krótszym OS i PFS. Niska masa mięśniowa (sarkopenia) w chwili rozpoznania raka piersi wiązała się z krótszym PFS, a mała gęstość mięśni (niski SMG i wyższy IMAT) wiązała się z krótszym OS i PFS u kobiet ≤ 40 lat. Suboptymalne cechy mięśni mogą wskazywać na ogólny obniżony stan zdrowia i/lub zmniejszoną zdolność do tolerowania leczenia, co może wiązać się z krótszym przeżyciem.

6501 The impact of the COVID-19 pandemic on stage at diagnosis of breast and colorectal cancers

Jade Zhou, Shelly Kane, Celia Ramsey, Melody Ann Akhondzadeh, Ananya Banerjee, Rebecca Arielle Shatsky, Kathryn A. Gold

UC San Diego Health, San Diego, CA; University of California San Diego, La Jolla, CA; UCSD Medcl Ctr, San Diego, CA; University of California San Diego, San Diego, CA

Skuteczne badania przesiewowe prowadzą do znacznego wzrostu wykrywalności nowotworów we wcześniejszych stopniach zaawansowania.

Programy badań przesiewowych mają kluczowe znaczenie dla zmniejszenia umieralności z powodu raka piersi i raka jelita grubego. Pandemia COVID-19 spowodowała odroczenie lub anulowanie wielu badań przesiewowych, zarówno z powodu obaw chorych przed narażeniem na zakażenie w systemie opieki zdrowotnej, jak i anulowania niektórych procedur. Oceniono wpływ pandemii COVID-19 na stopień zaawansowania w chwili rozpoznania raka piersi i raka jelita grubego. Porównano rozkład stopni zaawansowania w chwili rozpoznania w 2019 r. i 2020 r., zarówno wśród wszystkich nowotworów, jak w raku jelita grubego i piersi, ponieważ nowotwory te są często wykrywane w badaniach przesiewowych. Łączna liczba wizyt nowych chorych była zbliżona w 2019 i 2020 roku, a rozkład zaawansowania u wszystkich chorych na nowotwory był podobny (stadium I 32% w 2019 vs 29% w 2020; stadium IV 26% w zarówno 2019, jak i 2020). Wśród chorych na raka piersi mniejsza liczba chorych zgłosiła się w stadium I (64% w 2019 vs 51% w 2020), a większa - w stadium IV (2% vs 6%). Podobne wyniki zaobserwowano wśród chorych na raka jelita grubego (stadium I: 22% vs 16%; stadium IV: 6% vs 18%). W czasie pandemii COVID-19 nastąpił wzrost zachorowalności na raka jelita grubego i raka piersi w zaawansowanym stadium.

6510 Real-world patient-reported and clinical outcomes of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer

Ishwaria Mohan Subbiah, Loretta A. Williams, Angela Peek, Sanjay Shete, Bruno Palma Granwehr, David D'Achiardi, Anastasia Turin, Elizabeth A. Garcia, Janice Finder, Roy Chemaly, Kimberly Beltran, Kenna Rael Shaw, Meagan Whisenant, Scott Eric Woodman, Vinod Ravi, Hussein Abdul-Hassan Tawbi, Vivek Subbiah, Caroline Chung, Phillip Andrew Futreal, David A Jaffray, on behalf of the MD Anderson Cancer Center D3CODE Team

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Syntropy Technologies LLC, Cambridge, MA

Z większości badań dotyczących szczepionek przeciw COVID-19 (C19) wykluczono chorych na aktywne nowotwory. Przedstawiono rzeczywiste objawy zgłaszane przez chorych i kliniczne wyniki szczepionki BNT162b2 mRNA C19 u chorych na nowotwory. Chorzy wypełniali formularz [PRO](#) i MD Anderson Symptom Inventory ([MDASI](#)) przed oraz po szczepieniach. Spośród 6 388 chorych na nowotwory poddanych szczepieniu przeciw C19 4 714 (74%, mediana wieku 67 lat, zakres 16-95 lat)



wypełniło 16 485 ankiet PRO. Po 2 dawkach seniorzy zgłaszali niższe średnie wyniki w porównaniu z młodszymi w zakresie 22 spośród 36 objawów, w tym bólu w miejscu wstrzyknięcia, kołatania serca, swędzenia, wysypki, złego samopoczucia, gorączki/dreszczy, bólu stawów, bólu mięśni, bólu głowy, bólu, zmęczenia, nudności, zaburzeń sen, stresu. Chorzy wcześniej poddani immunoterapii mieli większe nasilenie swędzenia i wysypki po obu dawkach, oraz większy wzrost zmęczenia, złego samopoczucia, swędzenia, wysypki, bólu mięśni, anoreksji po 1. dawce. Spośród 6 388 pacjentów, u 616 wykonano test C19 w dowolnej chwili po 1. dawce 1, u 23 (0,36%) stwierdzono wynik dodatni, w tym u dwóch (0,031%) w ciągu 7 dni po 2. dawce i u jednego (0,016%) - 16 dni po 2. dawce.

Partnerzy XX Spotkania Po ASCO

Accord-Healthcare

Astellas

AstraZeneca

Bayer

Boehringer Ingelheim

Bristol Myers Squibb

Egis

Gilead

Novartis

Pfizer

Pierre Fabre

Roche

Sandoz

Servier

Takeda

Varian