

## REVISTA LITERATURII

**CONGRESUL ASCO 2019 – POSIBILITĂȚI CONTEMPORANE  
ALE TRATAMENTULUI MEDICAL PERSONALIZAT  
AL TUMORILOR MALIGNNE.**

**Iurie BULAT**, profesor cercetător, Departamentul oncologie medicală,  
**Ana-Maria BULAT**, studentă,  
IMSP Institutul Oncologic;  
USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Rezumat**

Acest reviu include analiza unor rezultate impresionante a eficacității terapiilor contemporane la pacienți cu cancer pulmonar, cancer ale regiunii capului și gâtului, cancer mamar, cancer gastric, tumori cerebrale primare și melanom malign, care au fost prezentate la Congresul ASCO 2019.

**Cuvinte-cheie:** inhibitori ai punctelor de control imun, inhibitori tirozinkinazici, markeri molecular-genetici.

**Summary. ASCO 2019 Meeting - contemporary possibilities of personalized medical treatment of malignant tumors.**

This review includes the analysis of impressive results of efficacy of contemporary therapies in patients with lung cancer, cancer of the head and neck, breast cancer, gastric cancer, primary cerebral tumors and malignant melanoma, which were presented at the ASCO 2019 Congress.

**Key-words:** immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, molecular-genetic markers.

**Резюме. Конгресс ASCO 2019 - современные возможности персонализированного лекарственного лечения злокачественных опухолей.**

Данный обзор содержит анализ впечатляющих результатов по эффективности современных терапий в лечении пациентов с злокачественными опухолями легких, области головы и шеи, раком молочной железы, раком желудка, первичными опухолями мозга и меланомой, которые были доложены на Конгрессе ASCO 2019.

**Ключевые слова:** ингибиторы контрольных иммунных точек, тирозинкиназные ингибиторы, молекулярно-генетические маркеры.

Congresul anual ASCO 2019 (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) a avut loc în orașul Chicago în perioada 31 mai – 04 iunie. Evenimentul dat în anul curent s-a desfășurat sub genericul ”Caring for Every Patient, Learning From Every Patient”. Președintele ASCO Monica Bertagnoli a menționat, că acest generic a fost selectat cu scopul de a accentua importanța facilitării accesului egal al fiecărui pacient oncologic la tratamentele de cea mai înaltă calitate. Pentru lucrările acestui Congres s-au înregistrat prealabil cca 35000 participanți de pe tot globul pământesc, iar numărul final al participanților a alcătuit peste 42000.

Pentru a fi prezentate la Congres au fost acceptate peste 2400 abstracte. Adăugător mai mult de 3200 abstracte au fost selectate pentru publicare online. Numărul total al prezentărilor orale de abstracte a constituit 260. 480 de prezentări educaționale au fost expuse de autori din 23 de țări. Peste 300 de prezentări au fost dedicate studiilor clinice de faza III.

Mai jos vor fi expuse cele mai notabile rezultate obținute în tratamentul diferitor localizări oncologice prezentate la Congres, ele fiind înregistrate în cadrul

diferitor studii finalizate sau în curs de realizare pe parcursul ultimilor ani.

**Cancerle regiunii capului și gâtului**

KEYNOTE-48 este un studiu de fază III, în cadrul căruia la 882 pacienți cu cancer scumocelular recidivate sau metastatic incurabile în calitate de linia I de tratament s-au comparat Pembrolizumab (200 mg fiecare 3 săptămâni, 24 luni (P)) cu P + Chimioterapie (Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> sau Carboplatin AUC 5 fiecare 3 săptămâni + 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> 4 zile fiecare 3 săptămâni (C)) vs EXTREME (Cetuximab 400-250 mg/m<sup>2</sup> fiecare săptămână + C (E)). Superioritatea supraviețuirii generale (OS) a fost testată secvențial pentru P + C vs E în populația cu scorul pozitiv combinat (CPS) al PD-L1  $\geq 20$ , apoi în populația cu CPS  $\geq 1$ , și pentru P vs E în populația totală și indicele de concludență a constituit 0.0023, 0.0026 și 0.0059 respectiv. P + C a ameliorat semnificativ OS vs E în populațiile cu CPS  $\geq 20$  (HR 0.60, p=0.0004, mediana 14,7 vs 11,0 luni) și cu CPS  $\geq 1$  (HR 0,65, p=0.0001, mediana 13,6 vs 10,4 luni). HR pentru supraviețuirea

fără avansare (PFS) a constituit 0,76 și 0,84 respectiv. Rata răspunsurilor (ORR) (P + C vs E) a fost 42,9% vs 38,2% și 36,4% vs 35,7% în populațiile respective. Mediana duratei răspunsurilor (DOR) a alcătuit 7,1 vs 4,2 luni și 6,7 vs 4,3 luni respectiv. Rata efectelor adverse a fost de 54,7% pentru P, 85,1% pentru P + C și 83,3% pentru E. Datele obținute în cadrul studiului KEYNOTE-48 pledează pentru includerea imunoterapiei cu Pembrolizumab în componența opțiunilor standard de I linie de tratament fie în monoterapie, fie în combinație cu chimioterapia. Aceste rezultate pot modifica recomandările practice actuale (1).

### Cancerul mamar triplu negativ

Studiul Impassion 130 a evaluat Atezolizumab (anti-PD-L1) (A) + nab-paclitaxel (nP) în calitate de I linie de tratament a pacienților cu cancer mamar triplu negativ metastatic (mTNBC). Analiza primară a PFS (Schmid, *NEJM* 2018) a demonstrat, că A + nP ameliorează semnificativ PFS la pacienții cu PD-L1+ vs Placebo + nP. Peter Schmid și coaut. au prezentat rezultatele OS înregistrate în cadrul celei de a II analize interimare. Pacientele eligibile au avut mTNBC sau proces local avansat documentat histologic, ECOG 0-1 și țesut tumoral pentru testarea PD-L1. Acestea au fost randomizate în proporție 1:1 la A 840 mg sau Placebo în zilele 1 și 15 + nP 100 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 8, 15 cu interval de 28 de zile până la avansare. Factorii de stratificare au fost următorii: tratament anterior cu taxani, metastaze hepatice, PD-L1 în celulele imune tumor-infiltrante. Obiectivele co-primare au fost PFS și OS conform criteriilor RECIST 1.1. La data de 02.01.2019 în tratament au fost 9% de pacienți din brațul A + nP și 3% din brațul Placebo + nP. O ameliorare a OS de 7,0 luni a fost observată printre pacienții cu PD-L1+, care au administrat A +

nP (25 luni) vs cele, care au administrat Placebo + nP (18 luni; HR 0,71). Analiza siguranței tratamentului a demonstrat, că terapia cu A + nP rămâne în continuare tolerabilă. În concluzie, a II analiză interimară din cadrul studiului Impassion 130 este consistentă cu I analiză, confirmând beneficiul în OS a pacienților cu mTNBC tratate cu A + nP în calitate de I linie (2).

### Cancerle pulmonare nonmicrocelulare (NSCLC)

Edward B. Garon și coaut. au prezentat rezultatele supraviețuirii de 5 ani a pacienților înrolați în studiul de fază Ib KEYNOTE-001, primul studiu, care a evaluat preparatul Pembrolizumab (P) în cancerul pulmonar nonmicrocelular (NSCLC) avansat. Obiectivul primar al acestui studiu a fost eficacitatea nemijlocită (ORR), iar OS a reprezentat obiectivul secundar. În total au fost înrolați 550 pacienți cu NSCLC local avansat sau metastatic, inclusiv 449 anterior tratați și 101 naivi. La o supraveghere medie de 60,6 luni 82% din pacienți au decedat. OS de 5 ani estimată a alcătuit 23,2% pentru pacienții naivi la tratament și 15,5% pentru pacienții anterior tratați. ORR a alcătuit 42% și 23% respectiv. Durata medie a răspunsurilor a fost 16,8 și 38,9 luni respectiv. Evenimente adverse imune la 5 ani au fost relatate în 17% cazuri, similar incidenței acestora la 3 ani. Autorii fac concluzia, că OS de 5 ani a pacienților cu NSCLC avansat tratați cu P este evident superioară față de indicele respectiv din experiența istorică de aproximativ 5% (SEER 2008-2014) înregistrat până la introducerea în practică a terapiei anti-PD1. OS de 5 ani a fost cel puțin de 25% la pacienții cu scorul PD-L1  $\geq$ 50% (vezi tabelul 1) în ambele subgrupuri populaționale din cadrul studiului KEYNOTE-001 (3).

Asocierea preparatului Pembrolizumab (P) la

Tabelul 1.

Supraviețuirea pacienților cu NSCLC tratați cu Pembrolizumab în funcție de tratamentul efectuat anterior și scorul PD-L1.

	N	Median OS, mo	36-mo OS rate, %	60-mo OS rate, %
Treatment-naïve	101	22.3	37.0	23.2
- TPS $\geq$ 50%	27	35.4	48.1	29.6
- TPS 1%–49%	52	19.5	27.5	15.7
Previously treated	449	10.5	20.9	15.5
- TPS $\geq$ 50%	138	15.4	30.4	25.0
- TPS 1%–49%	168	8.5	16.9	12.6
- TPS <1%	90	8.6	11.1	3.5

chimioterapia cu dublete de platină (Carboplatin sau Cisplatin cu Pemetrexed (CP)) prelungeste OS și reprezintă un standard de tratament de I linie a pacienților cu NSCLC metastatic non-scuamos fără mutații *EGFR/ALK* (mnsNSCLCwt). În pofida adoptării pe scară largă a combinării CPP, determinările molecular-genetice a beneficiului clinic al asocierii P la CP rămân rău definite. Anterior au fost identificate alterațiile genomice în *STK11/LKB1*, ca fiind cauzele rezistenței primare la blocarea PD-1/PD-L1 în mnsNSCLC. Ferdinandos Skoulidis și coaut. au examinat impactul alterațiilor *STK11/LKB1* asupra rezultatelor chimioimunoterapiei CPP. În studiu au fost incluși 497 pacienți cu mnsNSCLC și profilarea genomică din 17 instituții academice din SUA și Europa. Ca rezultat, alterațiile genomice *STK11/LKB1* au fost asociate cu o PFS semnificativ mai scurtă (4,8 luni vs 7,2 luni, HR 1,5,  $p=0,0063$ ) și o OS inferioară (10,6 luni vs 16,7 luni, HR 1,58,  $p=0,0083$ ) în comparație cu tumorile *STK11/LKB1*wt. ORR de asemenea a fost semnificativ diferită în cele două grupuri – 32,6% vs 44,7% respectiv ( $p=0,049$ ). Rezultate similare au fost înregistrate în cadrul analizei pacienților cu tumori *EGFR* și *ALK*-wt ( $n=333$ ). A fost făcută concluzia, că în mnsNSCLC alterațiile *STK11/LKB1* definesc un subgrup de pacienți cu rezultate inferioare ale tratamentului cu CPP și lipsă de beneficiu de la asocierea P la chimioterapia CP. Pentru populația dată de pacienți se impune căutarea unor strategii terapeutice noi (4).

Brigatinib este un inhibitor ALK de următoarea generație inițial studiat în NSCLC pretratat. Datele referitor la eficacitatea acestui preparat în lumea reală sunt rare. Renaud Descourt și coaut. au prezentat rezultatele unui studiu retrospectiv multicentric, care a înrolat pacienți cu NSCLC avansat ALK+ pretratați cu cel puțin 2 inhibitori tirozinkinazici, incluzând Crizotinib, în programul francez de acces timpuriu la Brigatinib. Obiectivul primar al acestui studiu a fost PFS evaluată de investigator. Au fost incluși 104 pacienți cu vârsta medie de 56,6 ani, nefumători 61,5%, 98,1% din ei au avut adenocarcinom. Anterior pacienții au administrat în mediu 3 linii de tratament, care au inclus cel puțin 2 inhibitori ALK, majoritatea din ei Crizotinib, apoi 93% - Ceritinib. La inițierea tratamentului cu Brigatinib 59,1% au avut statusul de performanță 0-1, 51,9% au fost cu mai mult de 3 localizări metastatice, 74,5% au fost cu afectare metastatică a sistemului nervos central și 8,8% - cu caceromatoză meningeală. Durata medie a tratamentului cu Brigatinib a constituit 6,7 luni. PFS medie a alcătuit 6,6 luni pentru toată populația dată de pacienți. Printre 91 pacienți evaluabili rata controlului bolii a alcătuit 78,2% (boală stabilă 28,2%, răspuns parțial 46,7%, răspuns complet 4,3%). OS medie de la începutul ad-

ministrării preparatului Brigatinib a fost de 17,2 luni. 10 (9,6%) pacienți au discontinuat tratamentul pe motiv de intoleranță sau la solicitare proprie. Este important, că OS de la momentul diagnosticului de NSCLC a constituit 75,3 luni. Studiul confirmă eficacitatea preparatului Brigatinib în cohorta pacienților pretratați cu NSCLC avansat. Aceste rezultate înregistrate în lumea reală sunt consistente cu datele obținute în cadrul studiilor clinice (5).

Inhibitorii tirozinkinazici (TKIs) ai receptorilor factorului de creștere epidermal (EGFR) reprezintă tratamentul cheie pentru NSCLC EGFR-mutant. La moment pentru practica clinică nu este cert determinat vre-un biomarker predictiv cu referință la durata răspunsului la tratamentul pacienților cu NSCLC cu EGFR-TKIs de prima sau a doua generație. Aberațiile HER2 reprezintă un posibil mecanism al instalării rezistenței dobândite la EGFR-TKIs, însă impactul lor asupra rezultatelor tratamentului dat al NSCLC până în prezent nu a fost sistematic evaluat. Hiroe Kayatani și coaut. au prezentat analiza unui subset de pacienți din studiul HER2-CS, care a fost efectuat în 35 instituții din Japonia. Mutațiile EGFR sau translocațiile ALK au fost determinate în fiecare instituție prin teste comerciale aprobate. Nivelul expresiei proteinei HER2 a fost apreciat prin metoda imunohistochimică (IHC) Ventana I-VIEW PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5). Din 1126 pacienți cu NSCLC incluși în screening 354 (31,8%) au avut tumori EGFR mutante, iar printre aceștia statusul HER2 a fost următorul: IHC0 – 22%, IHC1+ - 53%, IHC2+ - 18%, IHC3+ - 7%. Caracteristicile demografice ale pacienților în mare parte au fost identice atât în grupul cu mutații EGFR și HER2-IHC2+/3+ (grupul P), cât și în grupul cu mutații EGFR și HER2-IHC0/1+ (grupul N). Ratele răspunsurilor la EGFR-TKIs în aceste grupuri nu s-au deosebit, constituind 67%/57% și 69%/60% respectiv. Ratele controlului bolii de asemenea au fost practic identice – 86%/86% și 80%/84% respectiv. Totodată, grupul P a demonstrat un timp semnificativ mai scurt până la eșecul tratamentului cu EGFR-TKIs decât grupul N, mediana fiind de 13,3 luni și 19,3 luni respectiv (log rank  $p=0,038$ ). În baza acestor date obținute într-o cohortă largă prospectivă, autorii fac concluzia, că expresia proteinei HER2 în tumorile NSCLC EGFR-mutante poate avea un impact negativ asupra efectului tratamentului cu EGFR-TKIs. Astfel, pentru populația dată de pacienți se sugerează trialuri clinice cu aplicarea EGFR/HER2-TKIs (afatinib) (6).

Repotrectinib este un *ROS1/TRK/ALK* TKI de generația următoare. Acest preparat posedă o capacitate de a inhiba ROS1 de peste 90 de ori mai mare decât Crizotinib. Studiile preclinice au demonstrat capacitatea robustă de a inhiba toate mutațiile de rezistență

cunoscute ROS1 inclusiv a celei mai cunoscute ROS1 solvent-front mutation (SFM) G2032R. Byoung Chul Cho și coaut. au prezentat rezultatele preliminare ale studiului de fază I în curs de desfășurare, în cadrul căruia pacienți cu NSCLC avansat *ROS1/TRK/ALK*+ TKI-naivi și TKI-refracteri administrează tratamentul cu Repotrectinib. Obiectivele principale includ siguranța, farmacocinetica și ORR. Autorii au raportat analiza siguranței tratamentului pentru toți pacienții incluși (n=75) și analiza eficacității pentru pacienții cu NSCLC ROS1+ (n=28). Dozele preparatului au variat de la 40 mg zilnic până la 200 mg de 2 ori pe zi. Majoritatea efectelor adverse, având intensitatea de grad 1-2, au fost reversibile. Cu frecvența de peste 20% au fost înregistrate amețeli (49%), disghesia (48%), paresteziile (28%) și constipațiile (20%). Au fost observate 4 cazuri de toxicitate dozolimitantă (dispnea/hipoxia, amețeli), care au regresat după modificarea dozelor preparatului. Doza maximal tolerabilă nu a fost atinsă. Printre 10 pacienți ROS1+ TKI-naivi ORR a constituit 90%, iar durata medie a răspunsurilor (DOR) nu a fost atinsă (14,9+ luni). Printre 18 pacienți TKI-pretratați ORR a alcătuit 28% cu DOR de 10,2 luni. Din cei 7 pacienți cu leziuni target în sistemul nervos central ORR intracranial a fost înregistrat la 3/3 (100%) la pacienții TKI-naivi și 2/4 (50%) la cei pretratați cu TKI. În concluzie, Repotrectinib a fost bine tolerat și a demonstrat o eficacitate generală și intracranială promițătoare la pacienții cu NSCLC avansat ROS1+. Înrolarea pacienților în faza I continuă până la determinarea dozei pentru faza II. Se planifică investigarea globală a preparatului dat în cadrul fazei II (7).

Cancerul pulmonar este cauza principală a decesurilor de cancer în SUA. NSCLC alcătuiește aproximativ 85% din toate cazurile de cancer pulmonar. Necătând la faptul, că timpul până la începutul tratamentului (TTI) pacienților cu NSCLC este considerat un factor important al îngrijirii calitative, există date conflictuale referitor la impactul său asupra rezultatelor tratamentului. Abdel-Ghani Azzouqa și coaut. au prezentat rezultatele unui studiu, obiectivul principal al căruia a fost de a determina existența unei asocieri între TTI și supraviețuirea pacienților cu NSCLC. În cadrul acestui studiu retrospectiv autorii au analizat datele registrului multi-site Mayo Clinic Cancer Center și au identificat pacienți noi cu diagnosticul de NSCLC în perioade 2010-2016. TTI a fost calculat de la momentul stabilirii diagnosticului până la inițierea primului tratament (chirurgie, radioterapie, terapie sistemică). Analiza a fost efectuată cu ajutorul SAS software 9.4. Testul Log-Rank a fost folosit pentru a compara supraviețuirea. Modelul Cox a servit pentru evaluarea valorilor prognostice ale variabilelor supraviețuirii. Au fost analizați 10010 pacienți (53%

bărbați și 47% femei). Vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului a fost de 70 ani. TTI mediu a alcătuit 12 zile pentru stadiul I și 20 zile pentru stadiile II, III și IV. Au fost comparate rezultatele pacienților cu TTI > 20 zile și cu TTI ≤ 20 zile. Rezultatele au fost stratificate după vârstă, sex, grad și stadiu. OS medie a fost semnificativ mai bună printre pacienții cu TTI ≤ 20 zile în comparație cu TTI > 20 zile (39,1 vs 28,6 luni, p<0,0001). Stratificarea ulterioară bazată pe stadiu a demonstrat o OS semnificativ superioară pentru stadiul I și II cu TTI ≤ 20 zile în comparație cu TTI > 20 zile – 103,4 luni vs 63,9 luni (p<0,0001) și 72,3 luni vs 46,8 luni (p=0,0014) respectiv. OS pentru pacienții cu stadiul III cu TTI ≤ 20 zile nu a fost semnificativ diferită față de cea a pacienților cu TTI>20 zile - 30,6 luni vs 28,5 luni (p=0,118). Prezintă interes faptul, că pacienții cu stadiul IV au avut o OS inferioară în caz de TTI ≤ 20 zile comparativ cu TTI > 20 zile – 8,3 luni vs 12,8 luni (p<0,0001). Autorii fac concluzia, că studiul demonstrează o asociere dintre TTI și OS pacienților cu NSCLC. TTI de durată mai scurtă a fost asociat cu OS mai favorabilă în stadiile I și II și cu OS inferioară la pacienții cu stadiul IV. Acest studiu demonstrează în continuare controversările existente în jurul impactului timpului până la începutul tratamentului asupra supraviețuirii pacienților cu cancer, în special celor cu NSCLC în diferite stadii de răspândire a procesului (8).

### Cancerul pulmonar microcelular (SCLC)

SCLC este o boală agresivă, tratamentul acestuia fiind inițiat cât de curând posibil, reieșind din timpul de dublare rapid. Totodată nu există date suficiente referitor la timpul apropiat de inițiere a chimioterapiei de la stabilirea diagnosticului (TCD) pentru SCLC. Shruti Bhandari și coaut. au prezentat datele unui studiu de evaluare a TCD în SCLC la nivel național. În National Cancer Database au fost identificați pacienți cu SCLC tratați cu chimioterapie în perioada 2010-2014. TCD a fost categorizat în 4 grupuri, folosindu-se punctele de analiză la 7, 14 și 28 zile. Din 64491 pacienți cu SCLC 42% au administrat numai chimioterapie, 38% au administrat chimioterapie urmată de radioterapie și 20% au primit radioterapie urmată de chimioterapie. TCD median este de 14 zile, cu 21% tratați în 7 zile, 21% în perioada 8-14 zi, 30% în intervalul 15-28 zi și 28% tratați la peste 28 zile de la momentul diagnosticului. Vârsta, rasa, asigurarea, comorbiditățile și stadiul au fost asociate cu TCD. Au fost depistate diferențe semnificative în supraviețuire în funcție de categoriile TCD (p<0,001). OS mediană pentru TCD până la 7 zile a fost 8,2 luni, pentru 8-14 zile – 9,2 luni, pentru 15-28 zile – 10,3 luni și pentru mai mult de 28 zile – 10,8 luni. Analiza multivariată

a demonstrat, că mărirea TCD a fost asociată cu o supraviețuire mai bună în toate stadiile. Printre pacienții cu stadiul IV, în comparație cu cei tratați în prima săptămână, pentru cei tratați în perioada 1-2 săptămână HR este de 0,92 ( $p < 0,001$ ), pentru cei tratați în perioada 2-4 săptămână HR este de 0,82 ( $p < 0,001$ ) și pentru cei tratați după 4 săptămâni HR este de 0,77 ( $p < 0,001$ ). Rezultate sunt similare pentru stadiul III și pentru stadiile I/II. Aceste rezultate demonstrează tendința de o supraviețuire inferioară asociată cu un tratament mai timpuriu. Autorii, fără a sugera deplasarea în timp a tratamentului pacienților cu SCLC, menționează, că rezultatele obținute indică dovezi noi pentru o discuție cu referință la timpul apropiat de inițiere și individualizare a tratamentului. Optimizarea condițiilor clinice inițiale a pacienților înainte de inițierea tratamentului citotoxic poate duce la rezultate mai favorabile (9).

### Tumorile cerebrale primare

Prima analiză interimară a trialului CATNON a demonstrat beneficiu de la Temozolomide (TMZ) adjuvant în ceea ce ține de OS a pacienților cu gliom anaplastic fără codeleții 1p/19q, dar a rămas neconcludentă cu referință la TMZ concurent. A II analiză interimară a fost planificată după 356 evenimente. Studiul de fază III CATNON a randomizat 751 adulți cu gliom anaplastic fără codeleții la numai radioterapie (RT) 59,4 Gy, RT cu concTMZ, RT cu 12 cicluri de adjTMZ sau RT cu concTMZ și adjTMZ. Au fost determinate statusurile de metilare MGMT și mutațiile isocitrat dehidrogenazei 1 și 2 (IDH). La o supraveghere medie de 56 luni HR pentru OS după concTMZ a fost 0,968. OS de 5 ani a fost de 50,2% cu concTMZ și 52,7% fără concTMZ. Mutațiile IDH au fost depistate la 335 din 480 pacienți studiați, ceea ce a constituit 70%. Mediana OS a fost de 19 luni în caz de tumori IDHwt și de 116 luni în tumorile IDHmt. Statusul IDHmt a fost predictiv pentru beneficiul de la adjTMZ (HR=0,41), iar pentru tumorile IDHwt HR a constituit 1,05 ( $p=0,001$ ). La pacienții cu IDHmt, care au administrat adjTMZ, HR pentru OS după concTMZ a fost 0,71 ( $p=0,32$ ). MGMTmeth a fost depistată în 288 din 410 cazuri (70%), iar testul p pentru concTMZ a fost 0,092 și pentru adjTMZ 0,166 și nu a atins semnificația statistică. Martin J. Van Den Bent și coaut. au făcut concluzia, că în cadrul întregului studiu concTMZ nu a mărit OS. Totodată, în tumorile IDHmt există o tendință clară a beneficiului de la concTMZ. AdjTMZ mărește OS în tumorile IDHmt și nu în tumorile IDHwt. Analizele moleculare în curs de desfășurare și urmărirea ulterioară a pacienților vor furniza date depline despre eficacitatea tratamentului în diferite subgrupuri moleculare (10).

Studiul GEINO-14-01 a investigat rolul extinderii administrării de TMZ 6 cicluri după 6 cicluri standard în ameliorarea PFS de 6 luni și OS la pacienții primar diagnosticați cu glioblastom (GBM). În perioada 08.2014-11.2018 au fost screen-ați 166 pacienți și 159 randomizați pentru extindere (80) și fără extindere (79) cu TMZ 6 cicluri după confirmarea stabilizării bolii la RMN efectuată înainte de incluzie. Revizuirea histologiei și determinarea statusului MGMT au fost efectuate centralizat. Au fost utilizați două criterii de stratificare: statusul MGMT și prezența/absența bolii reziduale la RMN inițială (definită ca dimensiune mai mare de 1 cm). Obiectivul primar a fost diferența în PFS de 6 luni, iar obiectivele secundare au fost diferența în PFS, OS, toxicitate între brațe. Vârsta medie a constituit 60,3 ani, 97 (61%) pacienți au avut tumori metilate, RMN inițială a determinat boală reziduală la 57 (35,8%) pacienți. După o supraveghere medie de 14,0 luni, cu 121 (76,1%) pacienți în progresie și 81 (50,9%) pacienți decedați, PFS mediană a constituit 8,0 luni. Nu a fost constatată o diferență de mPFS între brațuri (HR=0,98;  $p=0,907$ ). Tumorile metilate au demonstrat o mPFS mai lungă (HR=0,57;  $p=0,004$ ) indiferent de tratamentul efectuat în cadrul studiului. Carmen Balana și coaut. în concluzie menționează, că nu a fost demonstrat un beneficiu aparent al continuării tratamentului cu TMZ pe o durată mai mare decât 6 cicluri (11).

Erica Hlavin Bell și coaut. au prezentat rezultatele unei analize de determinare a semnificației predictive a celor 3 subgrupuri moleculare ale gliomei definite de OMS (IDHwt, IDHmt/noncodel și IDHmt/codel) în subsetul de specimente accesibile pentru studiere din cadrul studiului NRG Oncology/RTOG 9802, un studiu de fază III, care a inclus pacienți cu gliome de grad inferior (LGG) și risc înalt tratați cu RT cu sau fără chimioterapie PCV după biopsie sau rezecție chirurgicală. De menționat, că studiul dat este primul studiu de fază III, care evaluează valoarea predictivă a subgrupurilor OMS a LGG, folosind date de supraviețuire de durată lungă colectate prospectiv, în cadrul analizei post-hoc. Mutațiile IDH1/2 au fost determinate prin IHC și/sau secvențierea de următoarea generație. Statusul 1p/19q a fost determinat prin metoda Oncoscan și/sau datele metilării 450K. Efectele tratamentului asupra OS și PFS prin statusul marcherilor au fost determinate prin modelul de risc proporțional Cox și evaluate aplicându-se testul log-rank în cadrul analizei secundare și exploratorii. Din numărul total de pacienți eligibili randomizați ( $n=251$ ) în Oncology/RTOG 9802, 106 (42%) au avut țesut disponibil cu ADN de suficientă calitate pentru profilare. Din aceștia 80 (75%) au fost IDHmt, inclusiv 43 (41%) IDHmt/noncodel și 37 (35%) IDHmt/codel, și 26

(24%) au fost IDHwt. Conform analizei univariate nu au fost observate diferențe semnificative în PFS sau OS în urma asocierii de PCV în subgrupul cu IDHwt. Ambele subgrupuri IDHmt/noncodel și IDHmt/codel au fost semnificativ corelate cu o PFS mai lungă (HR = 0.32, p = 0.003; HR = 0.13, p < 0.001) și OS mai considerabilă (HR = 0.38, p = 0.013; HR = 0.21, p = 0.029) în brațul cu RT + PCV. Autorii au făcut concluzia, că analiza efectuată sugerează prezența beneficiului ca rezultat al tratamentului cu includerea chimioterapiei PCV în subgrupurile IDHmt/noncodel și IDHmt/codel, ne-cătând la faptul, că numărul observațiilor este limitat și analiza efectuată este post-hoc. Rezultatele înregistrate de asemenea pledează pentru lipsa beneficiului de la asocierea chimioterapiei PCV la RT pentru pacienții cu LGG de risc înalt și IDH/wt (12).

### Cancerul gastric

KEYNOTE062 (NCT02494583) a fost un studiu de fază III, randomizat, controlat, de evaluare în calitate de I linie de tratament a preparatului Pembrolizumab (P) sau P + chimioterapie (C) sau numai C la pacienți cu cancer gastric avansat, cu scorul pozitiv combinat al PD-L1  $\geq 1$  (CPS $\geq 1$ ), HER2 negativ. Pacienții eligibili au fost randomizați în proporție 1:1:1 la P 200 mg fiecare 3 săptămâni până la 2 ani, P+C (Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/zi în zilele 1-5 fiecare 3 săptămâni [sau Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> două ori pe zi 1-14zi fiecare 3 săptămâni]) sau Placebo fiecare 3 săptămâni + C. Obiectivele principale au fost OS la populația CPS $\geq 1$  și CPS $\geq 10$  pentru P+C vs C și P vs C și PFS (RECISTv1.1, cu revizuire centrală) la populația CPS $\geq 1$  pentru P+C vs C. Obiectivul secundar a fost ORR la pacienții cu CPS $\geq 1$  pentru P+C vs C. Analiza finală a fost efectuată la 26.03.2019. Au fost randomizați 763 pacienți (281

cu CPS $\geq 10$ ) pentru P+C (257), P (256) sau C (250). Mediana de urmărire a alcătuit 11,3 luni. P a fost noninferior cu referință la OS a pacienților cu CPS $\geq 1$ . P vs C a prelungit OS în cazurile cu CPS $\geq 10$  (17,4 luni vs 10,8 luni; HR 0,69). P+C vs C nu a fost superioară în privința OS în CPS $\geq 1$  și CPS $\geq 10$ , dar cu o tendință favorabilă pentru P+C, P+C nu a prelungit semnificativ PFS la pacienții cu CPS $\geq 1$ . ORR a fost mai mare pentru P+C vs C (vezi tabelul 2). Evenimente adverse de grad 3-5 au fost înregistrate în 17% (P), 73% (P+C) și 69% (C) cazuri. Josep Taberero și coaut. au făcut următoarele concluzii: în calitate de I linie de tratament a cancerului gastric avansat P a fost noninferior față de C în ceea ce ține de OS la pacienții cu CPS $\geq 1$ , demonstrând în același timp o ameliorare considerabilă a OS în cazurile cu CPS $\geq 10$ . P+C nu a demonstrat OS și PFS superioare la pacienții cu CPS $\geq 1$  și OS la pacienții cu CPS $\geq 10$ . Profilul de siguranță a fost mai favorabil pentru P vs C (13).

Trastuzumab (T) stimulează răspunsul HER2 specific al celulelor T și crește expresia PD-L1 tumorală, iar anticorpul anti-PD-1 pot contribui la sporirea imunității T-celulare specifice a Trastuzumabului. Yelena Yuriy Janjigian și coaut. au prezentat rezultatele fazei II a studiului de evaluare a Pembrolizumabului (P) cu chimioterapie/Trastuzumab. Pacienți cu adenocarcinoame esofagogastrice HER2 IHC 3+ sau FISH+ anterior netratate independent de statusul PD au administrat P 200 mg, T 8→6 mg/kg, Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> fiecare 3 săptămâni și Capecitabine 850 mg/m<sup>2</sup> peroral 2 săptămâni/o săptămână pauză. 22 pacienți au administrat 1 ciclu de inducție P/T înainte de inițierea chimioterapiei. Obiectivul primar a fost PFS de 6 luni cu ținta de recrutare a 37 pacienți. Obiectivele secundare au inclus siguranța, OS, ORR și analiza biomarkerilor. Recrutarea a fost completată și 100% din cei 32 pacienți au avut regresia tumorală, care a

Tabelul 2.

**Eficacitatea tratamentului efectuat pacienților cu cancer gastric avansat în dependență de scorul pozitiv combinat al PD-L1.**

CPS $\geq 1$ , mediana, luni	P+C N=257	C N=250	P N=256	C N=250
OS	12,5	11,1	10,6	11,1
HR	0.85; P=0.046		0,91	
PFS	6,9	6,4	2,0	6,4
HR	0.84 ; P=0.039		1,66	
ORR, %	48,6	36,8	14,5	36,8
<b>CPS <math>\geq 10</math>, mediana, luni</b>	<b>N=99</b>	<b>N=90</b>	<b>N=92</b>	<b>N=90</b>
OS	12,3	10,8	17,4	10,8
HR	0.85; P=0.158		0,69	
PFS	5,7	6,1	2,9	6,1
ORR, %	52,5	36,7	25,0	36,7

variat de la 20% până la 100%. ORR conform criteriilor RECIST1.1 a fost de 88% (3CR, 25PR). PFS mediană a constituit 11,3 luni cu PFS de 6 luni de 67%. Supravegherea medie a fost de numai 6,6 luni. Printre pacienții cu material morfologic accesibil 40% au avut PD-L1 CPS>1 și TMB a fost de 4,4 mut/Mb. Nu a fost depistată o corelație între statusul PD-L1 și PFS sau OS. Amplificarea ERB2 NGS a fost depistată în 61% cazuri și CtDNA-NGS în 58% înainte de tratament. CtDNA max VAF a descrescut la 16 (67%) din 24 pacienți testați după un ciclu de inducție T/P. Evenimentele adverse imune au inclus nefrite interstițiale Gr 4 (3%), transaminite Gr 3 (11%), Gr 4 (3%), colite Gr 3 (3%). Majoritatea (51%) pacienților rămân în tratament. Obiectivul primar va fi atins în 09.19. Ulterior vor fi prezentate datele supraviețuirii și studiile corelative. Autorii în concluzie menționează, că aceste date de siguranță și eficacitate promițătoare au dus la inițierea fazei III definitive a studiului Keynote 811 (14).

În cancerul gastric, care după frecvență se situează pe locul cinci în morbiditatea oncologică și după mortalitate pe locul 3 în mortalitatea oncologică, HER2/neu este supraexpresat la 15-25% din pacienți. Anticorpul monoclonal împotriva HER2/neu sunt eficienți, dar sunt necesare alternative datorită costului foarte înalt și disponibilității globale ale acestora. IMU-131 reprezintă un vaccin peptidic B-celular compus din fuziunea a 3 epitopi ai domeniului extracelular a receptorului HER2/neu conjugat la CRM197 cu adjuvantul Montanide. Anticorpul policlonal împotriva IMU-131 exercită activitate antitumorală *in vitro* și în cadrul fazei I a fost demonstrată siguranța și imunogenicitatea la pacientele cu cancer mamar HER2/neu pozitiv. IMU-131 a fost administrat pacienților cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene în cadrul unui studiu internațional deschis de fază Ib cu majorarea dozei efectuat în 14 țări din Asia și Europa de Est, fiind studiate siguranța, tolerabilitatea, și imunogenicitatea. Fiecare pacient a administrat IMU-131 în zilele 0, 14 și 35 în asociere cu Cisplatin și 5-Fluorouracil sau Capecitabine fiecare 21 zile. Au fost înrolați 14 pacienți cu tumori în stadiul IIIb sau IV HER2 supraexpresate (7 x HER2+++ , 3 x HER2++ FISH pozitive și 4 x HER2++). Vârsta medie a fost de 57 ani, scorul ECOG 0 sau 1 a fost constatat la câte 7 pacienți. Printre pacienți au fost 5 femei și 9 bărbați. Nivelele dozelor au fost 0,1, 0,3 și 0,5 mg, ele fiind administrate la 3, 6 și 5 pacienți respectiv. Din 14 pacienți 11 au fost evaluați pentru avansarea bolii la ziua 56. Din numărul total de pacienți au fost înregistrate 1CR, 4PR, 5 SD și 1PD. Printre pacienții cu supraexpresia HER2 au fost 1CR,

4PR, 2SD și 1PD, iar printre pacienții cu HER2++ au fost 3SD. Nu au fost raportate evenimente adverse severe relatate la IMU-131, 1 pacient a avut o reacție moderată în locul injecției. Yee Chao și coaut. au făcut concluzia, că IMU-131 este un vaccin B-celular anti-HER2 promițător. Investigația continuă în cadrul studiului controlat de fază II (15).

### Melanomul malign

Combinarea Dabrafenib + Trametinib ca I linie de tratament ameliorează PFS și OS la pacienții cu melanom BRAF600 mutant nerezecabil sau metastatic. Paul D. Nathan și coaut. au prezentat rezultatele supraviețuirii și caracteristicile pacienților din cadrul studiilor de fază III COMBI-d și COMBI-v după o perioadă de urmărire de 5 ani. Obiectivele primare au fost PFS în COMBI-d și OS în COMBI-v. În total au fost analizați 563 pacienți netratați anterior. PFS și OS de 4 și 5 ani a fost similară, sugerându-se o stabilizare a acestor indicatori 21% și 19%, și 37% și 34% respectiv. PFS de 5 ani a fost de 25% versus 8% respectiv pentru pacienții cu nivel inițial normal și mărit al lactatdehidrogenazei (LDH). Analogic, OS de 5 ani a constituit 43% versus 16% în funcție de nivelul inițial al LDH. La pacienții cu nivel normal al LDH și mai puțin de 3 organe implicate în procesul metastatic PFS și OS de 5 ani a constituit 31% și 55% respectiv. Adăugător va fi efectuată analiza exploratorie pentru a caracteriza subgrupurile de pacienți predispuși pentru un beneficiu de durată lungă. Profilul de siguranță al combinării Dabrafenib + Trametinib nu s-a deosebit de cel raportat anterior, semnale noi nu au fost observate. Autorii fac concluzia, că I linie de tratament cu aplicarea combinării date duce la beneficiu de durată lungă la majoritatea pacienților cu melanom BRAFV600 mutant nerezecabil sau metastatic (16).

Combinarea inhibitorilor BRAF/MEK ocupă locul central în tratamentul melanomului BRAF V600 mutant în baza beneficiului demonstrat cu referință la PFS și OS. Reieșind din ameliorarea considerabilă a rezultatelor, analiza PFS și OS și a unor factori prognostici necesită supraveghere de durată lungă. Gabriella Liskay și coaut. au prezentat datele analizei OS și a altor obiective din cadrul studiului CO-LUMBUS. În faza I a acestui studiu 577 pacienți cu melanom avansat/metastatic BRAF V600-mutant, netratați anterior sau care au avansat pe I linie de iminoterapie, au fost randomizați în proporție 1:1:1 la ENCO 450 mg zilnic + BINI 45 mg două ori pe zi (COMBO450) vs VEM 960 mg două ori pe zi (VEM) sau ENCO 300 mg zilnic (ENCO300). După o urmărire adăugătoare de 12 luni a fost efectuată o analiză în ceea ce privește PFS, OS, ORR, siguranța și tole-

abilitatea și analiza rezultatelor în subgrupurile prognostice cu includerea nivelului LDH și gradul de implicare a organelor. La momentul analizei au fost 116, 113 și 138 decese în brațele COMBO450, ENCO300 și VEM respectiv. Durata supravegherii medii a fost 48,6 luni. OS medie în brațe a fost de 33,6 luni, 23,5 luni și 16,9 luni respectiv. COMBO450 în comparație cu VEM a redus riscul decesului cu 39% (HR 0,61). Mediana PFS a fost 14,9 luni, 9,6 luni și 7,3 luni în brațele respective. PFS a fost considerabil mai mare pentru COMBO450 vs VEM (HR 0,52). Autorii fac concluzia, că rezultatele maturate înregistrate pentru COMBO450 din studiul COLUMBUS continuă să confirme calitatea de tratament contemporan standard a combinațiilor inhibitorilor BRAF/MEK pentru tratamentul melanomului avansat/metastatic BRAF V600 mutant (17).

Sistemul de evaluare a eficienței nemijlocite a tratamentului RECISTv1.1 poate să nu elucideze spectrul deplin al beneficiului obținut de pacienții cu melanom în urma tratamentului cu inhibitori tirozinkinazici (TKI) sau imunoterapiei contemporane. Christy Osgood și coaut. de la FDA au prezentat rezultatele analizei corelării profunzimii răspunsului (DpR) cu OS la pacienții tratați cu TKI (BRAF, MEK inhibitori), imunoterapie (anticorpi anti-PD-1 sau CTLA-4) sau chimioterapie (Dacarbazine sau Paclitaxel). Au fost sumate 10 studii randomizate controlate, care au inclus pacienți anterior netratați cu melanom neresectabil sau metastatic (UMM), evaluându-se rezultatele conform tipului terapiei. DpR a fost divizat corespunzător regresiei maxime a bolii (G0 = lipsă de regresie sau creștere, G1 = regresie până la 25%, G2 = regresie 26-50%, G4 = regresie 51-75%, G4 = 76-<100% și G5 = 100%). A fost efectuată analiza exploratorie de evaluare a corelării între DpR și OS folosind indicele HR generat din modelul de risc proporțional Cox. Pentru evaluarea răspunsului tumoral în studiu au fost incluși 3778 pacienți. În *tabelul 3* este prezentat indicele HR pentru OS în funcție de grupul de DpR și tipul terapiei. OS estimată la 24 luni pentru pacienții cu răspuns pronunțat

(>75%;G4 + G5) tratați cu TKI și imunoterapie a fost de 69% și 62% respectiv. În concluzie, la pacienții cu UMM anterior netratați DpR considerabil corelează cu o OS mai durabilă, indiferent de tipul tratamentului. Răspunsul pronunțat (>75%) este asociat cu o rată înaltă a OS estimate la 24 luni la pacienții tratați cu imunoterapie. Analiza DpR oferă date adiționale referitor la eficacitate și poate avea valoare predictivă referitor la rezultatele clinice ale tratamentului administrat (18).

### Cancerul mamar HER2 pozitiv

Analiza genomică efectuată în cadrul studiului APHINITY a stabilit câțiva marcheri, care pot fi asociați cu un pronostic mai favorabil și un beneficiu sporit în urma tratamentului cu Trastuzumab și Pertuzumab. Ian E. Krop și coaut. au prezentat rezultatele acestei analize, care a inclus: secvențierea ADN, secvențierea ARN, limfocitele tumor-infiltrante (TIL), determinarea HER2 prin IHC și FISH. Studiul de fază III APHINITY a demonstrat un beneficiu în supraviețuirea fără boală (DFS) invazivă de la adăugarea Pertuzumabului, dar diferența a fost relativ mică și a constituit doar 1,7% la 4 ani. În populația de pacienți cu risc sporit, inclusiv cele cu ganglionii limfatici regionali afectați sau cu receptori hormonal negativi, beneficiul a fost ceva mai mare, dar autorii și-au pus scopul să elucideze biomarkerii pentru a identifica subgrupele pacienților, care pot beneficia și mai mult de la tratamentul adițional. Testarea ADN și ARN a fost efectuată la 299 pacienți cu evenimente DFS și un grup de control de 1023 pacienți. Determinarea TIL a fost efectuată la 4313 pacienți și analiza HER2 – la 4804 pacienți. Analiza ADN a demonstrat, că alterațiile căii PI3K (anume PI3K/PTEN/AKT) au fost depistate la 37% din pacienți și au fost asociate cu un rezultat mai rău (HR1.35; p=0,04). Amplificările MYC (HR 1,61, p=0.00) și ZNF703 (1,62; p=0.02) au fost de asemenea asociate cu un pronostic mai rău. În contrast, amplificarea TOP2A (HR 0,49; p=0,00) a contribuit la un pronostic mai favorabil independent de aplicarea sau nu a antraciclinelor. Secvențierea

*Tabelul 3.*

**Indicele HR pentru supraviețuirea generală a pacienților cu melanom avansat în funcție de profunzimea răspunsului la tratament și tipul terapiei.**

	<b>TKI n (%); HR (95% CI)</b>	<b>Immunotherapy n (%); HR (95% CI)</b>	<b>Chemotherapy n (%); HR (95% CI)</b>
G1 vs. G0	299 (13%); 0.41 (0.32, 0.53)	166 (11%); 0.61 (0.46, 0.82)	78(16%);0.61(0.37, 0.99)
G2 vs. G0	569 (25%); 0.26 (0.20, 0.33)	207 (14%); 0.49 (0.38, 0.64)	59(12%);0.33(0.17, 0.65)
G3 vs. G0	644 (28%); 0.15 (0.11, 0.21)	202 (14%); 0.33 (0.26, 0.43)	25 (5%); 0.21 (0.07, 0.65)
G4 vs. G0	294 (13%); 0.10 (0.06, 0.16)	147 (10%); 0.22 (0.16, 0.31)	12 (2%); not evaluable
G5 vs. G0	286 (12%); 0.06 (0.03, 0.10)	234 (16%); 0.14 (0.09, 0.20)	11 (2%); not evaluable



ARN a demonstrat, că subtipul luminal A a fost asociat cu un rezultat mai bun, în particular în comparație cu pacientele cu subtip bazal (HR 3.11;  $p=0,003$ ). Nivelul înalt al unor markeri imuni a fost de asemenea asociat cu un pronostic mai favorabil și a prezis beneficiul de la adăugarea Pertuzumabului – IFNG, PD-L1 și CXCL9 (HR 0,68;  $p=0,005$ ). Un nivel mai sporit al TIL a adus la fel la rezultate favorabile în cadrul analizei prognostice (HR 0.91;  $p=0,001$ ). Pacientele cu cele mai înalte niveluri de TIL demonstrează beneficiu de la asocierea Pertuzumabului (HR 0,35;  $p=0,003$ ). În final, analizele HER2 indică la ceea, că pacientele cu nivel înalt de HER2 (high copy number ( $\geq 6$ )) au un pronostic semnificativ mai bun (HR 0,68;  $p=0,01$ ) și, că acest indicator poate fi predictiv pentru un beneficiu sporit al asocierii de Pertuzumab (HR 0,75;  $p=0,04$ ). După părerea autorilor, necătând la identificarea unui șir de markeri predictivi, nici unul din nu este suficient de informativ (puternic) pentru a fi folosit în practica clinică cu scopul de a determina, care paciente vor beneficia de Pertuzumab și care nu, dar cel puțin această identificare a deschis unele direcții noi de cercetare (19).

### Concluzii

- Imunoterapia cu inhibitorul punctelor de control imun Pembrolizumab poate fi considerată standard de I linie de tratament în cancerule regiunii capului și gâtului fie în monoterapie, fie în combinație cu chimioterapia, ceea ce poate modifica recomandările practice actuale.
- Pacientele cu cancer mamar triplu negativ metastatic tratate cu Atezolizumab + nab-Paclitaxel în calitate de I linie de tratament demonstrează beneficiu consistent în supraviețuirea generală, fapt confirmat prin analiza în dinamică efectuată recent.
- Supraviețuirea de 5 ani a pacienților cu cancer pulmonar nonmicrocelular avansat tratați cu Pembrolizumab este evident superioară față de indicele respectiv din experiența istorică înregistrat până la introducerea în practică a terapiei anti-PD1.
- În cancerul pulmonar nonmicrocelular metastatic nonsquamos alterațiile *STK11/LKB1* definesc un subgrup de pacienți cu rezultate inferioare ale tratamentului cu chimioterapie și Pembrolizumab și lipsă de beneficiu de la asociere.
- Expresia proteinei HER2 în cancerul pulmonar nonmicrocelular EGFR-mutant poate avea un impact negativ asupra efectului tratamentului cu EGFR-TKIs.

- Inhibitorii tirozinkinazici de generație nouă Brigatinib (ALK) și Repotrectinib (*ROS1/TRK/ALK*) demonstrează rezultate promițătoare în tratamentul pacienților cu cancer pulmonare nonmicrocelulare în practica clinică și în cadrul studiilor clinice.
- Supraviețuirea generală a pacienților cu gliom anaplastic fără codeleții 1p/19q nu s-a mărit ca rezultat al asocierii concurente de Temozolomide adjuvant, dar în tumorile IDH mutante există o tendință clară a beneficiului de la administrarea concurentă.
- La pacienții primar diagnosticați cu glioblastom nu a fost demonstrat un beneficiu aparent al continuării tratamentului cu Temozolomide pe o durată mai mare decât 6 cicluri.
- În calitate de I linie de tratament a cancerului gastric avansat Pembrolizumab este noninferior față de chimioterapie în ceea ce ține de supraviețuirea generală la pacienții cu  $CPS \geq 1$ , demonstrând în același timp o ameliorare considerabilă a supraviețuirii generale în cazurile cu  $CPS \geq 10$ .
- Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie + Trastuzumab la pacienții cu adenocarcinoame esofagogastrice HER2 pozitive, anterior netratați, independent de statusul PD, demonstrează o eficacitate nemijlocită impresionantă.
- IMU-131 este un vaccin B-celular anti-HER2 promițător în tratamentul cancerului gastric avansat HER2 pozitiv.
- Combinarea Dabrafenib + Trametinib ca I linie de tratament duce la beneficiu de durată lungă la majoritatea pacienților cu melanom BRAFV600 mutant nerezecabil sau metastatic.
- Sistemul de evaluare a eficienței nemijlocite a tratamentului RECISTv1.1 poate să nu elucideze spectrul deplin al beneficiului obținut de pacienții cu melanom în urma tratamentului cu inhibitori tirozinkinazici (TKI) sau imunoterapiei contemporane; analiza profunzimii răspunsului oferă date adiționale referitor la eficacitate și poate avea valoare predictivă referitor la rezultatele clinice ale tratamentului administrat.
- Analiza genomică efectuată în cadrul studiului APHINITY a stabilit câțiva markeri, care pot fi asociați cu un pronostic mai favorabil și un beneficiu sporit în urma tratamentului cu Trastuzumab și Pertuzumab.

**Bibliografie:**

1. Danny Rischin, Kevin J. Harrington, Richard Greil et al. *Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC)*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 6000).
2. Peter Schmid, Sylvia Adams, Hope S. Rugo et al. *Impassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 1003).
3. Edward B. Garon, Matthew David Hellmann, Enric Carcereny Costa et al. *Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. LBA9015).
4. Ferdinandos Skoulidis, Kathryn Cecilia Arbour, Matthew David Hellmann et al. *Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 102).
5. Renaud Descourt, Maurice Perol, Gaelle Rousseau-Bussac et al. *Brigatinib in pretreated patients with ALK-positive advanced NSCLC*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9045).
6. Hiroe Kayatani, Keisuke Aoe, Kadoaki Ohashi et al. *Impact of HER2 aberrations on EGFR-TKI treatment outcomes in lung tumors harboring EGFR mutations: A HER2-CS STUDY subset analysis*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9056).
7. Byoung Chul Cho, Alexander E. Drilon, Robert Charles Doebele et al. *Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study)*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9011).
8. Abdel-Ghani Azzouqa, Ruqin Chen, Yanyan Lou et al. *Impact of time to treatment initiation (TTI) on survival of patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer (NSCLC)*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9058).
9. Shruti Bhandari, Danh Pham, Rohit Kumar et al. *Timing of chemotherapy in small cell lung cancer: A National Cancer Database analysis*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. e20076).
10. Martin J. Van Den Bent, Sara Erridge, Michael A. Vogelbaum et al. *Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 2000).
11. Carmen Balana, Carlos Mesia Barroso, Sonia Del Barco Berron et al. *Randomized phase IIb clinical trial of continuation or non-continuation with six cycles of temozolomide after the first six cycles of standard first-line treatment in patients with glioblastoma: A Spanish research group in neuro-oncology (GEINO) trial*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 2001).
12. Erica Hlavin Bell, Minhee Won, Jessica L. Fleming et al. *Updated predictive analysis of the WHO-defined molecular subgroups of low-grade gliomas within the high-risk treatment arms of NRG Oncology/RTOG 9802*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 2002).
13. Josep Taberero, Eric Van Cutsem, Yung-Jue Bang et al. *Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. LBA4007).
14. Yelena Yuriy Janjigian, Steven Brad Maron, Joanne F Chou et al. *First-line pembrolizumab (P), trastuzumab (T), capecitabine (C) and oxaliplatin (O) in HER2-positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 4011).
15. Yee Chao, Thomas Yau, Marina Maglakelidze, Iurie Bulat et al. *A phase Ib study of IMU-131 HER2/neu peptide vaccine plus chemotherapy in patients with HER2/neu overexpressing metastatic or advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 4030).
16. Paul D. Nathan, Caroline Robert, Jean Jacques Grob et al. *Five-year analysis on the long-term effects of dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9507).
17. Gabriella Liszkay, Helen Gogas, Mario Mandalà et al. *Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9512).
18. Christy Osgood, Flora Mulkey, Pallavi Shruti Mishra-Kalyani et al. *FDA analysis of depth of response (DpR) and survival across 10 randomized controlled trials in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma (UMM) by therapy type*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9508).
19. Ian E. Krop, Joseph Paulson, Christine Campbell et al. *Genomic correlates of response to adjuvant trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in HER2+ breast cancer (BC): Biomarker analysis of the APHINITY trial*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 1012).