

Highlights SNO 2016

**By: Marcos V. C. Maldaun
Thiago William Carnier Jorge**

Realizado do dia 17 a 20 de novembro, em Scottsdale no Arizona, o **21o Congresso da Society for Neuro Oncology (SNO)**. Com mais de dois mil inscritos de 42 países e 1024 abstracts enviados para o evento, este tornou-se o maior já realizado com foco em neuro oncologia. E as grandes vedetes da programação científica foram a nova classificação da WHO para tumores do Sistema nervosa central e possível aplicação das diversas faces da imunoterapia no tratamento dos gliomas. Portanto, vamos aos principais trabalhos apresentados:

1) Prospective, multicentered phase III trial of tumor treating fields together with temozolamide (TMZ) compared to Temozolamide alone in patients with newly diagnosed glioblastoma

Atualização do estudo com dados preliminares publicados no JAMA em 2015, agora com dados de todos os 695 pacientes e com follow up médio de 36 meses. Pacientes com glioblastoma recém diagnosticado eram randomizados, após término da radioterapia concomitante a temozolomida, a fazer uso do NovoTTF (tumor treating fields) associado a temozolomida ou temozolomida isolada. Os dados de sobrevida global mostram um ganho de 5 meses (21 vs. 16) em favor do TTF e de sobrevida livre de progressão de 2.7 meses (6.7 vs 4), transformando assim esse esquema como o novo padrão de tratamento de GBM. Mais impressionante é o dado de 42,5% dos pacientes vivos em 2 anos, contra 30% no grupo de temozolomida isolado. Os principais efeitos colaterais foram relacionados ao uso do dispositivo, como dermatite em couro cabeludo. Vale lembrar que foram randomizados apenas pacientes com glioblastomas supratentorias.

Infelizmente, trata-se de tratamento ainda muito caro e indisponível no Brasil. O estudo já está disponível em publicação:

http://neuro-oncology.oxfordjournals.org/content/18/suppl_6/i1.abstract?sid=d6daa71e-6132-4594-956c-1f3de9e46ed0

2) ACT IV: An international, double-blind, phase 3 trial of rindopepimut in newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma

Dados atualizados do estudo com rindopepimut em primeira linha para pacientes com expressão do EGFR variante III, após interrupção em março de 2016 por futilidade em análise de interim. Neste estudo, pacientes que iniciavam temozolomida adjuvante pós radioquimioterapia recebiam injeções de rindopepimut (peptídeo conjugado com capacidade de gerar resposta imune ao antígeno EGFRvIII) associado a GCSF (fator estimulador do crescimento de colônias) ou apenas uma vacina controle. Não houve ganho de sobrevida, com SG de 20.1 meses com rindopepimut contra 20 meses do controle. Não houve subgrupo com benefício do uso do peptídeo, a não ser os pacientes com doença bulky pós operatória, mas que os próprios autores

imaginam ser por erro de análise estatística e não dado real, já que não se correlaciona com dados de biomarcadores imunes coletados. O mais chamativo neste estudo é a sobrevida do grupo controle de 20 meses, algo que não é comum no tratamento padrão do glioblastoma multiforme.

A conclusão é que não há papel para o uso do rindopepimut em primeira linha, mas frente aos dados do fase II deste conjugado associado a bevacizumabe em pacientes com recidiva ou progressão de doença, deve-se aprofundar os estudos neste cenário.

3) Results of the phase Ib KEYNOTE-028 multi cohort trial of pembrolizumab monotherapy in patients with recurrent PD-L1-positive glioblastoma multiforme (GBM)

Mais uma atualização animadora dos estudos iniciais em GBM dos inibidores de checkpoint. Neste estudo, pacientes com glioblastoma recidivados (qualquer número de recidivas) recebiam pembrolizumabe 10mg/kg a cada 2 semanas até progressão de doença ou, por no máximo, 24 meses. Vale lembrar que estes pacientes deveriam expressar pelo menos 1% de PD-L1, estar com dose de corticosteroide de no máximo 4 mg de dexametasona (ou equivalente) e não podiam ter recebido bevacizumabe anteriormente. 61% dos pacientes submetidos as screening expressavam PD-L1 e, então, 26 foram incluídos no estudo. 100% ds pacientes receberam quimioterapia previamente e 96% radioterapia. Aproximadamente 30% dos pacientes estavam na segunda recidiva em diante.

O perfil de tolerância da droga foi semelhante aos estudos em outras patologias, com apenas 15% de pacientes com efeitos grau 3 ou 4. 46% dos pacientes apresentaram diminuição das lesões, mas apenas 4% deles foram maiores que 30% (ou seja, resposta pelo critério de RECIST). 48% dos pacientes apresentaram doença estável como melhor resposta ao tratamento. Quanto as taxas de sobrevida, a livre de progressão foi de 3 meses, com 44% não progredindo em 6 meses e 16% em 12 meses. Já a global atingiu mediana de 14 meses, com 85% dos pacientes vivos em 6 meses e impressionantes 74% em 1 ano. Além disso, 4 pacientes com doença estável continuam a receber a terapia, um deles com 86 semanas de duração.

Vale lembrar que este estudo foi inicial e com diversos tipos de tumores (phase I), sendo este o motivo da dose não ser o que está preconizado nos trabalhos posteriores, que é de 200mg a cada três semanas.

4) Phase 2 study to evaluate the clinical efficacy and safety of MEDI4736 (durvalumab [DUR]) in patients with glioblastoma (GBM): results for cohort B (DUR monotherapy), bevacizumab (BEV) naïve patients with recurrent GBM

Outro estudo com inibidor de checkpoint, durvalumabe (anti PD-L1). Neste abstract, foram apresentados apenas os resultados da coorte com doença recidivada, sem tratamento prévio com bevacizumabe e como intervenção o tratamento isolado com durvalumabe. Não era necessária expressão de PD-

LI para inclusão e, assim como o estudo com pembrolizumabe, dose limite de 4mg/dia de dexametasona ou equivalente permitida. No total, 30 pacientes foram incluídos nesta coorte.

Novamente, a incidência de eventos adversos grau 3-4 foi pequena (9,7% dos pacientes). A sobrevida livre de progressão (objetivo primário) atingiu mediana de 14 semanas e 20% dos pacientes não haviam progredido em 6 meses. Taxa de resposta pelos critérios de RANO foi de 13%, todas elas parciais, e 46,7% de doença estável. A sobrevida global mediana foi de 28,9 semanas e estavam vivos 59% dos pacientes em seis meses e 44,4% dos pacientes em 12 meses. Interessante notar que, dos seis pacientes que passaram de 6 meses sem progressão de doença, 3 eram IDH mutados. Não há ainda uma explicação plausível para tal.

Assim como no estudo com pembrolizumabe (KEYNOTE-028) e nivolumabe (Checkmate 143), a sobrevida global em 12 meses gira em torno de 40%.

5) Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion, an intergroup trial

Dr. van den Bent atualizou os dados do estudo CATNON, apresentado pela primeira vez na ASCO 2016. Após 221 eventos, a sobrevida global mediana ainda não foi atingida em pacientes com uso de temozolomida adjuvante e foi de 41 meses nos pacientes que não a utilizaram. Em cinco anos, 55,9% dos pacientes do grupo temozolomida adjuvante estavam vivos, contra 44,1% sem uso da droga. O estudo continua em coleta de dados.

6) Clinical results of the EORTC randomized phase II TAVAREC trial on temozolomide with or without bevacizumab in 1st recurrence of grade II or III glioma without 1p/19q co-deletion

Estudo que comparou uso de bevacizumabe associado a temozolomida ou temozolomida isolada em recidiva de gliomas grau II ou III sem codeleção do 1p19q e com captação de contraste em ressonância. O estudo foi negativo tanto para SG (13.8 vs 15 meses, $p=0.66$; e 56% vs. 61% vivos em 12 meses, respectivamente), quanto para SLP (8.3 vs 6.8 meses, $p=0.95$). Diferente dos demais estudos de bevacizumabe em recidivas de alto grau, em que a SLP era significativa, mas sem ganho de SG, neste nenhum dos endpoints foi favorável ao uso do antiangiogênico. Portanto, não há justificativa para seu uso neste cenário.

Além desses estudos mais importantes, alguns outros merecem menção:

1) Efficacy of a novel antibody-drug conjugate (ADC), ABT-414, as monotherapy in epidermal growth factor receptor (EGFR) amplified (EGFRamp), recurrent glioblastoma (rGBM)

Estudo de um conjugado de droga citotóxica (monometil auristatina – inibidor do microtúbulo) a um anticorpo monoclonal anti EGFR. Após ligação do

anticorpo ao receptor, o conjugado é internalizado e libera a droga citotóxica dentro da célula tumoral, como um cavalo de Tróia. Estudo mostrou bons resultados em pacientes com hiperexpressão do EGFR (hiperexpresso ou amplificado), com SLP em seis meses de 28,3%. Chamativa foi a toxicidade ocular associada ao tratamento (microcistos em córnea, ceratite, olho seco, tec.), o que era inesperado, mas com reversão após interrupção do tratamento. Estudos maiores estão sendo realizados, tanto em associação com temozolomida como em tumores recém diagnosticados.

2) AG120, a first-in-class mutant IDH1 inhibitor in patients with recurrent or progressive IDH1 mutant glioma: results from the phase 1 glioma expansion cohorts

Estudo com droga específica para pacientes com gliomas que apresentam a mutação do IDH1. Neste estudo fase I, tanto pacientes com recorrência de gliomas de baixo grau, quanto pacientes com glioblastoma receberam a droga. Ela age inibindo a enzima isocitrato desidrogenase mutada e, conseqüentemente, organizando a via metabólica do NADPH e inibindo proliferação tumoral.

A droga foi bem tolerada, 8% dos pacientes com lesões não captantes de contraste responderam e outros 83% mantiveram doença estável. Novos inibidores pan IDH (AG-881) e a expansão dos estudos com o AG120 são aguardados.

3) A prospective phase II study of Everolimus for recurrent adult low grade gliomas

Estudo que visa inibir a via do PI3K/mTOR com a droga Everolimus, já que parte dos gliomas apresenta a hiperativação desta como mecanismo de progressão. 58 pacientes com recidiva confirmada de glioma de baixo grau (seja grau II ou III/IV na recidiva), receberam everolimus por 1 ano ou até progressão/intolerância. A taxa de SLP aos seis meses foi de 87% no grupo grau II e 55% no grupo grau III/IV, atingindo a objetivo primário do estudo, comparado com series históricas. Após 3,5 anos de acompanhamento médio, a SG mediana foi de 2.9 anos no grupo grau III/IV e não atingida no grupo grau II. Já a SLP mediana foi de 0.6 anos no grupo de alto grau e de 1.4 anos no grupo de baixo grau.

Diversos outros trabalhos de ciência básica e de pesquisa translacional foram apresentados, alguns com resultados promissores. Além de palestras com foco na atuação em neuro-oncologia, suas dificuldades e novos rumos, muita ênfase foi dada a classificação molecular dos tumores do Sistema nervosa central e como aplicá-las a prática nos mais variados cenários e de como isso muda nosso entendimento sobre o comportamento dessas neoplasias.

É sempre revigorante sair de um congresso com a sensação de que o tratamento de doenças tão órfãs de novas drogas, como o glioblastoma, está prestes a mudar. Ainda mais quando essas possíveis drogas já estão às nossas portas.