

## **Best of ASCO 2017**

**POR: Caroline Chaul Barbosa, MD**

Graduação pela Universidade Federal do Ceara

Residência em Clínica Médica no HC-FMUSP

Residência em Oncologia Clínica no ICESP/FMUSP.

Neuro-Oncology fellowship no Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nova York, EUA.

**Abstract 1 – Mizuhiko Terasaki. Randomized, double-blind, phase III trial of a personalized peptide vaccination for human leukocyte antigen-A24-positive glioblastoma multiform patients refractory to Temozolomide-based therapy. Abstract No = 2000**

Vacinação com peptídeo personalizado (PPV) foi testada nesse estudo fase III em pacientes com Glioblastoma multiforme (GBM) antígeno leucocitário (HLA)-A24-positivo refratários a Temozolamida (TMZ). Em razão 2:1, 88 pacientes foram randomizados entre tratamento com PPV (n = 58) e *best supportive care* (BSC) (n = 30). Quatro peptídeos, de 12 pré-estabelecidos, eram escolhidos de acordo com o nível sérico de IgG pré-vacinação e administrados por via subcutânea. O objetivo primário do estudo, sobrevida global (SG), não foi alcançado. Performance status (PS) 3, nível sérico prévio elevado de fator de estimulação de colônia de macrófagos (GM-CFS), e PPV contendo peptídeo derivado de SART2 foram fatores prognósticos desfavoráveis. Assim, seguiu-se com análise de 78 pacientes com PS de 0 a 2 (50 PPV e 28 BSC). Neste subgrupo, a SG de 39 pacientes do braço PPV com baixo nível sérico de GM-CSF (< 0.9 pg/mL) ou vacinação que não incluía peptídeo derivado de SART2 (10.4 meses, IC 95% 7.8-12.0 meses) foi significativamente (p = 0.03) maior que a dos correspondentes 19 pacientes no braço BSC (6.8, 4.6-12.7). Em contraste, a SG mediana dos pacientes que tinham tanto nível sérico elevado de GM-CSF (> 0.9 pg/mL) quanto vacinação com inclusão de peptídeo derivado de SART2 foi significativamente (p = 0.01) mais curta no braço PPV (n = 10; 4.1m, 1.1-8.3) que no braço BSC (n = 9, 1.6-não alcançada).

**Comentário:** A monoterapia com PPV para pacientes GBM HLA-A24-positivos refratários a Temozolomida não mostrou benefício quando comparada ao tratamento paliativo exclusivo. No entanto, a análise não pré-planejada sugeriu que deva existir um subgrupo de pacientes que se beneficie desse tratamento.

**Abstract 2 – Solmaz Sahebjam. Histopathologic review of suspected disease progression in patients with recurrent glioblastoma (GBM) receiving nivolumab ± ipilimumab: CheckMate 143. Abstract No = 2001.**

Para pacientes com GBM, distinguir progressão de doença (PD) de efeitos relacionados à imunoterapia através de neuroimagem é desafiador. A avaliação histopatológica pode demonstrar a atividade desse tratamento em GBM e potencialmente minimizar a descontinuação prematura da terapia. Foram apresentados os dados neuropatológicos de pacientes com GBM recorrente,

tratados no CheckMate 143, que se submeteram a biópsia/ressecção por suspeita de progressão de acordo com critérios iRANO. Os pacientes receberam nivolumabe 3 mg/kg (nivo 3) a cada 2 semanas ou nivo 3 + ipilimumabe 1 mg/kg (ipi 1) a cada 3 semanas × 4 doses seguido de nivo 3 a cada 2 semanas. Tecidos coletados de pacientes com suspeita de progressão radiológica foram central e cegamente revisados por 2 neuropatologistas. Efeito do tratamento foi definido como  $\geq 30\%$  necrose/alterações reacionais e  $\leq 50\%$  de tumor viável por área em amostras pós-tratamento ou alteração morfológica significativa da biópsia prévia quando disponível. Os resultados foram comparados com os de biópsia pré-tratamento e com controles de pacientes com GBM tratados com terapia padrão. Dos pacientes tratados com nivo 3 (n = 20) ou nivo 3 + ipi 1 (n = 1), 13 tiveram possivelmente efeitos relacionados ao tratamento e 8 com PD, sem nenhuma evidencia de efeitos da terapia. Efeito do tratamento não foi relacionado à idade, metilação de MGMT ou expressão de PD-L1.

**Comentário:** Apesar de ainda não se dispor dos dados finais relacionados à SG e sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes com GBM recorrente tratados com imunoterapia, os resultados apresentados sugerem que este tratamento pode ter uma atividade biológica intracerebral e que a análise histopatológica pode ajudar a decidir a continuidade do tratamento nos casos mais difíceis. No entanto, o resultado mais importante, a correlação entre atividade biológica e ganho em sobrevida global, não foi apresentado.

**Abstract 3 - David Michael Hyman. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutant glioma: A cohort of the histology-independent VE-basket study. Abstract No = 2004**

Alterações de BRAFV600 já foram identificadas em proporção substancial de gliomas, incluindo GBM, astrocitomas, astrocitoma pilocítico juvenil (JPA) e xantastrocitoma pleomórfico (PXA). Este estudo fase II (VE-BASKET) estudou a ação do Vemurafenibe, um seletivo inibidor de BRAFV600, em pacientes com tumores não-melanoma positivos para a mutação. Pacientes com glioma recorrente foram incluídos na coorte “outros tumores” e os dados relativos a eles foram apresentados. O objetivo primário do estudo foi taxa de resposta e os secundários incluíram benefício clínico (resposta completa confirmada, resposta parcial ou doença estável  $\geq 6$  meses), SLP, SG e toxicidade. Vinte e quatro pacientes com gliomas foram tratados. Entre pacientes com glioma de alto grau (n=11, mediana de idade 32 anos), 1 (astrocitoma anaplasico) apresentou resposta parcial (RP), 5 doença estável (DE) e 2 não avaliados. Dois pacientes tiveram doença estável duradoura, por 12.9 meses (GBM) e 14.9 meses (Astrocitoma Anaplasico). Em pacientes com PXA (n = 7), um paciente apresentou resposta completa (RC), 2 RP e 3 DE. Um paciente com JPA e 1 com ganglioglioma alcançaram RP. Os eventos adversos mais frequentes englobaram artralgia (67%), nevus melanocítico (38%), eritrodisestesia palmo-plantar (38%), foto-sensibilidade (38%) e alopecia (33%).

**Comentário:** Apesar de mutações de BRAF já terem sido descritas previamente em gliomas, por se desconhecer o papel e a importância desta via na proliferação tumoral (mutação *drive*), a eficácia do tratamento com inibição de BRAF não tinha sido antes avaliada. Este trabalho demonstrou a atividade do Vemurafenibe

em pacientes com gliomas com mutação BRAFV600, mantendo um perfil de toxicidade similar ao descrito no tratamento de melanoma. O questionamento nesse momento é saber se há ganho em sobrevida global maior que a terapia padrão (CCNU, BCNU, CPT-11+Avastin) e se o bloqueio combinado (uso conjunto com inibidores de MEK) é superior, como já demonstrado para Melanomas. Definitivamente, mais uma opção de tratamento para esses pacientes com mutação de BRAF foi demonstrada.

**Abstract 4 - Brian Michael Alexander. Phase I study of AZD1775 with radiation therapy (RT) and temozolomide (TMZ) in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM) and evaluation of intratumoral drug distribution (IDD) in patients with recurrent GBM. Abstract No = 2005.**

O AZD1775 é um inibidor da tirosina-quinase Wee1 que age como regulador da fase G2/M do ciclo celular. A terapia padrão no tratamento inicial de GBM envolve radioterapia e Temozolamida, ambos causadores de dano no DNA. A célula, ao reparar esse dano, interrompe o ciclo celular. A inibição desse regulador G2/M evita o reparo celular e permite a célula continuar em mitose sem reparar o DNA. O AZD1775 mostrou aumentar a atividade do TMZ combinado a radioterapia em modelos pré-clínicos. Este estudo multicêntrico fase I avaliou o uso desta droga em combinação com o tratamento padrão (RT+TMZ), seguido pela avaliação da distribuição intratumoral da droga em pacientes que se submeteram a cirurgia no caso de recorrência.

A fase para avaliação de dose da droga era composta de 2 braços: um com AZD1775 dado de segunda a sexta durante o tratamento de RT+TMZ; e outro em que era dada com TMZ adjuvante (1 x ao dia por 5 dias cada 28 dias). Cada braço com *design* padrão 3+3. A coorte com a combinação de tratamentos (RT+TMZ seguido de TMZ adjuvante) só incluiria pacientes depois de estabelecida a dose máxima tolerada (DMT). Foram incluídos 51 pacientes no primeiro braço e a DMT neste cenário foi de 200mg. No braço da adjuvância, a DMT foi de 475mg. O principal efeito adverso em ambos os grupos foi neutropenia (trombocitopenia foi comum no braço 1). A concentração intratumoral da droga em tumores contrastantes e não-contrastantes foi de 4-8x e 0.5-2.6x maior que no plasma sanguíneo, respectivamente (pacientes submetidos a ressecção pós-progressão).

**Comentário:** apesar de não dispormos de dados relativos a resposta, SG e SLP, a combinação desta promissora medicação se mostrou segura. Dados da coorte em que há combinação tanto com a fase da radioterapia quanto da adjuvância ainda estão pendentes. Estes serão fundamentais para a o início d estudo fase 2.

**Abstract 5 - Frederick F. Lang. Phase 1b open-label randomized study of the oncolytic adenovirus DNX-2401 administered with or without interferon gamma for recurrent glioblastoma. Abstract No = 2002.**

DNX-2401 é um adenovírus oncolítico (tumor seletivo) que possui alta infectividade capaz de causar controle tumoral duradouro ao matar células tumorais e estimular imunidade antitumoral. Para aumentar a ativação imune, este estudo randomizado fase 1b avaliou a atividade intratumoral do DNX-2401

sozinho versus DNX-2401 combinado com interferon gamma (IFN). Um total de 27 pacientes com GBM recorrente foram incluídos (primeira e segunda recorrência 59% e 41%, respectivamente), recebendo cada uma única dose de  $3 \times 10^{10}$  vp DNX-2401 intratumoral. Pacientes foram randomizados 2:1 para receberem 50mcg/m<sup>2</sup> de IFN subcutâneo a cada 3 semanas, iniciado 14 dias após DNX-2401, ou apenas seguimento após DNX-2401. O diâmetro tumoral mediano foi de 40mm (20-77mm). 18 pacientes foram randomizados para o braço IFN e 9 para o braço seguimento. Devido a má tolerabilidade do IFN, a duração mediana do tratamento foi de apenas 6 semanas (0-30 semanas) e 2 não chegaram a iniciar o tratamento por deterioração clínica. Os efeitos adversos mais frequentes foram fadiga, cefaleia e convulsão, consistente com sintomas pré-existentes. Baseado na avaliação preliminar por intenção de tratar, o IFN não pareceu adicionar benefício ao tratamento. Entretanto, a SG em 12 meses e a SG em 18 meses de todos os pacientes foi de 33% e 22%, respectivamente. Três pacientes permanecem vivos aos 19, 21 e 22 meses (DNX-2401, n = 1; DNX-2401 + IFN, n = 2). 50% dos pacientes com diâmetro tumoral inicial  $\leq 42$ mm sobreviveram mais que 12 meses, potencialmente identificando uma subpopulação de pacientes que podem se beneficiar do tratamento.

**Comentário:** Apesar de parecer inicialmente promissora, os dados deste estudo referente à terapia com DNX-2401 são pouco animadores. A maioria dos pacientes incluídos possuíam tumores pequenos (diâmetro mediano 40mm), o que sabemos ser um fator de excelente prognóstico mesmo para a terapia padrão. Possivelmente isto também é necessário para uma boa resposta imunológica. No entanto, a boa tolerabilidade como monoterapia estimula o desenvolvimento de estudos futuros (fase 2/3) em que o braço controle permita validar uma SG prolongada.