

## **Congresso da WFNOS**

### **Zurique - 3 a 7 de maio de 2017**

por : Suely Maymone de Melo - Neuro-Oncologia - H Cor / MBE - UNIFESP.

Marcos Maldaum - Neurocirurgia - Hospital Sirio Libanes e Centro Oncológico

Antônio Erminio de Moraes

#### **Os resultados dos seguintes estudos clínicos foram apresentados no Congresso da WFNOS:**

Reardon et al: OS10.3 - Checkmate 143 - Estudo fase III, comparando o uso isolado do Nivolumab (anti-PD-1) (n= 184) com o Bevacizumab ( n = 185), em pacientes portadores de GBM ou gliossarcoma, após a primeira recidiva (braço 2 - análise final)

O objetivo principal de aumento da sobrevida não foi alcançado, neste estudo (sobrevida media de 9,8 [ 8,2, 11,8 ] no grupo Nivolumab e 10,0 [ 9,0,11,8 ] no grupo Bevacizumab, p = 0,76 e HR = 1,04 [CI 95% : 0,83, 1,30]

A PFS media foi de 1,5 meses (Nivo) vs 3,5 meses (BEV). PFS 6m e 12m foi , respectivamente, de 15,7 e 10,5 % no grupo Nivo vs 29,6 e 17,4 % no grupo Bev. A resposta global (ORR) foi de 7,8 % no grupo experimental vs 23,1% no grupo controle, porem, segundo os autores, a duração da resposta foi, em media, maior no grupo Nivo (11,1 x 5,3 meses). Um resultado inesperado foi a tendência ( embora esta diferença não tenha sido significativa) no grupo Nivo a uma menor sobrevida nos pacientes com expressão de PD-L1 > 1 % em relação aos pacientes com expressão < 1%. Não houve diferença de resposta entre pacientes portadores da metilação do MGMT e os não metilados. Os efeitos adversos encontrados não foram diferentes dos observados no tratamento dos tumores fora dos SNC. Este resultado não surpreende, ja que este tipo de tumor é pouco imunogenico, e os pacientes apresentando recidiva tumoral,

geralmente, vem fazendo uso de decadron por longo período, resultando em um aumento na imunossupressão (no estudo, 14% (nivo) e 15% (bev) receberam decadron  $\geq$  4 mg/dia). Neste micro-ambiente tumoral, a monoterapia com anti-PD-1 geralmente é pouco efetiva, sendo necessário um tratamento associando (ex: RT, QT, imunoterapia ou mesmo outro imunomodulador), com o objetivo de aumentar a antigenicidade destes tumores. Aguardamos os resultados de estudos clínicos em andamento, utilizando estas associações.

Stupp et al :

OS07.9 - Estudo fase III - EF14 ( n = 695)  
A adição de TTF à terapia adjuvante com TMZ resultou em aumento na OS (20,8 vs 16,0 meses; HR = 0,65 [CI 95% 0.54 - 0.79] p=0.0006) e PFS (6,7 vs 4 meses; HR = 0,63 [CI 95% 0.52 - 0.76] p= 0.00005) em pacientes portadores de GBM, recentemente diagnosticados.

A QOL não foi comprometida com o uso da TTF, com exceção do aumento da reação cutânea local (eletrodos). Foi observado um maior numero de pacientes com aumento ou estabilização na escala de HRQoL no braço do TTF.

Van den Bent et al  
OS07.4 - (n = 60) - Eficácia do anticorpo conjugado à droga auristatin F (ABT-414), em pacientes portadores de GBM recidivado, com amplificação do EGFR (EGFR amp)  
A PFS 6 estimada foi de 25,3% [CI95% = 14.8, 37.2]  
A ORR dos 56 pacientes com dados completos foi: PR = 3 pacientes, ED = 24 pacientes, PD = 29 pacientes.

Os EA mais comumente observados foram visão embaçada (65%), cefaleia (30%), fadiga (30%), dor ocular (28%) e fotofobia(28%). EA grau 3/4 relacionados ao tratamento foram: ceratite (13%), microcistos no epitelio corneano (8%), visão embaçada (5%), diminuição do lacrimejamento (3%), ceratite ulcerativa (3%) e diminuição da acuidade visual (3%).

Em andamento, um estudo fase III (NCT02343406), avaliando a eficácia do ABT-414, isolado ou associado a TMZ ou lomustine, em pacientes portadores de GBM EGFR amp.

Marcadores:

Arita et al:

OS07.6 - Valor prognóstico da mutação do promotor de TERT em pacientes IDHwt.

estudo 1 (n = 151 - realizado em 13 Centros, no Japão) : pacientes portadores de glioma GII - III IDHwt  
Conclusão : TERTmut foi preditivo de OS em glioma II-III wt, conferindo um pior prognóstico neste grupo de pacientes ( 16,1 x 34,8 meses,  $p < 0,0001$ ).

Estudo 2 ( n=453 - realizado em 17 Centros, no Japão) : pacientes portadores de GBM IDHwt, tratados com RT + TMZ  
Metilação de MGMT também foi avaliada neste grupo e comprovada uma associação a pior prognóstico ( 15,7 x 28,7 meses;  $p < 0,0001$  HR = 0,43)

Conclusão : TERTmut, avaliado isoladamente, resultou em pior prognóstico ( 16,4 x 20,8 meses, HR = 0,73) neste grupo de pacientes, porém, quando TERTmut foi avaliado em relação à presença ou não da metilação de MGMT ( análise multi-variada), o valor prognóstico só persistiu em pacientes MGMT não metilados ( 14,6 x 18,8 meses;  $p < 0,0001$ )

Imunologia :

Friedrich:

OS10.2 - R-2-hidroxicglutarato modula a resposta imune em gliomas IDH mutante :

Aumento de R-2-HG (resultante da mutação do IDH) , além de causar alterações metabólicas e epigenéticas, modula o micro-ambiente imune em gliomas com esta mutação:

R-2-HG acumula-se no espaço extracelular e é incorporado por células do sistema imune, causando :

- inibição de proliferação de células T
- inibição de ativação de células T
- desregulação de sinal dependente de  $Ca^{++}$
- translocação nuclear de NFAT
- M2 polarização da microglia

Estas observações são valiosas para os ensaios clínicos em andamento, utilizando terapia imune no tratamento dos gliomas IDHmut.