



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Tumores Ginecológicos

Autores:

Daniela Azevedo¹

Afilição:

¹ Serviço de Oncologia Médica, ULSTMAD

ORCID:

Daniela Azevedo - 0000-0002-3267-3811

Autor para correspondência:

Daniela Azevedo
ULSTMAD
Av. da Noruega - Lordelo
5000-508 Vila Real, Portugal
dazevedo@snspt.onmicrosoft.com

Recebido/Received: 2024-09-03

Aceite/Accepted: 2024-09-30

Published/Publicado: 2024-11-25

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Tumores Ginecológicos

Best of ASCO 2024

Foram selecionados 4 estudos para serem apresentados e discutidos na 2ª Reunião Best of ASCO Portugal, sendo estes:

“Final results of BrUOG 354: A randomized phase II trial of nivolumab alone or in combination with ipilimumab for people with ovarian and other extra-renal clear cell carcinomas.”¹

Trata-se de um trabalho que teve como objetivo avaliar a eficácia da imunoterapia em monoterapia ou em combinação no tratamento do carcinoma de células claras com origem extra-renal. Neste estudo de fase II, os doentes (com recidiva de doença e previamente tratados com pelo menos 1 linha terapêutica (que não imunoterapia)), foram randomizados em 2 braços de tratamento: um com nivolumab em monoterapia na dose de 240mg a cada 2 semanas; e o outro em combinação com ipilimumab na dose de 1mg/kg a cada 6 semanas. Os doentes foram estratificados de acordo com a origem do tumor em ováricos vs extra-ováricos. O tratamento foi mantido até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

44 doentes foram tratados, 14 com nivolumab em monoterapia e 30 com a combinação. A mediana de idades foi de 57 anos (18-75), a maioria de raça caucasiana, no entanto com representação expressiva das raças negra, asiática e hispânica. Todas as doentes incluídas tinham tumores de origem ginecológica, 36 com ponto de partida no ovário. A mediana do número de linhas prévias foi de 1 (1-7). A taxa de resposta global foi de 14.3% (2 respostas parciais) com nivolumab e 33% (4 respostas completas e 6 respostas parciais) com a combinação nivolumab + ipilimumab. A mediana de follow-up foi de 11.3 meses (1.6-46.4), com uma mediana de sobrevivência livre de progressão de 2.2 (95% CI 1.2-3.4) meses no braço do nivolumab vs 5.6 (95% CI 1.6-29.1) meses no braço da combinação. A mediana de sobrevivência global foi de 17 (95% CI 2.1-NR) e 24.6 (95% CI 5.9-NR) meses, respetivamente. Foram reportados efeitos adversos graves em 3 doentes (21%) tratados com nivolumab em monoterapia (todos eles G3) e 14 doentes (47%) tratados com a combinação (2 deles com elevação das enzimas pancreáticas G4).

Em conclusão, a imunoterapia demonstrou ser um tratamento com eficácia duradoura em doentes com carcinoma de células claras de origem ginecológica previamente tratados, incluindo 4 doentes com resposta completa tratados com a combinação nivolumab + ipilimumab, pelo que esta combinação terapêutica deve ser considerada neste tipo de tumores de natureza quimio-resistente, após ser esgotada terapêutica *standard*.

“Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiation (CRT) in patients with high-risk early-stage cervical carcinoma following radical hysterectomy: Results of NRG oncology/ RTOG 0724/GOG-0724.”²

Este estudo visou avaliar o benefício da realização de quimioterapia após quimiorradioterapia (QTRT) em carcinomas do colo do útero estadio precoce com critérios de alto risco. Para tal foram selecionadas doentes com carcinoma do colo do útero estadio IA2, IB, ou IIA e pelo menos 1 critério de alto risco após histerectomia radical: gânglios pélvicos positivos, invasão parametrial e /ou gânglios para-aórticos positivos. As doentes selecionadas foram estratificadas por intenção de realizar braquiterapia (sim vs não), técnica de radioterapia (RT) (*standard* vs IMRT) e dose de radioterapia (45 vs 50.4 Gy) e randomizadas 1:1 para um braço de QTRT ou QTRT seguido de 4 ciclos de quimioterapia com carboplatina + paclitaxel (QTRT + QT). O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de doença. Os *endpoints* secundários foram a sobrevivência global e os efeitos adversos.

Trata-se de um estudo de fase III onde foram incluídos 236 doentes, 212 dos quais elegíveis para tratamento (109 no braço QTRT e 103 no braço QTRT + QT). A idade mediana foi de 46 anos (25-77) e a mediana de *follow-up* foi de 4.5 anos (0.02-12.8). 51% das doentes eram de raça caucasiana. A maior parte dos tumores apresentavam histologia epidermóide (76%). 56% das doentes foram submetidas a histerectomia radical aberta, 13% laparoscópica e 22% robótica. A maior parte das doentes apresentavam-se no estadio IB (87%) e 74% tinham gânglios pélvicos positivos. 4 doentes (4%) no braço QTRT e 1 doente (1%) no braço QTRT + QT não realizaram RT. A mediana de dose de RT realizada foi de 50.4Gy (7.2-60.4). 4 doentes (2 em cada braço) não receberam cisplatina concomitante e 27 (26%) não receberam quimioterapia adjuvante com carboplatina + paclitaxel no braço QTRT + QT. Eventos adversos G3 e 4 ocorreram em 36% e 7% das doentes no braço QTRT e 44% e 21% no braço QTRT + QT. Ocorreram 50 recidivas, 24 no braço QTRT e 26 no braço QTRT + QT, com uma sobrevivência livre de doença estimada aos 4 anos de 76% (90% CI: 69%, 83%) e 77% (90% CI: 70%, 84%) respetivamente (HR=1.05 [90% CI: 0.65, 1.68], $p=0.56$). 37 das 50 recidivas foram à distância, 20 no braço da QTRT e 17 no braço QTRT + QT. Fatores que se revelaram estatisticamente significativos para uma pior sobrevivência livre de doença foram a realização de braquiterapia vaginal ($p=0.0001$), uma dose de RT ≥ 50 Gy ($p=0.0021$) e histologia de adenocarcinoma ($p=0.03$). A sobrevivência global estimada aos 4 anos foi de 87% (90% CI: 82%, 93%) and 89% (90% CI: 84%, 94%) para o braço de QTRT e QTRT + QT, respetivamente (HR=0.91 [90% CI: 0.49 to 1.69]; 1-sided log-rank $p=0.40$).

Em conclusão, a adição de QT à QTRT não se associou a um aumento da sobrevivência livre de doença ou sobrevivência global em doentes com carcinoma do colo do útero estadio precoce com critérios de alto risco após histerectomia radical.

“Phase II randomized multi-centre study of neoadjuvant olaparib in patients with platinum sensitive relapsed high grade serous ovarian cancer: The NEO trial.”³

Este é um estudo de fase II randomizado em doentes com carcinoma seroso de alto grau do ovário *naive* para tratamento com inibidores da PARP, que recorreram mais de 6 meses após a última linha de quimioterapia com platina. As doentes deveriam ter doença passível de cirurgia de citorredução secundária. As doentes foram submetidas a biópsia do tumor no início do estudo tendo, após a mesma, iniciado tratamento neoadjuvante com olaparib 300mg pos bid durante 6 ± 2 semanas. Após cirurgia de citorredução secundária as doentes foram randomizadas 1:1 para 6 ciclos de quimioterapia com platina seguida de olaparib se manutenção (braço A) vs olaparib apenas, ciclos de 28 dias (braço B). O *endpoint* de eficácia clínica primário foi a sobrevivência livre de progressão, com a sobrevivência global como *endpoint* secundário.

44 doentes foram incluídas. 36 doentes foram randomizadas, 19 para o braço A e 17 para o braço B. 2 doentes abandonaram o estudo e 6 foram alocadas ao braço após progressão de doença durante a neoadjuvância com olaparib. A mediana de *follow-up* foi de 3.96 (2.23-5.29) anos. A idade mediana foi de 59 (53-66) anos e 31% apresentavam mutação germinativa BRCA1/2. A mediana de duração de neoadjuvância foi de 40 (34-48) dias. Das 36 doentes submetidas a cirurgia de citorredução secundária, 31 (86%), não apresentavam doença residual visível. A mediana de ciclos de terapêutica adjuvante foi semelhante nos 2 braços (21.5 ciclos no braço A e 18 ciclos no braço B, $p=0.60$). A mediana de tempo em olaparib adjuvante foi 13.8 e 14.7 meses no braço A e B respetivamente. As taxas de sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global aos 3 anos foi semelhante: 84% 69.3% - 100%) e 75.1% (56.6%-99.7%) para o braço A e o braço B respetivamente (HR: 0.90 (0.28, 2.83)). Não houve diferenças na sobrevivência livre de doença e sobrevivência global nos 2 braços ($p=0.85$). As doentes sem doença residual visível apresentaram melhor sobrevivência global (HR=0.23, $p=0.0097$). Não houve efeitos adversos G >3 durante o período da neoadjuvância, tendo sido reportado em 16% e 4% das doentes dos braços A e B, respetivamente, nos 6 primeiros meses de adjuvância.

Em conclusão, o tratamento neoadjuvante com olaparib seguido de cirurgia de citorredução é seguro e exequível em doentes com carcinoma seroso de alto grau do ovário platino sensível. Em doentes com doença ressecável em cirurgia de citorredução secundária, o tratamento adjuvante com olaparib em monoterapia foi tão eficaz e menos tóxico em comparação com a quimioterapia seguida de olaparib, sugerindo o papel de uma abordagem terapêutica sem quimioterapia nesta população selecionada.

“A phase II study of fulvestrant and abemaciclib in hormone receptor positive advanced or recurrent endometrial cancer.”⁴

Trata-se de um estudo da iniciativa do investigador de fase II, com um braço único em doentes com carcinoma do endométrio avançado ou recorrente. Foram incluídas doentes com idade superior a 18 anos, expressão de recetores de estrogénios e progesterona $\geq$ a 1% por imunohistoquímica, doença mensurável, tratamento prévio com quimioterapia (não superior a 2 linhas), e tratamento prévio com hormonoterapia não superior a 1 linha. Foram incluídas todas as histologias exceto carcinossarcoma. Histologias mistas requeriam componente endometrióide $\geq$ 95%. As doentes foram tratadas com fulvestrant 500mg intramuscular, com dose de carga às 2 semanas do 1º ciclo, e abemaciclib 150mg per os até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. O endpoint primário foi a taxa de resposta global.

Foram incluídas 27 doentes, das quais 25 foram elegíveis para análise. 24 doentes (89%) tinham tumores de histologia endometrióide. 9 doentes (33%) tinham sido tratadas previamente com hormonoterapia e 26 doentes (96%) foram tratadas anteriormente com 1 ou mais linhas de quimioterapia. 11 doentes obtiveram resposta parcial, resultando numa resposta global de 44% (90% CI, 27.0% - 62.1%). No grupo de doentes que obtiveram resposta, a mediana de duração da mesma foi de 15.6 meses (90% CI, 7.2 - não estimável). Todas as respostas ocorreram em tumores com histologia endometrióide G1 ou G2. 10 das 11 respostas verificaram-se em tumores copy

number low/no specific molecular profile, tendo sido verificada resposta em 1 tumor com instabilidade de microssatélites. A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 9 meses (90% CI 1.8 - 20.4) e a mediana de sobrevivência global foi de 37.8 meses (90% CI 16.3 - não estimável). Os efeitos adversos $\geq$ 3 mais comuns foram a neutropenia (22%) e a anemia (19%).

Em conclusão, a combinação de fulvestrant e abemaciclib mostrou atividade promissora com durabilidade de resposta em doentes com carcinoma do endométrio avançado ou recorrente.

Referências

1. Don S. Dizon et al., Final results of BrUOG 354: A randomized phase II trial of nivolumab alone or in combination with ipilimumab for people with ovarian and other extra-renal clear cell carcinomas.. JCO 42, LBA5500-LBA5500(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA5500
2. Anuja Jhingran, Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiation (CRT) in patients with high-risk early-stage cervical carcinoma following radical hysterectomy: Results of NRG oncology/RTOG 0724/GOG-0724.. JCO 42, 5504-5504(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5504
3. Stephanie Lheureux et al., Phase II randomized multi-centre study of neoadjuvant olaparib in patients with platinum sensitive relapsed high grade serous ovarian cancer: The NEO trial.. JCO 42, 5506-5506(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5506
4. Angela Green et al., A phase II study of fulvestrant and abemaciclib in hormone receptor positive advanced or recurrent endometrial cancer.. JCO 42, 5511-5511(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5511