

Highlights from the 2025 ASCO annual meeting: gynecologic cancer

Ana J. Arede

Unidade Local de Saúde da Região de Leiria, Leiria, Portugal



TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in Advanced Ovarian Cancer (ENGOT-ov33/AGO-OVAR OP7)

O TRUST foi um ensaio randomizado que comparou a melhor estratégia de tratamento cirúrgico em mulheres com carcinoma epitelial do ovário avançado (IIIB-IVB) recentemente diagnosticado, desde que a doença fosse considerada ressecável. Quase 800 mulheres elegíveis foram randomizadas numa proporção de 1:1 para cirurgia primária de citorredução (PCS) versus cirurgia de citorredução de intervalo (ICS), tendo cerca de 100 sido excluídas, a maioria por não ter sido confirmado histologicamente o carcinoma epitelial do ovário.

Este ensaio global e multicêntrico destacou-se pela qualidade das cirurgias realizadas, uma vez que apenas centros acreditados, com elevado volume de doentes e experiência, puderam participar nas intervenções. A qualidade da cirurgia foi uma das principais limitações apontadas em estudos prévios (evidenciada pela baixa percentagem de ressecções completas), sendo este um dos fatores mais importantes para a interpretação dos resultados¹⁻⁴. No TRUST, o esforço cirúrgico foi notável, tanto no tempo mediano de duração das cirurgias (aproximadamente 5 horas, menor para a cirurgia de intervalo), como nas elevadas taxas de ressecções completas – cerca de 70% para a PCS e 85% para a ICS.

Relativamente ao endpoint primário do estudo, a sobrevivência global (OS), não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as duas

abordagens cirúrgicas (54,3 vs 48,3 meses; HR = 0,89 [IC 95%, 0,74-1,08], p = 0,24). Já em relação à sobrevivência livre de progressão (PFS), verificou-se uma diferença estatisticamente significativa a favor da PCS (22,1 vs 19,7 meses; HR = 0,80 [IC 95%, 0,66-0,96]; p = 0,018).

Na análise exploratória dos dois maiores subgrupos (estádio III e doentes com ressecção completa), observou-se, em ambos, um maior benefício a favor da cirurgia primária, tanto em termos de PFS como de OS, com uma diferença estimada na OS mediana de aproximadamente dez meses nos estádios III e de cerca de um ano nas doentes com ressecção completa.

As taxas de morbilidade perioperatória foram superiores para a PCS, com mais complicações a curto prazo e maior número de doentes a necessitar de estoma (18,1% vs 11,9%), embora sem diferenças relevantes na qualidade de vida (QoL) a curto prazo ou na mortalidade perioperatória.

As principais conclusões a retirar desde ensaio são 1) a qualidade da cirurgia deve ser uma prioridade para a obtenção de melhores resultados; 2) na doença ressecável não existe benefício de sobrevida em realizar cirurgia primária, tendo sido este um endpoint bastante apropriado tendo em conta a maior morbilidade perioperatória verificada, como é o caso dos estomas; 3) apesar disso, e tendo em conta que a QoL parece não ser afetada, existem subgrupos que poderão continuar a beneficiar da cirurgia primária, como é o caso dos estádios III ou doença de baixo volume em que seja muito previsível a realização de ressecção completa.

Correspondence:

Ana J. Arede

E-mail: anajuliaarede@gmail.com

Date of reception: 18-07-2025

Date of acceptance: 25-09-2025

DOI: 10.24875/RPO.25000010

Available online: 28-11-2025

Rev. Port. Oncol. 2025;8(4):124-128

www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © Sociedade Portuguesa de Oncologia. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

O conhecimento dos dados de morbidade e QoL a médio-longo prazo assim como a evolução de determinados subgrupos (como nas doentes mutadas ou com défice de proteínas de recombinação homóloga) poderão ajudar a solidificar as conclusões deste ensaio.

1. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53. doi:10.1056/NEJMoa0908806
2. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchen H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-57. doi:10.1016/S0140-6736(14)62223-6
3. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Yokota H, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. 2020;130:114-25. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.020
4. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1657-64. doi:10.1136/ijgc-2020-001640

FIRST/ENGOT-OV44: a phase 3 clinical trial of dostarlimab (dost) and niraparib (nira) in first-line (1L) advanced ovarian cancer (aOC).

O estudo FIRST foi desenhado com base em dados pré-clínicos que sugeriram uma maior eficácia dos inibidores de checkpoint imunitário quando combinados com quimioterapia (QT)¹, bevacizumab² ou inibidores de PARP (iPARP)³⁻⁴.

Este ensaio randomizado de fase III, multicêntrico e duplamente cego, avaliou a eficácia da adição de um inibidor de PD-1 (dostarlimab) ao tratamento padrão com QT em primeira linha, seguido de manutenção com niraparib, com ou sem bevacizumab.

Os resultados obtidos com imunoterapia em primeira linha têm sido insatisfatórios ou inconclusivos, neste último caso devido ao facto de, no braço experimental, terem sido adicionados simultaneamente imunoterapia

e iPARP (sem que este último fosse incluído no braço de controlo), tornando difícil interpretar os ganhos observados na PFS⁵⁻⁷.

O estudo FIRST incluiu mulheres com carcinoma epitelial do ovário de alto grau, não mucinoso e de alto risco (estádio IV ou III com elevada carga tumoral). O desenho inicial do estudo incluía três braços; contudo, após a aprovação do niraparib em primeira linha, foi efetuada uma emenda ao protocolo, removendo-se o braço 1. As doentes passaram então a ser randomizadas na proporção 1:2 para tratamento padrão com placebo (braço 2) versus dostarlimab (braço 3), seguido de um período de manutenção até três anos com niraparib + placebo (braço 2) versus niraparib + dostarlimab (braço 3). Assim, o desenho do estudo assegurou um braço de controlo compatível com o tratamento padrão atual, ou seja, com adição de iPARP em manutenção.

O endpoint primário foi a PFS, avaliada pelo investigador (RECIST v1.1), com análise estatística definida de forma hierárquica.

Foram incluídas 1.162 doentes no estudo. Mais de um terço encontrava-se em estágio IV, cerca de dois terços tinham cirurgia de intervalo programada ou eram consideradas irresssecáveis, e aproximadamente 70% das doentes submetidas a cirurgia primária apresentaram doença residual. Estas características foram equilibradas entre os dois braços, refletindo uma população representativa com doença de alto risco.

O endpoint primário do ensaio, a PFS, foi positivo; no entanto, a diferença na mediana foi inferior a um mês (19,19 versus 20,63 meses), traduzindo-se num benefício clinicamente muito modesto (HR = 0,85; IC 95%, 0,73-0,99; p = 0,0351).

A avaliação da OS (com 57% de maturidade à data do cut-off) revelou uma diferença não significativa (HR = 1,01; IC 95%, 0,86-1,19; p = 0,9060).

Na análise de subgrupos, não foi identificada nenhuma categoria em que o dostarlimab apresentasse maior benefício, incluindo na população PD-L1 positiva.

Quanto aos eventos adversos relacionados com o tratamento, as taxas foram semelhantes entre os dois braços, embora tenha sido observada uma percentagem ligeiramente superior de descontinuações terapêuticas no braço experimental, bem como, como esperado, maior incidência de eventos imunomediados. Apesar disso, não se registaram diferenças clinicamente relevantes nos PROs (Patient-Reported Outcomes), com preservação da QoL e da funcionalidade ao longo do tratamento.

Em suma, os resultados deste estudo reforçam a ausência de benefício em associar imunoterapia à primeira linha de tratamento do carcinoma epitelial do ovário, dado o ganho em PFS inferior a um mês, não justificando o aumento de toxicidades – sobretudo imunomediadas – nem o acréscimo de custos financeiros.

1. Hato SV, Khong A, de Vries IJ, Lesterhuis WJ. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res.* 2014;20(11):2831-7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-3141
2. Shrimali RK, Yu Z, Theoret MR, Chinnasamy D, Restifo NP, Rosenberg SA. Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer. *Cancer Res.* 2010;70(15):6171-80. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-0153
3. Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. *Clin Cancer Res.* 2017;23(14):3711-20. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3215
4. Huang J, Wang L, Cong Z, et al. The PARP1 inhibitor BMN 673 exhibits immunoregulatory effects in a Brca1(-/-) murine model of ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;463(4):551-6. doi:10.1016/j.bbrc.2015.05.083
5. Monk BJ, Oaknin A, O'Malley DM, et al. LBA30 ATHENA-COMBO, a phase III, randomized trial comparing rucaparib (RUCA) + nivolumab (NIVO) combination therapy vs RUCA monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2024;35:S1223-4. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2269
6. Harter P, Wimberger P, Okamoto A, et al. Durvalumab plus paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab followed by durvalumab, bevacizumab plus olaparib maintenance among patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer without a tumor BRCA1/BRCA2 mutation: updated results from DUO-O/ENGOT-OV46/GOG-3025 trial. *Gynecol Oncol.* 2024;190:S65-6. doi:10.1016/j.ygyno.2024.07.096
7. Fujiwara K, Vergote IB, Sehouli J, et al. ENGOT-ov43/KEYLYNK-001: A phase III trial of pembrolizumab plus chemotherapy with olaparib maintenance for first-line treatment of BRCA-nonmutated advanced epithelial ovarian

cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:ix89. doi:10.1093/annonc/mdz426.039

ROSELLA: a phase 3 study of relacorilant in combination with nab-paclitaxel versus nab-paclitaxel monotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer (GOG-3073, ENGOT-ov72)

O relacorilant, um fármaco oral com um mecanismo de ação único, é um inibidor seletivo do recetor de glicocorticoides, o qual se expressa frequentemente nos carcinomas do ovário e está envolvido em mecanismos de carcinogénese, associando-se a pior prognóstico¹⁻². Ao inibir este recetor, o relacorilant potencia os efeitos terapêuticos da quimioterapia³.

O ROSELLA foi um ensaio aberto e randomizado que incluiu doentes com carcinoma epitelial do ovário previamente tratadas com 1 a 3 linhas de tratamento (incluindo bevacizumab) e com doença resistente à platina. Foram excluídas as doentes sem qualquer resposta prévia à platina ou com progressão em menos de 1 mês após o último tratamento.

O recrutamento decorreu num curto período de 15 meses, tendo sido randomizadas 381 doentes numa proporção de 1:1 para nab-paclitaxel isolado versus relacorilant + nab-paclitaxel. O relacorilant foi administrado na dose de 150 mg nos 3 dias peri-tratamento da infusão de nab-paclitaxel. O nab-paclitaxel foi administrado semanalmente durante 3 semanas em ciclos de 28 dias.

O estudo teve dois coendpoints primários: PFS avaliada por um comité independente de revisão central (BICR) e OS. A taxa de resposta objetiva (ORR) e a segurança foram avaliadas como endpoints secundários.

Num estudo com uma população de alto risco (> 80% das doentes tinham recebido pelo menos duas linhas de tratamento e > 60% tinham sido tratadas previamente com iPARP), observou-se um benefício estatisticamente significativo na PFS-BICR a favor da combinação experimental, com redução do risco de progressão em 30% (HR 0,70 [IC 95%, 0,54-0,91]; p = 0,0076). À data do cut-off, a OS (com 50% de maturidade) revelou uma diferença clinicamente relevante, com HR de 0,69 e uma diferença absoluta aos 6 meses de 11%.

Na análise de subgrupos, o benefício do relacorilant foi consistente em todas as categorias, com maior magnitude em alguns subgrupos de alto risco, como nas doentes previamente tratadas com iPARP, com resistência primária à platina e com doença de maior volume tumoral.

Em relação aos endpoints secundários, não se verificou diferença estatisticamente significativa na ORR (36,9% vs. 30,1%; $p = 0,17$). No entanto, observou-se uma menor percentagem de doentes a desenvolver ascite e a necessitar de paracentese no braço experimental. O relacorilant, ao aumentar o potencial da quimioterapia, também levou a um aumento dos seus principais eventos adversos, nomeadamente hematológicos e fadiga. Ainda assim, após ajuste para o tempo de exposição ao tratamento (30% superior no braço com relacorilant), a incidência de neutropenia e anemia foi praticamente comparável entre os dois braços.

Com base nos resultados deste ensaio, que ainda aguarda os dados finais de OS, surge a possibilidade de um novo standard of care na doença platino-resistente, que pode ser administrado independentemente da expressão de biomarcadores – ainda que esta combinação dependa da utilização de quimioterapia e das toxicidades associadas.

1. Greenstein AE, Hunt HJ. Glucocorticoid receptor antagonism promotes apoptosis in solid tumor cells. *Oncotarget*. 2021;12(13):1243-1255. doi:10.18632/oncotarget.27989
2. Veneris JT, Darcy KM, Mhawech-Fauceglia P, et al. High glucocorticoid receptor expression predicts short progression-free survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):153-160. doi:10.1016/j.ygyno.2017.04.012
3. Munster PN, Greenstein AE, Fleming GF, et al. Overcoming Taxane Resistance: Preclinical and Phase 1 Studies of Relacorilant, a Selective Glucocorticoid Receptor Modulator, with Nab-Paclitaxel in Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2022;28(15):3214-3224. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-4363

KEYNOTE-A18 / ENGOT-cx11 / GOG-3047: pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk, locally advanced cervical cancer – final analysis of a phase 3 randomized, double-blind study

O tratamento standard do carcinoma do colo do útero localmente avançado tem sido, desde 1999, a quimiorradioterapia radical (QRT), seguida ou não de braquiterapia. Desde então, apenas a radioterapia (RT) sofreu alguma evolução, com a introdução de técnicas mais modernas (IMRT e VMAT), que reduziram substancialmente a toxicidade locorregional e melhoraram o controlo local da doença¹⁻³. Mais recentemente, a

quimioterapia (QT) de indução, seguida do tratamento standard, surgiu como uma nova possibilidade terapêutica por demonstrar um benefício na sobrevivência global (OS). No entanto, o ensaio INTERLACE foi alvo de algumas críticas, nomeadamente por utilizar predominantemente técnicas de RT convencionais (menos eficazes) e por apresentar um tempo de recrutamento muito prolongado⁴.

O Keynote-A18 foi um ensaio randomizado e duplamente cego que incluiu 1060 doentes provenientes de 30 países, com carcinoma cervical de alto risco (estádio IB2-IIIB com doença ganglionar, ou III-IVA independentemente do envolvimento ganglionar, segundo a versão de 2014 do sistema de estadiamento FIGO), naïve de tratamento e com doença mensurável. As doentes foram randomizadas na proporção 1:1 para tratamento standard versus tratamento standard + pembrolizumab (200 mg a cada 3 semanas, durante 5 ciclos), seguido de 15 ciclos de pembrolizumab de manutenção (400 mg a cada 6 semanas).

O ensaio teve dois endpoints primários, avaliados de forma hierárquica: a PFS (sobrevivência livre de progressão), avaliada pelo investigador ou por confirmação histológica, e a OS. Os endpoints secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR), a qualidade de vida (QoL) e a segurança.

O estudo previa duas análises interinas, pelo que os dados de PFS e OS já haviam sido apresentados em 2023 e 2024, respetivamente. Nesses momentos, a PFS mostrou-se estatisticamente significativa, com uma redução de 30% no risco de progressão (HR 0,70), assim como a OS, com uma redução de 33% no risco de mortalidade (HR 0,67).

A análise final, apresentada na ASCO 2025, confirmou os resultados preliminares, com uma diferença absoluta na PFS de quase 10% aos 3 anos (HR 0,72 [IC 95%, 0,59-0,87]) e na OS de aproximadamente 7% (HR 0,73 [IC 95%, 0,57-0,95]). A ligeira diferença observada na OS em relação à última análise interina foi justificada pelos autores pela elevada percentagem de doentes censuradas nesta fase e por uma maior proporção de doentes submetidas a imunoterapia subsequente no braço de controlo.

De acordo com os resultados prévios, o benefício foi consistente em todos os subgrupos, com a possível exceção das doentes com mais de 65 anos (devido ao baixo número de eventos observados).

O perfil de segurança da QRT combinada com pembrolizumab mostrou-se maneável e consistente com o esperado para cada terapêutica individualmente. A percentagem de eventos adversos de grau ≥ 3 e as

taxas de descontinuação foram muito semelhantes entre os dois grupos.

No Keynote-A18, quase 90% das doentes realizaram RT com as técnicas mais recentes, sendo de destacar a presença de doença ganglionar em aproximadamente 85% das participantes.

A qualidade metodológica deste ensaio foi amplamente reconhecida, uma vez que foi conduzido em plena pandemia, com a participação de múltiplos centros e países, mantendo o cumprimento rigoroso do calendário terapêutico definido no protocolo e um período de recrutamento de apenas dois anos.

Após mais 12 meses de follow-up, esta análise descritiva confirma, por fim, a melhoria clínica e estatisticamente significativa associada à adição do pembrolizumab em fases mais precoces da doença, quando considerada de alto risco. Tendo em conta o contexto atual das novas técnicas de RT, este regime terapêutico deverá provavelmente constituir o novo standard of care para doentes com carcinoma do colo do útero localmente avançado, de alto risco, que sejam candidatas a imunoterapia.

1. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and

radiotherapy. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1198-1200. doi:10.1056/NEJM199904153401509

2. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5802-5812. doi:10.1200/JCO.2008.16.4368
3. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):538-547. doi:10.1016/S1470-2045(20)30753-1
4. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2024;404(10462):1525-1535. doi:10.1016/S0140-6736(24)01438-7