



## Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024  
Sistema Nervoso Central

### Autores:

 Filipa Ferreira Pereira<sup>1</sup>, Catarina Fernandes<sup>2</sup>,  
Cláudia Cairo<sup>3</sup>

### Afiliação:

1. Oncologia Médica - ULS de Braga
2. Oncologia Médica – ULS de São João
3. Diretora do Serviço de Oncologia Médica – ULS de Braga

### ORCID:

Filipa Ferreira Pereira - 0000-0001-6529-8635

### Autor para correspondência:

Filipa Ferreira Pereira  
ULS de Braga  
Lugar das Sete Fontes  
4710-243 Braga, Portugal  
filipa.mfp@gmail.com

Recebido/Received: 2024-09-03

Aceite/Accepted: 2024-09-27

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.

## Sistema Nervoso Central

### Best of ASCO 2024

No *Best of ASCO* deste ano, foram selecionados 4 trabalhos a nível do Sistema Nervoso Central (SNC) com os seguintes temas: *umbrella trial* no glioblastoma (GBM), com tratamentos alvo em primeira linha; tratamento com *tumor treating fields* (TTFields) no tratamento quer do GBM (TIGER study) quer nas metástases cerebrais de carcinoma do pulmão não pequenas células (CPNPC) (METIS trial) e um estudo de mutações nas síndromes hereditárias nos tumores do SNC.

### 1. N2M2/NOA-20: Phase I/IIa umbrella trial of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter hypermethylation, apresentado por Wolfgang Wick.

Como já estudado previamente, o GBM sem hipermetilação do promotor MGMT apresentam pouco benefício com tratamento com temozolomida. No entanto, ensaios prévios falharam a tentar substituir a temozolomida por tratamentos alvo, em populações não selecionadas molecularmente. Sabe-se ainda que há mais de 60% de hipóteses de detetar um alvo terapêutico potencialmente abordável. Estudos prévios mostraram que doentes com MGMT não metilado apresentam potencial benefício com tratamentos alvo.

O N2M2/NOA-20 foi um *umbrella trial*, fase I/IIa, que tentou avaliar a segurança, viabilidade e eficácia preliminar de agentes alvo em associação a radioterapia standard a iniciar 42 dias após a cirurgia. O *endpoint* primário do ensaio fase I foi a determinação e validação da dose eficaz, enquanto no ensaio fase IIa foi a *progression free survival* (PFS) a 6 meses determinada centralmente (valor p para a hipótese nula 0.231). Os critérios de inclusão deste estudo foram: diagnóstico recente de GBM, confirmado histologicamente, sem metilação MGMT determinada por um dos métodos aceites (sequência de RNA ou exómica); ressonância magnética *standard* até 72h após cirurgia; tecido fixo em formol, embebido em parafina e tecido fresco congelado; doente elegível para radioterapia 60 Gy em 2 Gy/fração; idade ≥ 18 anos; Karnofsky score ≥ 70%, expectativa de sobrevivência > 6 meses e contraceção eficaz em homens e mulheres. Assim nos doentes com diagnóstico de novo de GBM, IDH *wildtype*, MGMT não metilado foram pesquisadas mutações específicas e randomizados para 2 grupos de estudo de acordo com a presença ou não de alterações alvo. Dos 301 doentes elegíveis, 141 não apresentavam as alterações pesquisadas e foram randomizados para asinercept (N=33), atezolizumab (N=44) ou temozolomida (N=64). A escolha destes

fármacos baseou-se no facto de, no caso do asinerecept, estudos prévios terem mostrado eficácia e tolerância em combinação com uma segunda radioterapia no GBM em progressão; o atezolizumab pelo facto de terapêuticas anti-PD1 mostrarem acção em doentes com GBM com instabilidade microssatélites e a temozolomida por ser atualmente o *standard of care*. Os doentes com alterações alvo específicas foram randomizados para idasanutlina (N=9), se TP53 *wildtype* e amplificação ou sobre-expressão de MDM2; palbociclib (N=50), de acordo com amplificação CDK4/6 ou perda de CDKN2A/B e temsirolimus (N=49), se fosforilação mTOR-Ser 2448. Nenhum doente foi randomizado no braço do alectinib (fusão/mutação ALK) ou vismodegib (ativação SHH) pela ausência das respetivas mutações na população estudada. As características demográficas da população deste estudo encontram-se na **tabela 1**. De realçar que a maioria dos doentes eram homens (63.8%), com mediana de idades de cerca de 60 anos. Mais de 90% dos doentes foi submetida a resseção parcial ou total.

Em relação aos resultados do estudo fase 1, o palbociclib, asinerecept e atezolizumab mostraram ser seguros em associação com radioterapia. Os sub-ensaios com alectinib e vismodegib fecharam pela ausência de doentes randomizados. A idasanutlina fechou antes da determinação da dose ótima, uma vez que a companhia que fornecia o fármaco apenas permitiu a inclusão de 9 doentes. No fase IIa, o único fármaco que mostrou atividade clínica foi o temsirolimus, com uma PFS-6 de 39.1%,  $p=0.0109$  e uma sobrevivência global mediana de 15.4 meses. A toxicidade limitante do fármaco foi de 34.8%, ligeiramente superior à taxa de toxicidade inaceitável pré-definida de 30%. A maioria dos eventos adversos foi grau 3, não havendo especificação sobre estes. Nenhum dos outros fármacos (palbociclib, asinerecept ou atezolizumab) mostrou atividade clínica.

Assim, em conclusão, o N2M2/NOA-20 mostrou que os testes moleculares podem ser integrados nas decisões terapêuticas em 1ª linha de tratamento. O temsirolimus mostrou ati-

vidade clínica em doentes com GBM com via mTOR ativada. O Asinerecept e atezolizumab não mostraram atividade clínica em doentes sem alvos moleculares, assim como o palbociclib não mostrou atividade em doente selecionados molecularmente. Como limitação principal do estudo há a realçar a seleção de fármacos que podia ser mais extensa, para permitir inclusão de inibidores BRAF ou NTRK. São necessários ensaios fase III randomizados para avaliar o papel do temsirolimus no tratamento do GBM.

Foram apresentados dois trabalhos usando TTFields, na doença metastizada cerebral de primário pulmonar e no GBM. O TTFields é um tratamento local que transmite campos elétricos através de um dispositivo, que quebram a divisão das células cancerígenas. É um tratamento aprovado no GBM e no mesotelioma pleural.

## 2. Topline Results from METIS (EF-25), an International, Multicenter Phase III Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Tumor Treating Fields (TTFields) Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Brain Metastases, apresentado por Minesh P. Mehta.

Mais de metade dos doentes com carcinoma do pulmão não pequenas células (CPNPC) desenvolvem metástases cerebrais síncronas ou metácrônicas. O prognóstico destes doentes é pior se ausência de mutações alvo. O tratamento preferido das metástases cerebrais é a radiocirurgia estereotáxica, no entanto a sua eficácia é limitada nas falências intracranianas frequentes. A radioterapia holocraneana pode reduzir as falências intracranianas, mas à custa de impacto cognitivo. Assim, seria primordial terapêuticas com impacto nas recidivas intracranianas com limitado declínio cognitivo. Este ensaio tentou

**Tabela 1. Características demográficas dos doentes incluídos no estudo N2M2/NOA-20.**

	<b>Todos os doentes</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
Sexo, N (%)			
Masculino	192 (63.8)	192 (100)	0
Feminino	109 (36.2)	0	109 (100)
Idade contínua	58.9	59.0	58.8
Idade categórica (anos), N (%)			
18-44	21 (7.0)	12 (6.3)	9 (8.3)
45-64	193 (64.1)	128 (66.7)	65 (59.6)
≥ 65	87 (28.9)	52 (27.1)	35 (32.1)
Grupo étnico, N (%)			
Caucasiano	296 (98.3)	188 (97.9)	108 (99.1)
Oriental	5 (1.7)	4 (2.1)	1 (0.9)
Tipo de resseção, N (%)			
Biópsia	3 (1.0)	3 (1.56)	0
Resseção parcial	105 (34.9)	62 (32.3)	43 (39.4)
Resseção completa	186 (61.8)	123 (64.1)	63 (57.8)
Missing	7 (2.33)	4 (2.08)	3 (2.75)
Subclassificação de GBM de acordo com assinaturas de metilação, N(%)			
Mesenquimatoso	82 (27.2)	52 (27.1)	30 (27.5)
RTK I	71 (23.6)	52 (27.1)	19 (17.4)
RTK II	103 (34.2)	62 (32.3)	41 (37.6)
Outro	21 (7.0)	14 (7.29)	7 (6.42)
Missing	24 (8.0)	12 (6.25)	12 (11.0)

avaliar o impacto do tratamento com tumor treating fields nas metástases cerebrais de doentes com CPNPC. Neste ensaio foram incluídos doentes com diagnóstico recente de metástases cerebrais com CPNPC, com 1 lesão cerebral inoperável ou entre 2-10 supra/infratentoriais adequadas para radio-cirurgia, com índice de Karnofsky  $\geq 70$  e elegíveis para tratamento sistémico. Foram excluídos os doentes com mutações-alvo conhecidas, que realizaram RT holocraniana prévia ou com metástases recorrentes ou disseminação leptomeningea.

O *endpoint* primário foi o tempo até à primeira progressão intracraniana (tempo desde a data da primeira radiocirurgia até à primeira progressão intracraniana ou morte neurológica). Os doentes realizavam uma ressonância magnética cerebral antes da randomização, no planeamento da radiocirurgia e posteriormente a cada 8 semanas. Os *endpoints* secundários foram a sobrevivência global, a segurança, a qualidade de vida (EORTC QLQ-C30), a falência neurocognitiva e taxa de resposta radiológica.

As características demográficas estão descritas na **tabela 2**.

De realçar que a mediana de tempo desde o diagnóstico inicial de CPNPC foi de 1.8 meses (0.2-55.7 meses). A mediana de duração de tratamento de TTFIELDS foi de 16 semanas.

O ensaio foi positivo, com melhoria do tempo até primeira progressão intracraniana; 21.9 vs 11.3 meses,  $p=0.0158$ , com HR 0.67 (0.48-0.93).

O estudo não mostrou impacto na sobrevivência global (11.3 *versus* 10.6 meses,  $p=0.7796$ ). Em relação aos eventos adversos, este foi um tratamento bem tolerado, com a maioria dos eventos relacionados com o TTFIELDS sendo irritação cutânea, prurido e dermatite. Apenas 17% dos eventos adversos levou a necessidade de descontinuação do tratamento. Os doentes mostraram ainda melhoria da qualidade de vida em quase todas as escalas, exceto a função social. As escalas de saúde geral, função física e fadiga tiveram um benefício estatisticamente significativo.

Em conclusão, o METIS trial foi um ensaio positivo, com prolongamento significativo do tempo até primeira progressão e melhoria da sobrevivência sem deterioração cognitiva. Assim, este pode ser considerado como tratamento adjuvante à radiocirurgia em doentes com CPNPC com metastização cerebral, sem mutações-alvo.

### 3. Tumor treating fields (TTFIELDS) therapy in patients with glioblastoma: Long-term survival results from TTFIELDS in Germany in routine clinical care (TIGER) study.

O TIGER study foi um estudo prospetivo, não intervencional, multicêntrico (81 centros na Alemanha), que incluiu doentes entre agosto de 2017 e novembro de 2019. Os *endpoints* foram a sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão e a segurança em doentes que iniciaram tratamento com TTFIELDS. Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos, com GBM WHO Grau 4 confirmado histologicamente, dentro dos primeiros 3 ciclos de quimioterapia de manutenção de 1ª linha, com indicação clínica para tratamento com TTFIELDS, após assinatura de consentimento informado. Doentes com gravidez atual ou planeada, com doença neurológica significativa, outros dispositivos médicos implantados ativos, alergia ao hidrogel condutor ou com defeitos de crânio, foram excluídos.

Dos 710 doentes que aceitaram participar no estudo, 583 (82%) optaram por tratamento com TTFIELDS e 429 receberam efetivamente o tratamento. Na **tabela 3** estão discriminadas as características demográficas da população tratada.

A mediana de duração de follow-up foi de 56.2 meses. A sobrevivência global mediana foi de 19.6 meses (Intervalo de confiança 95%, 17.9-22.4); com sobrevivência global a 1 ano de 79.2%, a 2 anos de 42.4%, a 3 anos de 31.5% e a 4 anos de

Tabela 2. Características demográficas dos doentes incluídos no METIS trial.

	TTFIELDS + BSC (N=149)	BSC (N=149)	Total (N=298)
Idade mediana, anos	63.0 (37-84)	64.0 (39-78)	63.5 (37-84)
Sexo, N (%)			
- feminino	61 (40.9)	51 (34.2)	112 (37.6)
KPS, N (%)			
- 90 -100	18 (12.1)	13 (8.7)	31 (10.4)
- 80	53 (35.6)	62 (41.6)	115 (38.6)
- 70	78 (52.3)	74 (49.7)	152 (51.0)
Patologia, N (%)			
- Adenocarcinoma	112 (75.2)	117 (78.5)	229 (76.8)
- Epidermóide	23 (15.4)	23 (15.4)	47 (15.8)
- Outros	14 (9.4)	9 (6.1)	23 (7.7)
Tratamento sistémico prévio, N (%)			
- Não	77 (51.7)	75 (50.3)	152 (51.0)
- Desconhecido	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Tratamento loco-regional prévio, N (%)			
- Não	102 (68.5)	99 (66.4)	201 (67.4)
- Desconhecido	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Número de metástases cerebrais			
- 1-4	115 (77.2)	118 (79.2)	233 (78.2)
- 5-10	34 (22.8)	31 (20.8)	65 (21.8)

BSC – best supportive care, KPS – Karnofsky score, TTFIELDS – Tumor treating fields.

27.7%. A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 10.2 meses (Intervalo de confiança 95%, 9.4-11.4). As taxas de sobrevivência livre de progressão a 1, 2 3 e 4 anos foram respetivamente 42.0%, 23.2%, 19.9% e 17.6%.

A mediana de exposição ao tratamento foi de 5.9 meses (0.1-64.3) com temozolomida; 3.7 meses (0-28.4) com lomustina e 5.7 meses (0-43.4) com TTFields.

Os eventos adversos foram observados em 77% dos doentes, com apenas 0.7% sendo atribuíveis ao tratamento com TTFields.

Assim, o TIGER study foi o maior estudo prospetivo na prática clínica de rotina no glioblastoma com diagnóstico recente, mostrando um perfil de segurança positivo e resultados de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão consistentes com estudos prévios. O tratamento com TTFields demonstra taxas de sobrevivência a longo prazo promissoras em doentes com glioblastoma.

Tabela 3. Características demográficas dos doentes incluídos no estudo TIGER.	
Características demográficas	População tratada (N 429)
Idade (mediana)	58 (19-82)
Sexo, N (%)	
- Masculino	- 275 (64.1)
- Feminino	- 154 (35.9)
KPS, N (%)	
- 70%	- 47 (11)
- 80%	- 73 (17)
- 90%	- 159 (37.1)
- 100%	- 83 (19.3)
Status MGMT, N (%)	
- Metilado	- 199 (46.4)
- Não metilado	- 186 (43.4)
Extensão da resseção, N (%)	
- Biópsia	- 65 (15.2)
- Resseção total	- 226 (52.7)
- Resseção subtotal/parcial	- 134 (31.2)
Status IDH1, N (%)	
- Mutado	- 55 (12.8)
- Wild type	- 369 (86)
Status 1p/19q, N (%)	
- Mutado	- 11 (2.6)
- Wild type	- 78 (18.2)
Status da pele, N (%)	
- Normal	- 364 (84.8)
- Alterada	- 18 (4.2)
Tempo desde o diagnóstico até à inclusão no estudo, mediana-dias	83 (-6 a 582)

#### 4. Distribution and mutational landscape of inherited cancer susceptibility syndromes in central nervous system tumors.

As síndromes de suscetibilidade hereditária para cancro causam aproximadamente 5-10% dos cancros. Os tumores do SNC estão associados a várias dessas síndromes. O estudo de mutações germinativas e somáticas tem melhorado muito desde o aumento do uso de testes de sequenciação genética de nova geração. O reconhecimento dessas síndromes genéticas é importante para o aconselhamento genético apropriado e melhoria dos cuidados.

Este foi um estudo retrospectivo que analisou síndromes de suscetibilidade hereditária em 4828 doentes com tumores do SNC em doentes chineses, incluindo idade, tipo de neoplasia, sexo, mutações somáticas e germinativas de genes relacionados com cancro. Adicionalmente foram analisadas as características moleculares de tumores do SNC com síndromes hereditárias de suscetibilidade hereditária para cancro e seu significado clínico para diagnóstico e tratamento.

Neste estudo foram identificados 258 (5,34%) doentes com síndromes de suscetibilidade hereditária em 4828 doentes com tumores do SNC, com 256 variantes germinativas patogénicas ou provavelmente patogénicas. O gene com a maior frequência de mutações germinativas foi o *TP53* (9.69%), seguido do *MSH2* (9.30%), *NF1* (8.91%) e *BRCA2* (7.75%) Os genes com mutações somáticas mais frequentes foram o *TP53* (42.25%), *TERT* (30.23%), *CDKN2A* (28.68%), *CDKN2B* (27.52%) e *PTEN* (25.58%). O top 5 de síndromes de suscetibilidade hereditária foram a síndrome de Lynch, as síndromes relacionadas com BRCA, Li-Fraumeni, anemia de Fanconi e neurofibromatose tipo 1. Esta análise reclassificou os tumores do SNC “not otherwise specified e 53.88% (N 139) apresentavam potenciais alvos terapêuticos.

Assim, este foi o primeiro estudo a incluir uma coorte em grande escala de doentes com tumores do SNC com síndromes de suscetibilidade hereditária para cancro e a analisar as características clínicas, genómicas e seu significado clínico.

Assim, em relação ao SNC, a ASCO 2024 não trouxe nenhuma novidade que potencialmente possa alterar a prática clínica. No N2M2/NOA-20, apenas o temsirolimus mostrou atividade clínica no GBM com alterações da via mTOR. Uma das críticas a este estudo é que a seleção de fármacos podia ser mais ampla, uma vez que foram excluídos importantes alvos terapêuticos como inibidores BRAF e NTRK. Em relação ao tratamento com Tumor Treating Fields, parece haver um impacto significativo quer no tratamento de metástases cerebrais de CPNPC sem alvos moleculares terapêuticos quer no tratamento do GBM. No entanto, este é um tipo de tratamento cuja aplicabilidade universal parece difícil, quer pelo preço do dispositivo, quer em termos de aceitação pela população, uma vez que o tratamento é feito com a colocação permanente do dispositivo, o que poderá ter um impacto significativo em termos estéticos. No estudo TIGER, à luz da classificação atual, vemos que 12.8% dos doentes não seriam glioblastomas, uma vez que o IDH1 era mutado, bem como 2.6% seriam oligodendrogliomas (1p/19q mutado); o que poderia conferir um melhor prognóstico. Além disso, apenas 89 doentes tinham a pesquisa do 1p/q9q, logo a percentagem de oligodendrogliomas poderia ser maior. O estudo da análise de síndromes de suscetibilidade hereditária em doentes com tumores do SNC é de extrema importância para a caracterização destes tumores, com implicações a nível do tratamento e seguimento. Era importante um estudo deste género na população europeia.