

REVISTA PORTUGUESA DE

Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS:

- **Guidelines**
Recomendações Nacionais do Grupo de Estudos do Cancro Associado a Trombose para o Tratamento e Profilaxia do Tromboembolismo Venoso no Doente Oncológico
- **Artigos de Revisão Narrativa**
Best of ASCO 2024

Resumo das Características do Medicamento. Nome do Medicamento: Bridic 125 mg, comprimidos. **Composição Qualitativa e Quantitativa:** Um comprimido contém 125 mg de brivudina. Excipientes com efeito conhecido: lactose mono-hidratada. Cada comprimido contém 37 mg de lactose mono-hidratada. **Forma Farmacêutica:** Comprimido. Comprimidos biselados de faces planas, cor branca ou quase branca. **Informações Clínicas. Indicações terapêuticas:** Tratamento precoce do herpes zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes. **Posologia e modo de administração:** Adultos: um comprimido de Bridic, uma vez por dia, durante sete dias. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, de preferência nas 72 horas seguintes ao aparecimento das primeiras manifestações cutâneas (geralmente o início da erupção) ou 48 horas após o aparecimento das vesículas. Os comprimidos devem ser administrados todos os dias, aproximadamente à mesma hora do dia. Se os sintomas persistirem ou se agravarem após os 7 dias de tratamento, o doente deve ser avisado para consultar o médico. O medicamento está indicado em tratamentos de curta duração. Este tratamento reduz adicionalmente o risco de desenvolvimento de nevralgia pós-herpética em doentes acima dos 50 anos de idade, isto é, com a administração da posologia habitual, referida no parágrafo anterior (1 comprimido de Bridic, uma vez por dia, durante 7 dias). Após o primeiro ciclo de tratamento (7 dias), não deve ser iniciado um segundo ciclo. **Populações especiais:** Idosos (idade igual ou superior a 65 anos): Não é necessário ajustamento posológico em doentes com mais de 65 anos de idade. Doentes com compromisso renal ou hepática: Não se observou alteração significativa na exposição sistémica da brivudina como consequência da insuficiência renal ou hepática, pelo que não é necessário o ajustamento posológico em doentes com insuficiência renal moderada a grave bem como em doentes com insuficiência hepática moderada a grave. **População pediátrica:** Bridic está contra-indicado em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos, uma vez que a segurança e a eficácia neste grupo etário não foram ainda estabelecidas. **Modo de Administração:** Para uso oral. Bridic pode ser tomado com alimentos pois não afeta significativamente a absorção da brivudina. **Contraindicações:** Quimioterapia para cancro com fluoropirimidinas; brivudina é contra-indicada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber ou estão a planear receber (dentro de 4 semanas) quimioterapia antitumoral com medicamentos contendo 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as preparações tópicas, os pró-fármacos (como capecitabina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias ativas ou outras fluoropirimidinas. **Terapia antifúngica com flucitossina:** brivudina está contra-indicada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber terapia antifúngica com flucitossina, porque é um pró-fármaco do 5-fluorouracilo (5-FU). A interação entre a brivudina e fluoropirimidinas (por exemplo, capecitabina, 5-FU, etc.) é potencialmente fatal. **Doentes imunocomprometidos:** brivudina está contra-indicada nos doentes imunocomprometidos tais como doentes que receberam recentemente ou estão a receber quimioterapia antitumoral, ou doentes sujeitos a terapia imunossupressora. **Crianças:** A eficácia e a segurança da brivudina nas crianças não estão estabelecidas, pelo que o seu uso está contra-indicado. **Hipersensibilidade:** a brivudina não deve ser administrada em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Gravidez e lactação:** brivudina está contra-indicada durante a gravidez ou nas mulheres que estão a amamentar. **Interações medicamentosas e outras formas de interação.** Foi descrita uma interação clinicamente significativa (potencialmente fatal) entre a brivudina e fluoropirimidinas (como capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitossina, etc.). Esta interação, que conduz a uma toxicidade aumentada das fluoropirimidinas, é potencialmente fatal. Brivudina, através do seu principal metabolito, bromoviniluracilo (BVU), exerce uma ação inibitória irreversível sobre a dihidropirimidina desidrogenase (DPD), uma enzima que regula o metabolismo de ambos os nucleosídeos naturais (ex: timidina) e dos fármacos derivados da pirimidina (fluoropirimidinas) como a capecitabina ou o 5-fluorouracilo (5-FU). Em consequência da inibição da enzima resulta uma sobreexposição e o aumento de toxicidade de fluoropirimidinas. Em sujeitos saudáveis medicados com a posologia recomendada de brivudina (125 mg uma vez por dia durante 7 dias) existiu uma evidência clínica da ocorrência de uma total recuperação funcional da atividade enzimática da DPD, 18 dias após a última toma. De qualquer forma, a brivudina não deve ser administrada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber ou estão a planear receber (dentro de 4 semanas) quimioterapia antitumoral e com medicamentos contendo 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as suas preparações tópicas (como capecitabina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias ativas ou outras fluoropirimidinas. A brivudina não deve ser administrada, em doentes que receberam recentemente ou estão a receber terapia antifúngica com flucitossina (um pró-fármaco do 5-fluorouracilo). Deve ser observado, no mínimo, um intervalo de 4 semanas entre o final do tratamento com brivudina e o início do tratamento com capecitabina, ou outros fluoropirimidinas incluindo flucitossina. Na eventualidade de administração accidental de brivudina em doentes que receberam recentemente ou estão a receber fluoropirimidinas todos os fármacos devem ser descontinuados e devem ser tomadas medidas efetivas para reduzir a toxicidade das fluoropirimidinas: admissão imediata no hospital e todas as medidas de prevenção de infeções sistémicas e desidratação. Centros especiais de intoxicação (se disponíveis) devem ser contactados o mais rápido possível para encontrar uma ação apropriada contra a toxicidade da fluoropirimidina. Os sinais de toxicidade de fluoropirimidinas incluem náuseas, vómitos, diarreia, e, em casos graves, estomatite, neutropenia e depressão da medula óssea. Medicamentos dopaminérgicos e/ou doença de Parkinson: A experiência pós-comercialização indica uma possível interação da brivudina com medicamentos dopaminérgicos anti parkinsonianos no aparecimento de coreia. Outra informação: Não foi demonstrado qualquer potencial de indução ou de inibição do sistema enzimático hepático P450. A ingestão de alimentos não afetou significativamente a absorção da brivudina. **Fertilidade, gravidez e aleitamento:** A brivudina está contra-indicada durante a gravidez ou nas mulheres que estão a amamentar. Os estudos em animais não evidenciaram efeitos embriotóxicos ou teratogénicos. Só foram observados efeitos tóxicos no feto com doses elevadas. Contudo, a segurança da brivudina na gravidez humana não foi estabelecida. Estudos efetuados em animais mostraram que a brivudina e o seu principal metabolito bromoviniluracilo (BVU) passam para o leite materno. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: Não existem estudos sobre o efeito da brivudina na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes que conduzam veículos, utilizem máquinas ou trabalhem sem um ponto de apoio seguro, devem ter em consideração que, em alguns casos, ocorreram vertigens e sonolência. **Efeitos indesejáveis:** Nos estudos clínicos, a brivudina foi administrada a mais de 3900 doentes. O único potencial efeito adverso mais comum foi a náusea (2,1%). A incidência e o tipo dos potenciais efeitos adversos foram consistentes com os conhecidos com outros agentes nucleosídicos antivirais pertencentes à mesma classe. Os potenciais efeitos adversos da brivudina foram reversíveis e geralmente de intensidade ligeira a moderada. A lista seguinte descreve os potenciais efeitos adversos por órgão - sistema por ordem decrescente de incidência: frequentes (1 - 10%), pouco frequentes (0,1 - 1%), raros (0,01 - 0,1%), desconhecidas. Alterações do sangue e do sistema linfático Pouco frequentes: granulocitopenia, eosinofilia, anemia, linfocitose, monocitose. Raros: trombocitopenia. Doenças do sistema imunitário Pouco frequentes: reações alérgicas / hipersensibilidade (edema periférico e edema de língua, lábio, larínge palpebra e na face, prurido, erupção cutânea, aumento da sudorese, tosse, dispnéia, broncoespasmo) Doenças do metabolismo e da nutrição Pouco frequentes: anorexia. Perturbações do foro psiquiátrico Pouco frequentes: insónia, ansiedade. Raros Alucinação, estado confusional Desconhecidos: Delírio, inquietação, alterações de humor, humor deprimido. Doenças do sistema nervoso Pouco frequentes: cefaleias, tonturas, sonolência, parestesia. Raras Disgeusia, tremor Desconhecidos Síncopa, distúrbio do equilíbrio, hiperatividade psicomotora Afecções do ouvido e do labirinto Raras Dor de ouvidos. Vasculopatias Pouco frequente: Hipertensão. Raros Hipotensão. Desconhecido: Vasculite. Afecções gastrointestinais Frequentes: náuseas. Pouco frequentes: dispepsia, vómitos, dor abdominal, diarreia, flatulência, obstipação. Afecções hepatobiliares Pouco frequentes: fígado gorduro, aumento das enzimas hepáticas. Raros: hepatite, aumento da bilirrubina no sangue. Desconhecido: Insuficiência hepática grave. Afecções cutâneas e dos tecidos subcutâneos Desconhecidos Erupção fixa, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson. Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Raras Dores nos ossos. Perturbações gerais e alterações no local de administração Pouco frequentes: astenia, fadiga. Descrição de reações adversas selecionadas: brivudina pode interagir com agentes quimioterápicos da classe fluoropirimidina. Esta interação que leva a um aumento de toxicidade das fluoropirimidinas, é potencialmente fatal. Os sinais de toxicidade da fluoropirimidinas incluem náusea, vómito, diarreia e, em casos graves estomatite, mucosite, necrose epidérmica tóxica, neutropenia e depressão da medula óssea. Os efeitos hepatotóxicos ocorrem em ambos os ensaios clínicos e experiência pós-comercialização. Os efeitos consistem em hepatite colestática ou citolítica, icterícia colestática, ou elevação das enzimas hepáticas. A maioria das casos de hepatite teve início entre os 3 e os 28 dias após o final do tratamento de 7 dias. Dados pós-comercialização indicam que a prorrogação do tratamento para além do período de 7 dias recomendado aumenta o risco de hepatite. **População pediátrica:** A Brivudina não foi estudada e não está indicado em crianças. Portanto o perfil de segurança na população pediátrica é desconhecida. Notificação de suspeitas de reações adversas: A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pode-se aos profissionais de saúde que notifiem qualquer suspeita de reações adversas através de: Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoavm> (preferencialmente). Ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). E-mail: farmacovigilanca@infarmed.pt. **Sobredosagem:** Até à data não se registaram casos de sobredosagem com brivudina. Em caso de sobredosagem voluntária ou accidental, deve instituir-se um tratamento sintomático e de suporte. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.):** Laboratório Guinta, S.p.A. - Representante Local do Titular da A.I.M.: A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A., Quinta da Fonte, Edifício D, Manuel I, Piso 2, A. Rua dos Malhões nº 1, 2770-071 Paço de Arcos, Portugal, Tel: +351 210 935 500. Informações revistas em Fevereiro de 2021. Medicamento sujeito a receita médica. Escalão B (Regime Geral 69%). Ref: 04/2021



Tratamento precoce do Herpes Zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes¹

1 comprimido por dia, durante 7 dias¹

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:

A brivudina não deve ser administrada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber ou estão a planear receber (dentro de 4 semanas) quimioterapia antitumoral com medicamentos contendo 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as suas preparações tópicas, os pró-fármacos (como capecitabina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias ativas ou outras fluoropirimidinas. A brivudina não deve ser administrada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber a terapia antifúngica (com flucitossina) (um pró-fármaco do 5-fluorouracilo). A interação entre a brivudina e fluoropirimidinas (por exemplo, capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitossina, etc.) é potencialmente fatal. Casos fatais foram reportados após essa interação medicamentosa. Deve haver um período de espera de pelo menos 4 semanas entre o final do tratamento com brivudina e o início das fluoropirimidinas (por exemplo, capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitossina, etc.). No caso de administração accidental de brivudina em doentes que receberam recentemente ou estão a receber fluoropirimidinas, todos os medicamentos devem ser descontinuados e devem ser tomadas medidas eficazes para reduzir a toxicidade dos medicamentos com fluoropirimidina: admissão imediata no hospital e todas as medidas para prevenir a sistémica infeção e desidratação. Centros especiais de intoxicação (se disponíveis) devem ser contactados o mais rápido possível para encontrar uma ação apropriada contra a toxicidade da fluoropirimidinas. A brivudina não deve ser usada se as lesões cutâneas já estiverem completamente desenvolvidas. A brivudina deve ser usada com precaução em doentes com doenças hepáticas crónicas como hepatite. Dados pós-comercialização indicam que estender o tratamento pela duração recomendada de 7 dias aumenta o risco de desenvolvimento de hepatite. Uma vez que a lactose está presente nos excipientes, os doentes com distúrbios hereditários raros de intolerância à lactose, com deficiência de lactase de Lapp ou com síndrome de malabsorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.



A. MENARINI PORTUGAL FARMACÊUTICA, S.A.
Quinta da Fonte, Edifício D, Manuel I, Piso 2A,
Rua dos Malhões nº 1, 2770-071 Paço de Arcos
NIPC: 501 572 570 . Tel.: 210 935 500
E-mail: menporfarma@menarini.pt

A. MENARINI PORTUGAL www.menarini.pt

Índice

Editorial	55
A equipa editorial da Revista Portuguesa de Oncologia	
Conselho editorial	56
Guidelines	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Recomendações Nacionais do Grupo de Estudos do Cancro Associado a Trombose para o Tratamento e Profilaxia do Tromboembolismo Venoso no Doente Oncológico <i>Joana Liz-Pimenta, Ricardo Pinto, Joana Augusto, João Godinho, Mariana Malheiro, Nuno Teixeira Tavares, João Pacheco Pereira, Dialina Brilhante, Sérgio Barroso, Miguel Barbosa</i> 	57
Artigos de revisão narrativa	
Best of ASCO 2024	
■ Biologia e Imunoterapia <i>André Mansinho</i>	70
■ Early Breast Cancer <i>Leonor Matos</i>	74
■ Pulmão Localizado e Mesotelioma <i>Inês Guerreiro</i>	78
■ Cancro do Pulmão Avançado <i>Li Bei</i>	83
■ Tumores Ginecológicos <i>Daniela Azevedo</i>	85
■ Cancro da Mama Metastático <i>Hugo Nunes</i>	88
■ Tumores Esofagogástricos e Hepatobilopancreáticos <i>Ilda Fautino</i>	92
■ Sistema Nervoso Central <i>Filipa Ferreira Pereira, Catarina Fernandes, Cláudia Caeiro</i>	96
■ Ensaio Clínico sobre Cancro da Próstata <i>Chiara Rodrigues</i>	100
■ Survivorship / Palliative Care <i>Ana Raquel Monteiro</i>	102

ISSN 2976-0062

Direção**Presidente:** Prof. Dr. J. L. Passos Coelho, Hospital da Luz Lisboa**Presidente-Eleito:** Dr. Nuno Bonito, IPO de Coimbra**Secretária:** Dra. Cláudia Caeiro, ULS de Braga**Tesoureira:** Dra. Joana Rodrigues, ULS de Coimbra**Vogal:** Dra. Margarida Brito, IPO de Lisboa**Vogal:** Dra. Marta Pinto, ULS Viseu Dão-Lafões**Vogal:** Dra. Sara Alves, IPO do Porto**Assembleia Geral:****Presidente:** Dra. Leonor Ribeiro, ULS Lisboa Norte/ULS de Santa Maria**Vogal:** Dr. Ricardo Veiga, Hospital da Luz Lisboa**Vogal:** Dra. Inês Nobre Góis, ULS de Coimbra**Conselho Fiscal:****Presidente:** Dr. Pedro Madeira, IPO de Coimbra**Vogal:** Dr. Pedro Simões, ULS de Loures-Odivelas**Vogal:** Dr. Renato Cunha, ULSTMAD

N.º Depósito legal 524902/23

Propriedade:

Sociedade Portuguesa de Oncologia – Voimarães Residence,

Rua de S. Teotónio, Lote 3, Loja 1, 3000-377 Coimbra;

Tel.: (+351) 239 702 200; M.: (+351) 969 220 165;

E-mail: direccao@sponcologia.pt; Website: www.sponcologia.pt**Correspondência:**

Editores-Chefes da Revista Portuguesa de Oncologia -

Voimarães Residence, Rua de S. Teotónio, Lote 3, Loja 1,

3000-377 Coimbra, Portugal;

Tel.: (+351) 239 702 200; M.: (+351) 969 220 165;

E-mail: revistaspo@sponcologia.pt**Submissão de artigos:**Consultar o website da SPO: www.sponcologia.pt no menu

REVISTA SPO

Edição, coordenação e produção:

Sociedade Portuguesa de Oncologia – Voimarães Residence,

Rua S. Teotónio, Lote 3, Loja 1, 3000-377 Coimbra, Portugal

Regras editoriais

A **Revista Portuguesa de Oncologia**, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia, é uma publicação científica na área oncológica (clínica e investigação). Publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, imagens em Oncologia, estudos de farmacoeconomia, investigação em serviços de saúde, artigos especiais e cartas ao editor.

Os artigos podem ser redigidos em português ou em inglês.

Todos os artigos que não estejam de acordo com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificação antes de serem apreciados pelo conselho editorial. Aqui você encontrará um resumo das regras editoriais. Por favor, para mais detalhes, consulte a página: <https://www.sponcologia.pt/pt/revista-spo/>

Os artigos devem ser submetidos em formato digital na plataforma presente no site da SPO ou enviados para revistaspo@sponcologia.pt, acompanhados por um formulário devidamente preenchido e assinado.

Os autores podem solicitar o formulário utilizando o mesmo endereço eletrónico ou baixá-lo através do site web <https://www.sponcologia.pt/pt/revista-spo/>.

Para a redação dos artigos os autores devem utilizar o programa Word para Windows (ou compatível), tipo de letra calibri, tamanho 11, texto justificado, avanço da primeira linha de 1,25 cm, espaçamento simples 6 pto (depois), margens das folhas: superior e inferior – 2,5 cm, esquerda e direita – 3 cm. As imagens devem ser enviadas num ficheiro adicional em formato JPEG ou TIFF com resolução de 300 dpi.

Após envio de proposta de alteração do artigo, por parte dos revisores da Revista Portuguesa de Oncologia, os autores devem enviar uma versão revista do artigo, utilizando a função de registo de alterações (*track changes*) do Word (ou compatível) **num prazo de 10 dias**.

Os textos devem ter a seguinte estrutura:

PÁGINA 1

- **Título** em português e em inglês (menos de 130 caracteres com espaços) – deve ser uma descrição breve sobre o conteúdo do artigo.

- **Nome dos autores** pela seguinte ordem: nome próprio, seguido do apelido (máximo dois nomes).

- **Filiação dos Autores**.

- **Instituição, Serviço, Cidade ou País** onde foi desenvolvido o trabalho.

- **Financiamentos e conflitos de interesses**.

- **Nome, morada, telefone e e-mail do autor para correspondência**.

- **Título breve para rodapé**.

PÁGINA 2

- Título.

- Resumo em português e em inglês. Estrutura do resumo: a) Objetivos, b) Métodos, c) Resultados e d) Conclusões. Máximo 842 caracteres (com espaços).

- Palavras-chave em português e em inglês. Máximo de 5 palavras-chave, de acordo com o Index Medicus: «Medical Subject Headings» (MeSH).

PÁGINA 3 E SEQUENTES

Artigos originais e revisões: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução, b) Métodos, c) Resultados, d) Discussão, e) Conclusões e f) Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Casos clínicos: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução, b) Caso clínico, c) Discussão e d) Referências. Máximo 15.000 caracteres (com espaços) e não deve exceder 8 figuras e/ou tabelas.

As legendas das figuras e das tabelas não devem ultrapassar os 98 caracteres (com espaços).

Artigos especiais: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução, b) Métodos, c) Resultados, d) Discussão, e) Conclusões e f) Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Investigação em serviços de saúde: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução, b) Métodos, c) Resultados, d) Discussão, e) Conclusões e f) Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Imagens em oncologia: não devem exceder as 6 figuras. Devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF – 300 dpi. Texto explicativo não deve ultrapassar os 2.500 caracteres (com espaços).

Cartas ao editor: comentário crítico a um artigo publicado na Revista Portuguesa de Oncologia. Máximo 4.000 caracteres (com espaços).

AGRADECIMENTOS

Quando aplicável, todos os trabalhos devem conter uma secção de agradecimentos, antes das referências bibliográficas.

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem ser numeradas pela ordem de aparecimento no texto e assinaladas em superscript.

Editorial

Este ano, mais uma vez, a Sociedade Portuguesa de Oncologia presenteou-nos com uma segunda edição do Best of ASCO, em Portugal, que decorreu nos passados dias 4 e 5 de julho em Coimbra.

Uma reunião, que esperamos, continue a repetir-se anualmente, permitindo a partilha e discussão crítica entre especialistas, nas várias áreas de patologia oncológica, sobre as novidades científicas apresentadas na ASCO do ano corrente.

Para que esta reunião possa ser partilhada com todos aqueles que não tiveram oportunidade de estar presentes, este número da Revista reúne artigos redigidos pelos palestrantes da *Best of ASCO*, que aceitaram esse desafio.

Também neste número, divulgamos as recomendações para o tratamento e profilaxia do tromboembolismo venoso do Grupo de Estudos do Cancro e Trombose (GESCAT).

Esperamos continuar a crescer na divulgação de avanços e trabalhos científicos desenvolvido na área de Oncologia, sejam nacionais ou internacionais, sendo sempre bem-vinda a submissão de trabalhos originais que enriquecem cada número da Revista.

*A equipa editorial da
Revista Portuguesa de Oncologia*

Conselho editorial



Revista Portuguesa de Oncologia
Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia
The Journal of the Portuguese Society of Oncology

Conselho Editorial

Editor-chefe

Cláudia Caeiro

Editor Adjunto

Catarina Fernandes

Editores

Alicia Guadalupe

Amanda Nobre

Andreia Capela

Carolina Carvalho

Cristina Sarmiento

Filipa Silva

Isabel Domingues

Isabel Sousa

Marta Almeida

Renato Cunha

Susana Sousa

Tiago Ramos

Guidelines

Recomendações Nacionais do Grupo de Estudos do Cancro Associado a Trombose para o Tratamento e Profilaxia do Tromboembolismo Venoso no Doente Oncológico

Portuguese Recommendations of Cancer Associated Thrombosis Study Group for Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Cancer Patients

Autores:

Joana Liz-Pimenta^{1,2}, Ricardo Pinto³, Joana Augusto⁴, João Godinho^{5,6}, Mariana Malheiro^{7,8}, Nuno Teixeira Tavares⁹, João Pacheco Pereira¹⁰, Dialina Brilhante¹¹, Sérgio Barroso⁴, Miguel Barbosa⁹

Afilição:

- Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal
- Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- Serviço de Imuno-Hemoterapia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
- Serviço de Oncologia do Hospital Lusíadas Amadora, Amadora, Portugal
- Serviço de Oncologia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
- Serviço de Oncologia do Hospital da Luz Lisboa / Torres de Lisboa, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia do Hospital CUF Tejo, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal
- Serviço de Medicina Interna do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
- Serviço de Imuno-Hemoterapia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, Lisboa, Portugal

ORCID:

Joana Liz-Pimenta – 0000-0001-9150-4180
 João Godinho – 0000-0003-2411-3993
 Mariana Malheiro – 0000-0001-6200-6959
 Nuno Teixeira Tavares – 0000-0002-9356-3536
 Miguel Barbosa – 0000-0002-1968-9237

Autor para correspondência:

Joana Liz-Pimenta
 Avenida Noruega, Lordelo
 5000-508 Vila Real, Portugal
 joanalizpimenta@gmail.com

Recebido/Received: 2024-07-09

Aceite/Accepted: 2024-07-09

Publicado/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.

Resumo

Os doentes oncológicos apresentam uma maior probabilidade de desenvolver trombose, especificamente Tromboembolismo Venoso (TEV), uma complicação grave e comum que constitui a segunda principal causa de mortalidade nesta população. Consequentemente, é crucial que os profissionais de saúde possuam conhecimentos atualizados sobre TEV. A investigação em Trombose Associada ao Cancro está em constante evolução, com um número crescente de modelos preditivos de risco, opções farmacológicas e estratégias de tratamento e de profilaxia. Surge consequentemente a necessidade de elaborar um consenso de âmbito nacional de tromboembolismo no doente oncológico.

Este artigo visa estabelecer recomendações nacionais para o tratamento e prevenção do TEV no doente oncológico, com o intuito de auxiliar os profissionais de saúde e contribuir para uma melhoria dos cuidados prestados ao doente. O Grupo de Estudos de Cancro e Trombose (GESCAT) conduziu revisões de literatura e reuniões de peritos para alcançar este objetivo. Ao implementar uma gestão abrangente que prioriza cuidados personalizados, envolvimento ativo do doente e reavaliações regulares, é possível obter reduções significativas nas taxas de morbilidade e mortalidade associadas ao TEV no doente com cancro. As recomendações propostas oferecem diretrizes úteis e cientificamente fundamentadas para a prática clínica.

Palavras-chave: Cancro; Tromboembolismo venoso; Prevenção; Tratamento; Portugal.

Abstract

Cancer patients have a higher likelihood of developing thrombosis, specifically Venous Thromboembolism (VTE), a serious and common complication that is the second leading cause of mortality in this population. Consequently, healthcare professionals must have up-to-date knowledge about VTE. Cancer-associated thrombosis is constantly evolving, with an increasing number of predictive risk models, pharmacological options, and strategies for treatment and prophylaxis. Therefore, there is a need to develop a national consensus on the management of thromboembolism in cancer patients.

This article aims to establish national recommendations for treating and preventing VTE in cancer patients, to assist healthcare professionals and improve patient care. The Cancer-Associated Thrombosis Study Group (GESCAT) conducted literature reviews and expert meetings to achieve this objective. By implementing comprehensive management that prioritizes personalized care, active patient

involvement, and regular reassessments, significant reductions in morbidity and mortality rates associated with VTE in cancer patients can be achieved. The proposed recommendations provide useful and scientifically grounded guidelines for clinical practice.

Key-words: Neoplasms; Venous thromboembolism; Prevention; Treatment; Portugal.

Introdução

O tromboembolismo venoso é a segunda causa de morte no doente oncológico e ocorre em cerca de 20% dos doentes. Para além do impacto na morbimortalidade, tem efeito negativo na qualidade de vida do doente e representa um aumento de custos em saúde.¹ Os doentes oncológicos têm maior risco (até sete vezes mais face à população sem cancro) para eventos tromboembólicos e para a recorrência da trombose.^{2,3}

O tromboembolismo venoso (TEV) pode ser dividido em tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP). Em relação à sua fisiopatologia pode ser provocado (associado a um fator de risco modificável) ou não-provocado (sendo nesta última categoria que se inserem os eventos idiopáticos), podendo o diagnóstico ser incidental ou sintomático.⁴ O TEV pode ser a primeira manifestação de um processo oncológico subjacente, sendo ainda alvo de controversia qual o melhor método de rastreio de cancro na presença de TEV idiopático.^{5,6} Foi no séc. XIX com Virchow que se compreendeu o desenvolvimento dos eventos tromboembólicos tendo por base a tríade: estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade sanguínea.⁷

A tríade de Virchow abriu caminho para que atualmente se compreenda que a relação da trombose e cancro se divide em fatores relacionados com o tumor, doente e tratamentos.^{1,8} Com o maior conhecimento destes fatores de risco foi possível o desenvolvimento de Modelos Preditivos de Risco (MPR) de TEV, que para além de aumentarem o reconhecimento da população de maior risco, tem impacto direto na decisão de propor terapêutica profilática a estes doentes (tromboprofilaxia).⁹ A profilaxia tem sido uma área de grande investigação nos últimos cinco anos, com o vincar das suas recomendações e com a introdução de novas opções terapêuticas, nomeadamente os anticoagulantes orais diretos (ACOD).^{10,11} No entanto, se por um lado os doentes oncológicos têm maior risco de TEV têm também maior risco de hemorragia, sendo assim essencial saber como e quando tratar e iniciar profilaxia no TEV.¹²

Em suma, pela complexidade do TEV no doente oncológico, com um número crescente de MPR, recomendações e opções terapêuticas e de tromboprofilaxia, surgiu a necessidade de atualizar as recomendações portuguesas, tendo por base as normas e orientações internacionais mais recentes, para tratamento e profilaxia de TEV no doente oncológico.

Recomendações

1. Profilaxia de tromboembolismo venoso

A decisão de instituição de tromboprofilaxia deve ter em consideração o risco de TEV, a avaliação do potencial hemorrágico, os custos dos fármacos e a sua forma de administração (que podem afetar negativamente a qualidade de vida dos doentes). A estratificação decorre da necessidade de internamento, doença médica aguda ou cirúrgica ou realização de tratamento em regime de ambulatório.¹³ Os doentes oncológicos representam genericamente um grupo de alto risco para o desenvolvimento de TEV, dependente em menor medida do tipo de neoplasia, tratamentos prescritos e comorbilidades associadas.¹⁴

1.1. Doente médico em ambulatório

A educação do doente para os sinais e sintomas de TEV é fundamental de forma a permitir um diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado. Apesar de 80% dos episódios de TEV ocorrerem em doentes em ambulatório não há atualmente evidência científica para instituição de tromboprofilaxia por rotina.¹⁵ Assim sendo, a avaliação de risco de desenvolvimento de TEV em doentes oncológicos candidatos a tratamento de quimioterapia em ambulatório, deve ser realizada com base em MPR, antes da instituição de tratamento e sujeita a reavaliação periódica sempre que se verifiquem alterações na condição clínica do doente. Neste contexto, destaca-se o *Score* de Khorana pela experiência, facilidade de utilização na prática clínica e validação extensa em diversos ensaios com populações robustas.⁹ A tromboprofilaxia deve ser considerada em doentes com risco intermédio a alto de desenvolvimento de TEV (*Score* de Khorana igual ou superior a dois), na ausência de risco hemorrágico significativo. Dada a *performance* comprometida em doentes de baixo risco de TEV, surgiram em alternativa uma diversidade de MPR derivados do *Score* de Khorana, com introdução de: parâmetros da coagulação, aspetos relacionados com o tratamento oncológico em curso, antecedentes médicos pessoais, particularidades próprias da doença oncológica e avaliação da *performance status* do doente (**tabela 1**).¹⁶⁻²⁰

As opções terapêuticas mais seguras no contexto da tromboprofilaxia, se em presença de possíveis interações medicamentosas e risco de hemorragia expectável, são as heparinas de baixo peso molecular (HBPM).²¹ Na ausência de contraindicações poderão ser prescritos ACOD, nomeadamente: apixabano e rivaroxabano.^{10,11} Em doentes portadores de dispositivos implantáveis, como cateter venoso central (CVC), não há indicação para realização de tromboprofilaxia por rotina.²¹

Nos doentes com diagnóstico de mieloma múltiplo a instituição de tromboprofilaxia, de acordo com as orientações do *Myeloma Working Group* e do *European Myeloma Network*, depende dos fatores de risco apresentados, bem como da terapêutica prescrita (**tabela 2**).^{22,23} No mieloma múltiplo temos

Tabela 1. Modelos preditivos de risco.

MODELO PREDITIVO DE TEV - SCORE DE KHORANA			
Fator de Risco	Score de risco		
Muito alto risco (estômago, pâncreas)	2		
Alto risco (pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículo)	1		
Contagem de plaquetas pré-quimioterapia $\geq 350.000 \times 10^9/L$	1		
Hemoglobina $< 10g/dL$ ou uso de agentes estimulantes da eritropoiese	1		
Contagem de leucócitos pré-quimioterapia $> 11.000/mm^3$	1		
IMC $\geq 35 Kg/m^2$	1		
MODELOS PREDITIVOS DE TEV DERIVADOS DO SCORE DE KHORANA			
Fator de Risco	Vienna CATS Score	PROTECHT Score	CONKO 004 Score
Score de Khorana (sem IMC)	Pontuação do Score de Khorana		
D-Dímeros $> 1,44 \mu g/L$	1		
P-Selectina $> 53,1 ng/L$	1		
Quimioterapia com gemcitabina		1	
Quimioterapia com platinos		1	
Performance status ≥ 2			1
MODELO PREDITIVO DE TEV - SCORE ONKOTEV			
Fator de Risco	Score		
Score de Khorana > 2	1		
TEV prévio	1		
Doença metastática	1		
Compressão macroscópica linfática / vascular	1		
Pontuação Total	Categoria de Risco de TEV		
0 a 1	Baixo		
2	Intermédio		
≥ 3	Alto		
MODELO PREDITIVO DE TEV - COMPASS CAT SCORE			
Fatores de Risco Associados à Patologia Oncológica	Score		
Terapêutica hormonal no sexo feminino (câncer da mama com receptores hormonais positivos ou sob antracilinas)	6		
Tempo desde o diagnóstico ≤ 6 meses	4		
CVC	3		
Doença oncológica em estágio avançado	2		
Fatores de Risco do Doente	Score		
Fatores de Risco Cardiovasculares (pelo menos 2: antecedentes de doença arterial periférica, AVC isquémico, doença coronária, HTA, dislipidemia, Diabetes Mellitus, obesidade)	5		
Hospitalização recente por doença médica aguda	5		
Antecedentes de TEV	1		
Biomarcadores	Score		
Contagem de Plaquetas $\geq 350 \times 10^9/L$	2		
Pontuação Total	Categoria de Risco de TEV		
0-6	Baixo/Intermédio		
≥ 7	Alto		

Legenda: AVC – Acidente Vascular Cerebral, CVC - Cateter Venoso Central, HTA – Hipertensão Arterial, IMC - Índice Massa Corporal, TEV - Tromboembolismo Venoso.

como opções terapêuticas: ácido acetilsalicílico, antagonistas da vitamina K (AVK) ou HBP.^{22,23}

A evidência científica suporta a prescrição da tromboprolifaxia por um período de seis meses, sendo que, para além deste período, a decisão sobre a suspensão ou manutenção da tromboprolifaxia deverá ter em consideração o equilíbrio dinâmico entre os potenciais riscos e benefícios associados, a duração do tratamento sistémico e a eventual correção de outros fatores de risco modificáveis para TEV.²⁴

Em suma, no doente médico em regime de ambulatório não está recomendada a profilaxia por rotina em doentes de baixo risco. Nos doentes de risco intermédio e alto está recomendada profilaxia com ACOD (apixabano - 2,5 mg de

12/12h ou rivaroxabano - 10 mg cada 24h) ou HBPM (dalteparina - 5000UI cada 24h, enoxaparina 4000 UI (40 mg) cada 24h ou tinzaparina 4500 UI cada 24h) nos casos de possíveis interações medicamentosas ou risco hemorrágico significativo (**tabela 3 e 4**).¹⁵

1.2. Doente médico em regime de internamento

A tromboprolifaxia encontra-se recomendada em doentes com doença oncológica ativa hospitalizados com uma complicação médica aguda ou com mobilidade reduzida, na ausência de hemorragia ou outras complicações. Quando instituída, mediante avaliação dos fatores de risco associados pelo

Tabela 2. Profilaxia de TEV em doentes com mieloma múltiplo.

TROMBOPROFILAXIA EM DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO	
FATORES DE RISCO	MEDIDA RECOMENDADA
Fatores de risco individuais IMC ≥ 30 Kg/m ² Antecedentes de TEV CDI ou pacemaker Patologias associadas: Doença cardíaca, insuficiência renal crónica, diabetes, infeção aguda, imobilização Cirurgia: Cirurgia em geral, qualquer anestesia, trauma Agentes estimulantes da eritropoiese Trombofilia hereditária	Sem fatores de risco ou um fator de risco: AAS 81-325 mg/dia ≥2 fatores de risco: HBPM ou apixabano
Fatores de risco associados ao mieloma Diagnóstico de mieloma múltiplo / Hiperviscosidade	
Terapêutica do mieloma múltiplo Talidomida e/ou lenalidomida em combinação com: - Dexametasona em altas doses (>480 mg/mês) - Doxorubicina - Poliquimioterapia	HBPM ou apixabano

Legenda: AAS - Ácido Acetilsalicílico; CDI - Cardioversor Desfibrilhador Implantável; IMC - Índice Massa Corporal; RNI - Razão Normalizada Internacional.

Tabela 3. Fármacos utilizados em profilaxia de TEV no doente de ambulatório.

PROFILAXIA DE TEV NO DOENTE EM AMBULATÓRIO: FÁRMACOS E DOSES	
Dalteparina	5000 UI cada 24h
Enoxaparina	4000 UI (40 mg) cada 24h
Tinzaparina	4500 UI cada 24h
Rivaroxabano	10 mg cada 24h
Apixabano	2,5 mg 12/12h

Tabela 4. Recomendações para tromboprofilaxia no doente de ambulatório.

RECOMENDAÇÕES PARA TROMBOPROFILAXIA NO DOENTE DE AMBULATÓRIO	
Risco de TEV	Recomendação
Baixo	Não recomendado por rotina
Moderado/Elevado	ACOD (Apixabano e Rivaroxabano) HBPM se possíveis interações medicamentosas, risco hemorrágico significativo MM: AAS, varfarina ou HBPM

Tabela 5. Modelo preditivo de risco de Pádua.

MODELO PREDITIVO DE TEV - SCORE DE PÁDUA	
Fator de Risco	Score
Cancro Ativo (Metástases e/ou quimioterapia nos 6 meses prévios)	3
Antecedentes de TEV (exceto trombose venosa superficial)	3
Acamado ≥ 3 dias	3
Trombofilia	3
Trauma ou cirurgia recente ≤ 1 mês	2
Idade Avançada ≥ 70 anos	1
Falência Cardíaca ou Respiratória	1
Enfarte Agudo do Miocárdio ou Acidente Vascular Cerebral Isquémico	1
Infeção Aguda ou Doença Reumatológica	1
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m ²)	1
Tratamento Hormonal de Substituição	1
Risco Elevado de TEV	≥ 4

Score de Pádua, a tromboprofilaxia deve ser mantida durante todo o internamento (tabela 5).²⁵

Em situações de alto risco trombótico, nas quais se verifique contra-indicação para intervenção farmacológica, deverá ser considerada a utilização de meios de profilaxia mecânica durante o período de imobilização associado ao internamento.⁸

Não existe evidência científica que suporte ou contraindique a tromboprofilaxia em doentes com doença oncológica ativa hospitalizados propostos para procedimentos invasivos

minor ou realização de esquemas curtos de quimioterapia.²⁵ As HBPM são consideradas a primeira indicação neste contexto (dalteparina – 5000 UI cada 24h, enoxaparina 4000 UI (40 mg) cada 24h ou tinzaparina 4500 UI cada 24h) (tabela 6). O uso de heparina não-fracionada (HNF) é desaconselhado atendendo à complexidade da sua utilização e ao maior risco de efeitos secundários.²⁶ Neste subgrupo ainda não há evidência estabelecida para a prescrição de ACOD.¹⁴

Em suma, as recomendações para tromboprofilaxia no doen-

Tabela 6. Fármacos utilizados em profilaxia de TEV no doente médico internado.

PROFILAXIA DE TEV NO DOENTE MÉDICO INTERNADO: FÁRMACOS E DOSES	
Dalteparina	5000 UI cada 24h
Enoxaparina	40 mg cada 24h
Tinzaparina	4500 UI cada 24h

Tabela 7. Recomendações para tromboprofilaxia no doente médico internado.

QUADRO RECOMENDAÇÕES PARA TROMBOPROFILAXIA NO DOENTE MÉDICO INTERNADO	
Mobilidade reduzida	Hidratação + deambulação precoce HBPM durante todo o internamento se não existir contra-indicação
Intervenções <i>minor</i> ou internamento eletivo para realização de quimioterapia	Hidratação + deambulação precoce Sem indicação de rotina para terapêutica farmacológica.

te médico internado, nos doentes com mobilidade reduzida são: hidratação, deambulação precoce e HBPM durante todo o internamento, se não existir contra-indicação. No doente médico internado com intervenções *minor* ou internamento eletivo para realização de quimioterapia recomenda-se hidratação e deambulação, sem terapêutica farmacológica por rotina (**tabela 7**).²⁷

1.3. Doente cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos são fatores de risco major para o desenvolvimento de TEV em doentes oncológicos, constituindo uma complicação frequente no contexto peri-operatório (ocorrem em até 40% dos casos).²⁸ A avaliação do risco de TEV está indicada em todos os doentes propostos para procedimentos cirúrgicos, devendo proceder-se à sua estratificação pelo MPR de Caprini e instituída profilaxia farmacológica se risco moderado ou elevado (**tabela 8**).²⁹

O *Score* de Caprini atribui pontuação (de zero a cinco) aos fatores de risco do doente: faixa etária do doente, tipo de cirurgia, antecedentes de TEV, história familiar de TEV, veias varicosas, fator V de Leiden (variante G506A no gene do Fator V), variante G20210A no gene da protrombina, anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina, homocisteína sérica

elevada, trombocitopenia induzida por heparina, índice de massa corporal (IMC) superior ou igual a 25 Kg/m², doença inflamatória intestinal, doença oncológica, acidente vascular cerebral isquémico, sépsis, lesão medular aguda, doença pulmonar grave, imobilização, edema dos membros inferiores, fratura da anca, bacia ou perna, CVC, gravidez ou puerpério, aborto espontâneo ou recorrente, contraceção hormonal ou terapêutica hormonal de substituição.³⁰ Este *score* divide os doentes em quatro categorias de risco: muito baixo (zero a um pontos), baixo (dois pontos), moderado (três a quatro pontos) e alto (superior a cinco pontos) (**tabela 8**).³⁰

São medidas gerais a implementar em todos os doentes: hidratação e deambulação precoce. Todos os doentes oncológicos submetidos a intervenção cirúrgica major devem realizar tromboprofilaxia farmacológica com HBPM ou HNF, salvo se elevado risco de hemorragia ou presença de hemorragia ativa.²⁹

O uso de HBPM (dalteparina - 2500 UI duas a quatro horas pré-cirurgia e 5000 UI/dia ou 5000 UI pré-cirurgia e 5000 UI/dia posteriormente; enoxaparina - 4000 UI (40 mg) 12h antes da cirurgia, 4000 UI (40 mg) 12h após a cirurgia e posteriormente a cada 24h, se não houver contra-indicação; ou tinzaparina - 4500 UI 12 horas antes e após a cirurgia e posteriormente a cada 24h, se não houver contra-indicação) ou, menos reco-

Tabela 8. Modelo preditivo de risco de Caprini.

MODELO PREDITIVO DE TEV - SCORE DE CAPRINI			
1 ponto por cada fator de risco	2 pontos por cada fator de risco	3 pontos por cada fator de risco	5 pontos por cada fator de risco
Idade 41-60 anos	Idade 61-74 anos	Idade ≥ 75 anos	AVC isquémico (< 1 mês)
Cirurgia minor	Cirurgia artroscópica	História de TEV	Artroplastia eletiva
IMC ≥ 25Kg/m ²	Cirurgia aberta major (<45min)	História familiar de TEV	Fratura da anca, bacia ou perna
Veias varicosas	Cirurgia laparoscópica (>45min)	Fator V de Leiden	Lesão medular espinal aguda (<1 mês)
Edemas dos membros inferiores	Doença oncológica	Variante G20210A no gene da protrombina	
Gravidez ou puerpério	Doente acamado ≥ 72h	Anticoagulante lúpico	
Aborto espontâneo ou recorrente	Imobilização por gesso	Anticorpo anticardiolipina	
Contraceção hormonal ou terapêutica hormonal de substituição	Cateter Venoso Central	Homocisteína sérica elevada	
Sépsis (< 1 mês)		Trombocitopenia induzida por heparina	
Doença pulmonar grave, incluindo pneumonia (<1 mês)		Outras causas de trombofilia	
Doença inflamatória intestinal			
Doente médico acamado			
Risco: Muito baixo (0-1 ponto), baixo (2 pontos), moderado (3-4 pontos) e alto (≥ 5 pontos)			

mendado, o uso de HNF (5000 UI duas a quatro horas antes da cirurgia e depois a cada oito horas ou 5000 UI 10-12h pré-cirurgia e depois uma vez por dia) como profilaxia farmacológica, deve ser iniciada horas antes da cirurgia, reintroduzida após e mantida até sete a dez dias (**tabela 9**).³¹ Em caso de cirurgias abdominais ou pélvicas major, abertas ou laparoscópicas, em doentes com características de alto risco (mobilidade reduzida, obesidade, história de TEV) a profilaxia deve ser prolongada até 28 dias no pós-operatório.²⁸ A trombotoprofilaxia mecânica, com meias de compressão ou dispositivos de compressão intermitente, não deve ser considerada isoladamente, exceto quando ocorra contra-indicação absoluta para profilaxia farmacológica. Não existe evidência científica para a utilização do fondaparinux em alternativa às HBPM.²⁸

Em suma as recomendações para trombotoprofilaxia no doente cirúrgico são nos doentes de muito baixo risco hidratação e deambulação precoce; nos doentes de risco baixo os mesmos para os de muito baixo risco juntamente com profilaxia mecânica, preferencialmente com compressão pneumática intermitente. Em relação aos doentes de risco moderado preconiza-se hidratação, deambulação precoce, HBPM durante sete a dez dias (se risco de hemorragia major ou contra-indicação farmacológica substituir HBPM por profilaxia mecânica, preferível com compressão pneumática intermitente) e nos doentes de maior risco as medidas são iguais aos de risco moderado com a diferença que a HBPM deve ser mantida por 28 dias (se ausência de contra-indicação) e devem realizar sempre profilaxia mecânica (**tabela 10**).⁸

2. Tratamento de tromboembolismo venoso

A seleção da terapêutica anticoagulante nos doentes oncológicos com diagnóstico de TEV deve ter em conta fatores relacionados com o doente, doença oncológica e terapêutica dirigida ao cancro.²⁴ Neste contexto, é fundamental conside-

rar fatores como o tipo de cancro, estágio, atividade da doença oncológica, risco hemorrágico (considerar HBPM se hemorragia secundária a ACOD), contagem plaquetária, função renal, medicação concomitante e respetivas interações medicamentosas, peso corporal (considerar HBPM se peso superior a 120 Kg e fármaco ajustável ao peso se peso inferior a 40 Kg), comorbilidades, status de absorção gastrointestinal (considerar HBPM se absorção comprometida) e efeitos secundários da terapêutica oncológica em curso.^{14,32} Outros fatores a considerar são a preferência do clínico e do doente após discussão dos riscos e benefícios, o custo do fármaco e a extensão de trombose (considerar HBPM no caso de TEV muito sintomático).³³ A terapêutica anticoagulante deve ser monitorizada pelo menos a cada três meses ou, de forma antecipada, se clinicamente justificado (**figura 1**).³⁴

2.1. Tratamento farmacológico

2.1.1. Tratamento inicial – cinco a dez dias

Nos doentes oncológicos com diagnóstico de TEV, o período inicial de tratamento é cinco a dez dias, sendo as opções farmacológicas indicadas os ACOD (apixabano e rivaroxabano) ou as HBPM.³² Caso se verifique contra-indicação para prescrição de ACOD, recomenda-se HBPM em detrimento de HNF ou fondaparinux. As HBPM devem constituir a escolha terapêutica preferencial em doentes com patologia oncológica primária gastrointestinal (GI) ou génito-urinária (GU), devido ao risco aumentado de hemorragia.^{10,11} A HNF pode ser preferível à HBPM no doente com cancro e insuficiência renal grave (definida por clearance de creatinina (CrCl) inferior a 30 mL/min).³⁵ A tinzaparina não apresenta bioacumulação até CrCl de 20 mL/min. O uso de fondaparinux, argatroban e bivalirudina podem ser considerados como alternativa em doentes com an-

Tabela 9. Fármacos utilizados em profilaxia de TEV no doente cirúrgico.

PROFILAXIA DE TEV NO DOENTE CIRÚRGICO INTERNADO	
Fármaco	Posologia
HNF	5000 UI 2-4h prévio à cirurgia e depois a cada 8h; ou 5000 UI 10-12h pré-cirurgia e depois uma vez por dia.
Dalteparina	2500 UI 2-4h pré-cirurgia e 5000 UI uma vez por dia; ou 5000 UI pré-cirurgia e 5000 UI por dia posteriormente
Enoxaparina	40 mg 12h antes da cirurgia 40 mg 12h após a cirurgia e posteriormente a cada 24 h, se não houver contra-indicação
Tinzaparina	4500 UI 12h antes da cirurgia e 4500 UI 12h após a cirurgia e posteriormente a cada 24h, se não houver contra-indicação

Tabela 10. Recomendações para trombotoprofilaxia no doente cirúrgico. Legenda: CPI - Compressão Pneumática Intermitente.

QUADRO RECOMENDAÇÕES PARA TROMBOTOPROFILAXIA NO DOENTE CIRÚRGICO		
Risco de TEV	MPR de Caprini	Recomendação
Muito baixo	0-1 pontos	Hidratação + deambulação precoce
Baixo	2-3 pontos	Hidratação + deambulação precoce + profilaxia mecânica , preferível com CPI
Moderado	3-4 pontos	Hidratação+ deambulação precoce + HBPM durante 7-10 dias <i>Se risco de hemorragia major ou contra-indicação farmacológica:</i> Hidratação + deambulação precoce + profilaxia mecânica , preferível com CPI
Alto	≥5 pontos	Hidratação + deambulação precoce + HBPM durante 28 dias + profilaxia mecânica <i>Se risco de hemorragia major ou contra-indicação farmacológica:</i> Hidratação + deambulação precoce + profilaxia mecânica , preferível com CPI

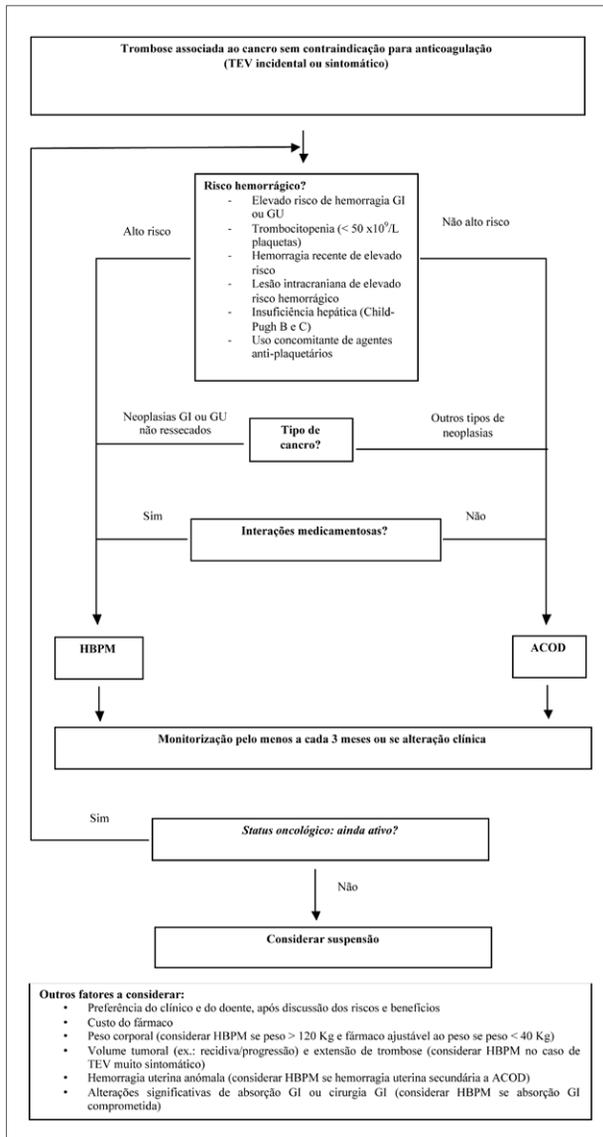


Figura 1. Fluxograma de estratificação de risco para o tratamento de trombose associada ao cancro.

Legenda: ACOD - Anticoagulantes Orais Diretos; GI - Gastrointestinal; GU - Geniturinário; HBPM - Heparina Baixo Peso Molecular; IMC - Índice Massa Corporal.

tecedentes ou desenvolvimento inaugural de trombocitopenia induzida por heparina (sendo o fondaparinux habitualmente preferível, por maior comodidade e facilidade de utilização).³⁶

Os esquemas farmacológicos para o tratamento inicial de TEV no doente oncológico são: rivaroxabano - 15 mg de 12/12h durante 21 dias, apixabano 10 mg de 12/12h durante sete dias, dalteparina - 100 UI/Kg de 12/12h ou 200 UI/Kg, enoxaparina - 100 UI/Kg (1 mg/Kg) de 12/12h, tinzaparina - 175 UI/Kg/dia, fondaparinux – inferior a 50 Kg: 5 mg/dia, se entre 50 Kg a 100 Kg: 7,5 mg/dia e se superior a 100 Kg: 10 mg/dia e por último HNF - 80 UI/Kg bólus intravenoso (IV), seguido de 18 UI/Kg IV e ajuste baseado no Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (aPTT) (**tabela 11**).^{15,32}

2.1.2. Tratamento de curto prazo – três a seis meses

No tratamento de TEV a curto prazo (primeiros três a seis meses) estão recomendados ACOD ou HBPM, de acordo com as limitações de utilização para cada uma das classes farmacológicas. Os inibidores diretos do fator Xa, nomeadamente o apixabano, edoxabano e rivaroxabano, são os únicos ACOD aprovados no tratamento do TEV em oncologia.¹⁴ A prescrição de ACOD ou HBPM é preferível em detrimento da utilização de AVK. Os AVK podem constituir uma opção em relação às HBPM ou ACOD em doentes com cancro e insuficiência renal com CrCl inferior a 20 ml/min, sendo a única opção em caso de tratamento de substituição renal (tratamento dialítico).³⁷

Os esquemas farmacológicos para tratamento de manutenção de TEV em doente oncológico são: rivaroxabano – 20 mg/dia, edoxabano 60 mg/dia, apixabano - 5 mg de 12/12h, dalteparina - 200 UI/Kg/dia durante um mês seguido de 150 UI/Kg/dia, enoxaparina - 100 UI/kg (1 mg/Kg) de 12/12h ou 150UI/kg (1,5mg/Kg) por dia, tinzaparina - 175UI/Kg/dia e AVK - dose ajustada para manter RNI entre dois e três (**tabela 12**).²¹

2.1.3. Tratamento prolongado – superior a seis meses

Nos doentes com cancro ativo e TEV sugere-se anticoagulação a longo prazo com ACOD ou HBPM (período de duração indefinida) como profilaxia secundária, em vez de tratamento de curto prazo (três a seis meses).¹⁵ A decisão de manutenção da anticoagulação e o tipo de abordagem terapêutica a longo prazo irá depender do tipo e estágio da doença oncológica, prognóstico, reavaliações periódicas do risco de recorrência de TEV e de risco hemorrágico, comorbilidades, custos e preferência do doente.¹² Recomenda-se considerar doses profiláticas de ACOD em doentes com risco reduzido de hemorragia e de recorrência de TEV e doses profiláticas de HBPM em doentes com risco hemorrágico moderado a elevado e com risco de recorrência de TEV reduzido.³⁸ A anticoagulação a longo prazo pode ser descontinuada em doentes com muito baixa probabilidade de desenvolvimento de recorrência de TEV ou que se encontrem em fim de vida.³⁹

2.1.4. Contraindicações para anticoagulação

As contraindicações dividem-se em absolutas e relativas e devem ter sempre em conta a preferência e as características do doente (adesão e monitorização do esquema terapêutico). Há também situações em que o benefício é incerto, como são os cuidados de fim de vida, esperança de vida muito limitada sem benefício paliativo e trombose assintomática com elevado risco de hemorragia grave.⁴⁰

As contraindicações absolutas são hemorragia *major* ativa, grave ou potencialmente fatal irreversível com terapêutica médica ou cirúrgica, incluindo, mas não limitada a hemorragia em localização crítica, nomeadamente: intracraniana, pericárdica,

Tabela 11. Esquemas farmacológicos para tratamento inicial de TEV em doente oncológico.

TRATAMENTO INICIAL DE TEV	
Fármaco	Regime
Rivaroxabano	15 mg de 12/12h durante 21 dias
Apixabano	10 mg de 12/12h durante 7 dias
Dalteparina	100 UI/Kg de 12/12h 200 UI/Kg
Enoxaparina	100 UI/Kg (1 mg/Kg) de 12/12h
Tinzaparina	175 UI/Kg/dia
Fondaparinux	<50 Kg: 5 mg/dia 50-100 Kg: 7.5 mg/dia > 100 Kg: 10 mg/dia
HNF	80 UI/Kg IV bólus, seguido de 18 UI/Kg IV e ajuste baseado no aPTT

Legenda: aPTT - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; IV – Intravenoso.

Tabela 12. Esquemas farmacológicos para tratamento de manutenção de TEV em doente oncológico.

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DE TEV	
Fármaco	Regime
Rivaroxabano	20 mg/dia
Edoxabano	60 mg/ dia
Apixabano	5 mg de 12/12h
Dalteparina	200 UI/Kg/dia durante 1 mês seguido de 150 UI/Kg/dia
Enoxaparina	100 UI/kg (1 mg/Kg) de 12/12h ou 150 UI/kg (1.5 mg/Kg) por dia
Tinzaparina	175 UI/Kg/dia
AVK	Dose ajustada para manter RNI entre 2-3

retroperitoneal, intraocular, intra-articular e intra-espinhal, com necessidade de transfusão de mais do que dois concentrados de eritrócitos nas últimas 24 horas; hipertensão arterial maligna grave não controlada; coagulopatia grave descompensada (por exemplo: insuficiência hepática); disfunção plaquetária grave ou condição hemorrágica hereditária; trombocitopenia grave persistente (inferior a $20 \times 10^9/L$) e procedimento invasivo de alto risco em local crítico, incluindo, mas não limitado a punção lombar, anestesia espinhal, colocação de cateter epidural.^{36,41} Há contraindicações absolutas específicas de classe, sendo que no caso dos ACODs são o uso concomitante de inibidores/indutores potentes de glicoproteína-P (Gp-P) ou citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e trombocitopenia persistente (inferior a $50 \times 10^9/L$).^{14,32} As contraindicações relativas para o uso de HBPM ou ACOD são lesão intracraniana ou espinhal com elevado risco hemorrágico, úlcera GI ativa com elevado risco hemorrágico, hemorragia ativa que não coloca a vida do doente em risco (como por exemplo: hematúria), hemorragia do sistema nervoso central nas últimas quatro semanas, cirurgia major ou hemorragia grave nas últimas duas semanas e trombocitopenia persistente (inferior a $50 \times 10^9/L$ – contraindicação relativa para HBPM mas absoluta para ACOD) (tabela 13).²⁷

2.1.5. Interações medicamentosas

As interações medicamentosas dos ACOD com terapêuticas oncológicas devem-se a interferência no funcionamento da Gp-P e do CYP3A4, por inibirem ou induzirem o seu funcionamento.^{8,42} No caso dos inibidores, estes levam a um aumento potencial dos níveis plasmáticos de ACOD e consequentemente, a um aumento do risco de hemorragia. Estes

fármacos são dentro da classe dos inibidores da tirosina cinase: lapatinib, nilotinib, sunitinib e crizotinib; na hormonoterapia: tamoxifeno e acetato de abiraterona; antifúngicos ou antivíricos: itraconazol, cetoconazol e indinavir e nos antiagregantes o ticagrelor.⁴² Por outro lado, os indutores da Gp-P e CYP3A4 levam à diminuição potencial dos níveis plasmáticos de ACOD, com consequente redução da eficácia terapêutica. Estes agentes antineoplásicos são: vemurafenib (inibidor da tirosina cinase), doxorrubicina (quimioterapia do grupo das antraciclina), paclitaxel e vimblastina (quimioterapia grupo antimitótico), enzalutamida (hormonoterapia) e dexametasona (corticoide) (tabela 14).⁴²

2.1.6 Anticoagulante oral direto ou heparina de baixo peso molecular - que agente escolher

O tratamento do TEV no doente oncológico é particularmente desafiante devido ao elevado risco hemorrágico e de recorrência de evento trombótico nesta população.⁸ As HBPM constituem a classe farmacológica de referência no tratamento da trombose associada ao cancro, devido à vantagem demonstrada na eficácia e principalmente na segurança, quando comparadas com AVK.⁴ Recentemente, os ACOD estabeleceram-se como outra opção de referência no tratamento da trombose associada a cancro.⁴³ Quando comparadas com as HBPM demonstraram em termos de eficácia não-inferioridade, contudo com potencial para aumento de risco de hemorragia não-major clinicamente relevante (o que pode conduzir ao aumento do consumo de recursos em saúde e adiamento de tratamentos oncológicos).⁴⁴ Os ACOD são considerados uma opção terapêutica válida tal como as HBPM, contudo deve ser devidamente ponderada a

Tabela 13. Contraindicações absolutas e relativas à anticoagulação.

ABSOLUTAS	
ACOD e HBPM	Hemorragia major ativa, grave ou potencialmente fatal irreversível com terapêutica médica ou cirúrgica, incluindo, mas não limitada a hemorragia em localização crítica (ex.: intracraniana, pericárdica, retroperitoneal, intraocular, intra-articular e intra-espinhal) - > 2 concentrados de eritrócitos nas últimas 24h
	HTA maligna grave não controlada
	Coagulopatia grave descompensada (ex.: insuficiência hepática)
	Disfunção plaquetária grave ou condição hemorrágica hereditária
	Trombocitopenia grave persistente (<20 x10 ⁹ /L)
ACOD-específico	Procedimento invasivo de alto risco em local crítico, incluindo, mas não limitado a punção lombar, anestesia espinhal, colocação de cateter epidural
	Uso concomitante de inibidores/indutores potentes de P-glicoproteína ou CYP3A4
Trombocitopenia persistente (<50 x10 ⁹ /L)	
RELATIVAS	
ACOD e HBPM	Lesão intracraniana ou espinhal com elevado risco hemorrágico
	Úlcera GI ativa com elevado risco hemorrágico
	Hemorragia ativa que não coloca a vida do doente em risco (ex.: hematúria)
	Hemorragia intracraniana/SNC nas últimas 4 semanas
	Cirurgia major ou hemorragia grave nas últimas 2 semanas
Benefício incerto	Trombocitopenia persistente (<50 x10 ⁹ /L) - Ver secção 3.4
	Cuidados de fim de vida
	Esperança de vida muito limitada sem benefício paliativo
Características do doente	Trombose assintomática com elevado risco de hemorragia grave
	Preferência ou recusa
	Não adesão ao esquema terapêutico e sua monitorização

Tabela 14. Interações medicamentosas dos ACOD com terapêuticas oncológicas.

INIBIDORES GLICOPROTEINA-P E CYP 3A4	INDUTORES GLICOPROTEINA-P E CYP 3A4
Aumento potencial dos níveis plasmáticos de ACOD Aumento do risco de hemorragia	Diminuição potencial dos níveis plasmáticos de ACOD Redução da eficácia terapêutica
<ul style="list-style-type: none"> • ITC: lapatinib, nilotinib, sunitinib, crizotinib • Hormonoterapia: tamoxifeno, acetato de abiraterona • Imunossuppressores: ciclosporina, tacrolimus • Antifúngico/Vírico: itraconazol, cetoconazol, indinavir • Antiagregantes: ticagrelor 	<ul style="list-style-type: none"> • ITC: vemurafenib • Antraciclina: doxorubicina • Hormonoterapia: enzalutamida • Corticóides: dexametasona • Antimitótico: paclitaxel, vinblastina

Legenda: ITC - Inibidor da Tirosina Cinase.

sua utilização em contexto de menor evidência científica / risco hemorrágico mais elevado como tumores gastrointestinais, gènito-urinários, sistema nervoso central ou, de uma forma geral, tumores intraluminais, potencial de interação medicamentosa e alterações de absorção gastrointestinal.¹⁰ Nestes contextos que envolvem um potencial hemorrágico superior ou possibilidade de menor eficácia terapêutica, deve ser considerada preferencialmente a prescrição de HBPM (tabela 15).^{11,43}

2.2. Tratamento não-farmacológico

2.2.1. Trombectomia

A realização de trombectomia ou trombólise deve ser considerada apenas em casos selecionados, após avaliação individualizada, com especial atenção para as contraindicações, nomeadamente a presença de risco hemorrágico elevado (por exemplo: metastização cerebral).^{45,46} Recomenda-se a discussão prévia com especialista com experiência em terapêutica trombolítica, devendo ser realizada preferencialmente em centros de referência.^{45,46}

2.2.2. Filtro da veia cava inferior

Os filtros da veia cava inferior (VCI) em doentes oncológicos parecem aumentar o risco de recorrência de TEV, sem evidência de benefício na sua sobrevivência. A inserção de filtro na VCI não deve ser considerada em doentes com trombose estabelecida ou crónica (diagnóstico de TEV superior a quatro semanas), nem em doentes com contraindicação temporária para anticoagulação farmacológica (nomeadamente cirurgia).⁴⁷ Pode configurar uma opção em doentes com contraindicação absoluta para anticoagulação no contexto de tratamento agudo (diagnóstico de TEV inferior a quatro semanas) se a extensão da trombose puder ser considerada potencialmente fatal.²¹ Pode ainda ser ponderada como adjuvante à anticoagulação no caso de progressão da trombose (TEV recorrente ou extensão de trombo existente), apesar de terapêutica anticoagulante otimizada. Nestes casos, está recomendada a avaliação periódica das contraindicações para anticoagulação, devendo esta ser iniciada assim que garantidas condições de segurança.⁴⁷

Tabela 15. Fatores em consideração na escolha do tratamento anticoagulante.

	HBPM	ACOD
Riscos trombótico e hemorrágico elevados	1ª linha de tratamento pelo perfil de eficácia e segurança evidenciado em oncologia	Se ausência de tumor GI/GU não ressecado, risco hemorrágico baixo e sem interações
Insuficiência Renal	Preferíveis em doentes com CrCl 30-50 mL/min Tinzaparina sem bioacumulação até CrCl 20 mL/min	Ajustes de dose entre 30-50 mL/min Prescrição com restrições para CrCl < 30 mL/min
Insuficiência Hepática	Sem restrições para utilização de HBPM	Utilização limitada por falta de evidência
Peso Corporal	Considerar HBPM se Peso < 40 Kg ou > 120 Kg Monitorização com atividade Anti-Xa	Menor evidência de utilização em doentes com extremos de peso corporal - Ver secção 3.5
Alterações GI	Preferível se absorção GI comprometida	Evitar se absorção GI comprometida (vômitos/diarreia) Risco hemorrágico mais elevado se patologia GI ou medicação com toxicidade GI
Polimedicação	Sem interações medicamentosas	Substratos da glicoproteína-P (todos) e citocromo P450 – CYP3A4 (apixabano)

3. Situações especiais

3.1. Tromboembolismo venoso associado a cateter venoso central

A anticoagulação em doentes com TEV associado a CVC deverá ser instituída por um período mínimo de três a seis meses. Nos doentes com risco elevado de recorrência de TEV, particularmente naqueles cujo CVC permaneça funcional e não seja removido, deverá ser considerada hipocoagulação de longa duração, nomeadamente enquanto o CVC se mantiver implantado.⁴⁸ Se necessária a remoção do CVC após o diagnóstico de TEV, recomenda-se a realização de cinco a sete dias de terapêutica anticoagulante antes do procedimento. Não se encontra estabelecida qual a duração de hipocoagulação após a remoção do CVC, devendo os riscos e benefícios ser ponderados e analisados individualmente.¹⁵ Sempre que o CVC não estiver a ser utilizado ou não houver previsibilidade da sua utilização a curto/médio prazo, deverá ser considerada a sua remoção.⁴⁸

3.2. Tumores intracranianos

A presença de neoplasia intracraniana, primária ou de metástase cerebral, não é contraindicação absoluta para anticoagulação.⁴⁹ O risco de hemorragia sob anticoagulação parece superior na neoplasia primária do que na secundária.⁵⁰ Na ausência de contraindicações, os doentes com TEV e neoplasias intracranianas seguem as recomendações para o tratamento de trombose associada a outras neoplasias, com preferência para a utilização de HBPM.⁵¹ Em lesões intracranianas com risco aumentado de hemorragia (como por exemplo metástases de melanoma ou carcinoma de células renais) e em gliomas do tronco cerebral, pode considerar-se a diminuição da dose de HBPM em 25% a 50%.⁵⁰

3.3. Insuficiência renal

Em doentes com CrCl entre 30 mL/min a 50 mL/min a posologia de HBPM não requer ajustes sendo, contudo, necessários ajustes de dose para prescrição dos diferentes ACOD.^{52,53} A segurança e dose de ACOD no contexto de doença renal grave ou terminal - CrCl inferior a 30 mL/min não está com-

pletamente estabelecida.⁵⁴ A utilização de HBPM em doses terapêuticas na presença de CrCl inferior a 30 mL/min pode duplicar o risco de complicações hemorrágicas, podendo ser considerada a utilização de tinzaparina em CrCl 20 mL/min a 30 mL/min, dado não apresentar bioacumulação.⁵⁵ A dose de HBPM deverá idealmente ser ajustada aos níveis de anti-Xa. Se o doseamento de anti-Xa não for realizado, as HNF e os AVK são uma alternativa mais segura, respetivamente para o tratamento inicial e prolongado.⁵⁶ Sugere-se iniciar AVK desde o primeiro dia de HNF. Em caso de tratamento de substituição renal a única opção terapêutica válida são os AVK.^{56,57}

3.4. Trombocitopenia

Se trombocitopenia superior a $50 \times 10^9/L$ a anticoagulação deve ser realizada com doses terapêuticas de HBPM ou de ACOD. Se trombocitopenia entre $20 \times 10^9/L$ a $50 \times 10^9/L$ sugere-se redução para metade da dose terapêutica de HBPM (na ausência de outros fatores de risco hemorrágicos) e está contraindicada a prescrição de ACOD.⁵⁸ Na presença de trombocitopenia grave persistente (inferior a $20 \times 10^9/L$) a anticoagulação é contraindicada. Em doentes trombocitopénicos com elevado risco trombótico, ponderar transfusão de concentrado de plaquetas para manutenção de contagem superior a $50 \times 10^9/L$ para prescrição de dose terapêutica de anticoagulação.^{34,58}

3.5. Extremos de peso

Em doentes com peso inferior a 40 kg ou superior a 120 kg (índice de massa corporal superior a 40 mg/kg^2), existe maior evidência na utilização de HBPM do que ACOD.^{59,60} A dose de HBPM deve ser baseada no peso real e não no peso ideal ajustado.⁵² Se em doentes com peso inferior a 40kg for necessário utilizar ACOD, o rivaroxabano e o apixabano não requerem ajuste de dose, estando recomendada redução de dose para o edoxabano.^{11,61,62} Em doentes com peso superior a 120 kg e se for necessário utilizar ACOD, deverá preferir-se a prescrição de rivaroxabano ou apixabano. Nesta população será de ponderar a monitorização da anticoagulação com doseamento dos níveis séricos dos ACOD ou atividade anti-Xa.⁴⁹

3.6. Gravidez

Nas doentes grávidas com cancro sugere-se o uso de HBPM no tratamento de TEV e a evicção de AVK (teratogénicos) e ACOD (sem evidência científica).^{63,64}

3.7. Tromboembolismo venoso incidental

Ambos os eventos TEP ou TVP incidentais devem ser tratados de forma semelhante ao TEV sintomático.⁴⁹ O tratamento de trombose visceral/esplâncnica incidental tem evidência limitada, sugerindo-se considerar anticoagulação tendo em conta a cronicidade do trombo, risco hemorrágico e possível sintomatologia associada ao evento trombótico.^{39,65}

3.8. Tromboembolismo venoso recorrente em doente sob anticoagulação

Em doentes com recorrência de TEV deve ser avaliada a adesão ao tratamento, presença de trombocitopenia induzida pela heparina ou de compressão mecânica resultante da neoplasia.³ As opções terapêuticas dependem do esquema terapêutico prévio.⁶⁶ Se doente sob HBPM ou ACOD em dose infra-terapêutica, ajustar para doses terapêuticas. Doente sob HBPM em dose terapêutica, que apresentou TEV recorrente deve-se aumentar dose de HBPM em 20% a 25% ou alterar para ACOD.³⁹ Se sob ACOD em dose terapêutica, alterar para HBPM em dose terapêutica. Por último, se doente sob AVK, alterar para HBPM ou ACOD em doses terapêuticas.⁴³ Não existe evidência no que respeita à alteração de fármaco ou posologia entre ACOD.^{8,63}

A colocação de filtro da VCI deve ser considerada como último recurso, dada a ausência de benefício na sobrevivência e risco aumentado de TEV a longo prazo. Caso seja colocado, deverá ser removido, assim que a anticoagulação possa ser retomada.⁴⁷

Conclusão

O TEV é uma das principais causas de morte e de redução da qualidade de vida em doentes com cancro, afetando cerca de 20% destes. A orientação do TEV no doente oncológico é complexa pois este apresenta risco elevado de TEV, de eventos trombóticos recorrentes e de eventos hemorrágicos, que vão evoluindo de forma dinâmica no decurso da doença. Como tal todos os profissionais de saúde que contactam com estes doentes devem estar familiarizados com as melhores estratégias de tratamento e tromboprofilaxia.^{14,24,49} A compreensão da Trombose Associada ao Cancro tem evoluído, resultando no desenvolvimento de novos MPR e opções farmacológicas.^{32,48} Em Portugal, o Grupo de Estudos de Cancro e Trombose (GESCAT) elaborou um consenso das recomendações para a orientação do TEV em doentes oncológicos.

As decisões sobre tromboprofilaxia devem considerar o risco

de TEV, potencial de hemorragia e preferências do doente, sendo que a tromboprofilaxia por rotina a todos os doentes não é recomendada. Em ambulatório, recomenda-se a avaliação de risco utilizando o MPR de Khorana, com profilaxia indicada para pacientes de risco intermédio a alto, sem risco significativo de hemorragia, sendo opções terapêuticas as HBPM e os ACOD, como apixabano e rivaroxabano.⁴⁹ Em pacientes cirúrgicos, o risco de TEV deve ser avaliado com o MPR de Caprini, a profilaxia farmacológica deve ser considerada para doentes de risco intermédio e alto, e a tromboprofilaxia mecânica pode ter indicação em casos selecionados.²⁸ Por último em relação à tromboprofilaxia, doentes admitidos a internamento com doença aguda e mobilidade reduzida devem receber profilaxia com HBPM.¹⁰

Em relação ao tratamento de TEV, pode-se utilizar HBPM ou DOAC, considerando as características do doente, tratamentos e tumor. O tratamento inicial compreende uma duração de cinco a dez dias, seguido por um período de tratamento de três a seis meses.³² Em pacientes com cancro ativo, deve ser considerado um prolongamento da anticoagulação. A reavaliação regular da relação de risco-benefício da manutenção da anticoagulação é essencial em todos os contextos.³⁸

O doente oncológico tem um risco aumentado de desenvolver TEV com impacto detrimental na morbimortalidade. Para mitigar o impacto do TEV, é crucial priorizar cuidados personalizados, envolver o doente nas decisões e realizar avaliações regulares. Em suma, as recomendações propostas auxiliam a prática clínica e promovem uma redução do impacto deletério do TEV. Mais investigação é necessária para aprimorar a compreensão da Trombose associada a Cancro e dessa forma melhorar a qualidade de vida do doente oncológico.

Prémios e Apresentações Prévias

Este trabalho não foi previamente publicado.

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

Todos os autores trabalham igualmente para a elaboração deste manuscrito.

All authors worked equally to prepare this manuscript.

Responsabilidades Éticas / Ethical Disclosures

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Confidencialidade dos dados: Durante todo o processo de investigação, foi assegurada a confidencialidade dos dados.

Fontes de Financiamento: Os autores declaram a não

existência de fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Data confidentiality: throughout the investigation process, the confidentiality was ensured.

Funding Sources: There were no external funding sources for this article.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned, external peer review.

References

- Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res.* 2010;125(6):490-3.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70(8):926-38.
- Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):57-65.
- Soff G. Thrombosis and Hemostasis in Cancer. Scope of the Problem and Overview. *Cancer treatment and research.* 2019;179:1-9.
- Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373(8):697-704.
- Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2003;1(12):2463-5.
- Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. *Virchow Triad.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances.* 2021;5(4):927-74.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7.
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(8):711-9.
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(8):720-8.
- de Winter MA, Dorresteijn JAN, Ageno W, Ay C, Beyer-Westendorf J, Coppens M, et al. Estimating Bleeding Risk in Patients with Cancer-Associated Thrombosis: Evaluation of Existing Risk Scores and Development of a New Risk Score. *Thromb Haemost.* 2022;122(5):818-29.
- Stashenko G, Lopes RD, Garcia D, Alexander JH, Tapson VF. Prophylaxis for venous thromboembolism: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(1):122-32.
- Munoz Martin AJ, Gallardo Diaz E, Garcia Escobar I, Macias Montero R, Martinez-Marin V, Pachon Olmos V, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico.* 2020;22(2):171-86.
- Streff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2021;19(10):1181-201.
- Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist.* 2017;22(5):601-8.
- Gerotziakas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist.* 2017;22(10):1222-31.
- Simanek R, Vormittag R, Ay C, Alguel G, Dunkler D, Schwarzinger I, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010;8(1):114-20.
- Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *Journal of Translational Medicine.* 2011;9(1):179.
- Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(18):2028-34.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520.
- Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology.* 2021;22(3):e105-e18.
- Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2018;32(7):1542-60.
- Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open.* 2020;5(1):e000610.
- Gerotziakas GT, Papageorgiou L, Salta S, Nikolopoulou K, Elalamy I. Updated clinical models for VTE prediction in hospitalized medical patients. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S62-S9.
- Zabrocka E, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Thromboprophylaxis in cancer patients in hospice. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University.* 2018;27(2):283-9.
- Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, Gallardo E, Font C, González-Porras JR, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond

- Clinical Practice Guidelines—A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. *TH Open*. 2018;02(04):e373-e86.
28. Agzarian J, Litle V, Linkins LA, Brunelli A, Schneider L, Kestenholz P, et al. International Delphi survey of the ESTS/AATS/ISTH task force on venous thromboembolism prophylaxis in thoracic surgery: the role of extended post-discharge prophylaxis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(5):854-9.
 29. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest*. 2022;162(5):e207-e43.
 30. Golemi I, Salazar Adum JP, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Disease-a-Month*. 2019;65(8):249-98.
 31. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive Summary. *Chest*. 2012;141(2):7S-47S.
 32. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *The Lancet Oncology*. 2022;23(7):e334-e47.
 33. Maclean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient Values and Preferences in Decision Making for Antithrombotic Therapy: A Systematic Review. *Chest*. 2012;141(2):e1S-e23S.
 34. Mandalà M, Falanga A, Roila F, Group EGW. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
 35. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaiwas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
 36. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608.
 37. Lyman GH, Kuderer NM. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Thrombosis Research*. 2020;191:S79-S84.
 38. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thrombosis Research*. 2017;157:90-6.
 39. Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, Moodley O, et al. Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus. *Current Oncology*. 2021;28(6):5434-51.
 40. Lloyd AJ, Dewilde S, Noble S, Reimer E, Lee AYY. What Impact Does Venous Thromboembolism and Bleeding Have on Cancer Patients' Quality of Life? *Value in Health*. 2018;21(4):449-55.
 41. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist*. 2017;22(2):199-207.
 42. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59(8):967-80.
 43. Schaefer JK, Elshoury A, Nachar VR, Streiff MB, Lim MY. How to Choose An Appropriate Anticoagulant for Cancer-Associated Thrombosis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2021;19(10):1203-10.
 44. Khorana A, Dalal, Lin, Connolly. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2013:101.
 45. Weeda ER, Hakamiun KM, Leschorn HX, Tran E. Comorbid cancer and use of thrombolysis in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(2):324-7.
 46. Wu S, Xing Z, Lin J, Liu H, Cui F, Xu R. Clinical practice: intravenous thrombolysis in a patient with active cancer who experienced wake-up stroke. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(3):030006052110001.
 47. Teivelis MP, Schettini IH, Pignataro BS, Zottele Bomfim GA, Centofanti G, Fonseca IYI, et al. Inferior Vena Cava Filter in Cancer Patients: On Whom Should We Be Placing Them? *Ann Vasc Surg*. 2021;71:220-9.
 48. Marin A, Bull L, Kinzie M, Andresen M. Central catheter-associated deep vein thrombosis in cancer: clinical course, prophylaxis, treatment. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2021;11(4):371-80.
 49. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):e566-e81.
 50. Czup AL, Becker A, Wen PY. Thrombotic Complications in Gliomas. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(4):326-33.
 51. Weinstock MJ, Uhlmann EJ, Zwicker JI. Intracranial hemorrhage in cancer patients treated with anticoagulation. *Thromb Res*. 2016;140 Suppl 1:S60-5.
 52. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother*. 2009;43(6):1064-83.
 53. Mavrakanas TA, Charytan DM, Winkelmayer WC. Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(5):489-96.
 54. Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(1):1-12.
 55. Vathiotis IA, Syrigos NK, Dimakakos EP. Tinzaparin Safety in Patients With Cancer and Renal Impairment: A Systematic Review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:107602962097959.
 56. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2009;15(5):408-12.
 57. Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2021;34(6):416-22.
 58. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfus*. 2019;17(3):171-80.
 59. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(8):1874-82.
 60. Raja H, Thachil J. How to optimise anticoagulation for patients who are obese. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020;81(1):1-8.
 61. Bravo Villa V, Romero J, Rojas-Zaldivar E, Cervantes M, Villa-Márquez MDR, Baz P, et al. Apixaban in low-weight patients with cancer-associated thrombosis: A cross sectional study of drug levels. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(3):421-5.
 62. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(7):615-24.
 63. Boon G, Van Dam LF, Klok FA, Huisman MV. Management and treatment of deep vein thrombosis in special populations. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):685-95.
 64. Alsheef MA, Alabbad AM, Albassam RA, Alarfaj RM, Zaidi ARZ, Al-Arfaj O, et al. Pregnancy and Venous Thromboembolism: Risk Factors, Trends, Management, and Mortality. *BioMed Research International*. 2020;2020:1-6.
 65. Papakotoulas P, Tsoukalas N, Christopoulou A, Ardavanis A, Koumaki G, Papandreou C, et al. Management of Cancer-associated Thrombosis (CAT): Symptomatic or Incidental. *Anticancer Res*. 2020;40(1):305-13.



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Biologia e Imunoterapia

Autores:

André Mansinho ¹

Afiliação:

¹ Diretor de Investigação Clínica do START - Center for Cancer Care em Lisboa

ORCID:

André Mansinho - 0000-0001-8771-0838

Autor para correspondência:

André Mansinho
START - Center for Cancer Care
Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa
andr3.m@gmail.com

Recebido/Received: 2024-07-30

Aceite/Accepted: 2024-10-03

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.

Resumo e Crítica dos Trabalhos Apresentados no simpósio Best of ASCO 2024

Biologia e Imunoterapia

Best of ASCO 2024

Introdução

Na edição de 2024 do simpósio Best of ASCO, foram apresentados diversos trabalhos inovadores na área de biologia e imunoterapia oncológica. Este artigo tem como objectivo resumir as principais descobertas e avanços apresentados, além de fornecer uma análise crítica sobre a relevância e impacto desta investigação no campo da oncologia.

“Atezolizumab in Patients (pts) with Tumor Mutational Burden (TMB)–High Tumors from the TAPISTRY Trial”

O TMB é uma medida do número de mutações por megabase (mut/Mb) de DNA num tumor. Um TMB elevado está associado à produção de neoantígenos, que são péptidos diferentes dos nativos do hospedeiro, apresentados na superfície das células tumorais e que podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário. Assim, tumores com um TMB alto são, em teoria, considerados mais imunogénicos, o que pode torná-los mais responsivos aos inibidores de checkpoint imunitário (ICI).

Este ensaio investigou o uso de Atezolizumab em doentes com tumores de alta carga mutacional, utilizando dois *cutoffs*: ≥ 13 mutações/Mb e ≥ 16 mutações/Mb. A análise incluiu 148 doentes, com uma idade média de 63 anos (11-86), 56% do sexo masculino e 56% com duas ou mais linhas de terapia anteriores. Os resultados mostraram uma taxa de resposta objectiva (ORR) de 22,5% para doentes com TMB ≥ 16 mut/Mb e 20,2% para TMB ≥ 13 mut/Mb. A duração mediana de resposta (DoR) não foi atingida em ambos os subgrupos, indicando respostas duradouras em muitos doentes com resposta. A sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi de 2,8 meses para TMB ≥ 16 mut/Mb e 2,7 meses para TMB ≥ 13 mut/Mb, sugerindo rápida progressão da doença em doentes não respondedores. A segurança foi consistente com o perfil conhecido do atezolizumab, com os eventos adversos mais comuns a serem reportados a serem a fadiga (22%) e anemia (20%).

Apesar deste estudo reforçar um potencial do TMB como biomarcador para a imunoterapia, existem várias limitações. Embora exista uma correlação geral entre um elevado TMB e um aumento na infiltração de células T, a relação é influenciada por múltiplos factores e pode variar entre diferentes tipos de tumor e tumores individuais. Um TMB elevado está associado à produção de neoantígenos que podem atrair células T, aumentando o potencial para uma resposta imune robusta. No entanto, a complexidade do microambiente tumoral e a presença de factores imunossupressores podem modular essa relação.

Compreender as nuances dessa correlação é crucial para o uso efectivo do TMB e da infiltração de células T como biomarcadores para a resposta à imunoterapia. Adicionalmente, o TMB pode variar significativamente dependendo da tecnologia de sequenciação e das metodologias utilizadas. A sequenciação do exoma completo (WES) oferece uma cobertura abrangente das mutações, mas é dispendiosa e complexa, enquanto os painéis de sequenciação direccionados fornecem uma abordagem mais focada e económica, podendo não capturar algumas mutações. A variabilidade também surge de diferentes métodos de detecção e contagem de mutações e dos pipelines bioinformáticos usados para analisar os dados de sequenciação. A padronização para medir e reportar o TMB é essencial para reduzir discrepâncias e melhorar a comparabilidade, embora alcançar uma harmonização total seja um desafio. Esta variabilidade na relação TMB/infiltração linfocitária, bem como a ausência de padronização nos pontos de corte de TMB e a curta PFS em não respondedores, indicam a necessidade de investigação adicional para melhorar a seleção de doentes.

“Phase 1/2 Study of the TGF- β -Trap-Enhanced Oncolytic Adenovirus, AdAPT-001, Plus an Immune Checkpoint Inhibitor for Patients with Immune Refractory Cancers”

A utilização de vírus oncolíticos no tratamento do cancro é uma abordagem promissora que explora a capacidade de alguns vírus para infectar e destruir células tumorais. São tipicamente projectados para infectar e replicar-se selectivamente dentro das células tumorais, levando à morte celular e à activação de uma resposta imune contra o tumor. O TGF- β é uma citocina que contribui para o ambiente imunossupressor dos tumores. Inibe a activação e a proliferação de várias células do sistema imunitário, incluindo células T e células natural killer (NK), que são cruciais para a resposta imune antitumoral. Ao suprimir essas células imunológicas, o TGF- β pode limitar a eficácia das terapêuticas mediadas pelo sistema imunitário, incluindo os vírus oncolíticos, que dependem do sistema imune para eliminar as células tumorais. Níveis elevados de TGF- β no microambiente tumoral também podem inibir a replicação e a propagação viral, alterando as vias de sinalização celular e reduzindo a entrada ou a eficiência da replicação viral.

Este estudo fase 1/2 avaliou o adenovírus oncolítico AdAPT-001, que para além do seu potencial oncolítico, também neutraliza o TGF- β , combinado com ICI em doentes com neoplasias refractárias à terapêutica convencional. O estudo incluiu 36 pacientes (22 homens e 14 mulheres), com idade média de 60,8 anos (23-86). Vinte e quatro pacientes receberam AdAPT-001 em combinação com um ICI, enquanto 12 receberam apenas AdAPT-001. A combinação resultou em 7 respostas favoráveis (1 resposta completa e 6 respostas parciais – ORR 29,1%) e uma taxa de benefício clínico (DCR) de

62,5%. Entre os pacientes que progrediram anteriormente com ICI, a taxa de resposta foi de 31,2%. O perfil de segurança mostrou eventos adversos principalmente de grau 1/2, sendo os mais comuns sintomas gripais transitórios e reações relacionadas à injeção do fármaco.

Apesar dos resultados promissores, a utilização de vírus oncolíticos no tratamento do cancro apresenta várias limitações, como a dificuldade em seleccionar especificamente células tumorais devido à heterogeneidade dos tumores e a possibilidade de infecção de células normais. Adicionalmente, a necessidade de injeção directa do vírus nas lesões tumorais pode limitar a aplicabilidade em todos os tipos de tumores e complicar a administração. A resposta imune do hospedeiro pode também reduzir a eficácia do tratamento, e a entrega eficaz do vírus pode ser dificultada por barreiras físicas e pela complexidade do microambiente tumoral, embora, neste caso particular, a particularidade de neutralizar o TGF- β parece superar esta limitação. Outro ponto que poderá limitar a aplicabilidade em larga escala, é que o desenvolvimento deste tipo de terapêuticas é complexo e dispendioso.

Neste ensaio surgiram respostas promissoras, particularmente em doentes previamente tratados com ICI, com respostas observadas fora do local da injeção e em patologias com poucas alternativas terapêuticas, pelo que a combinação de AdAPT-001 com inibidores de *checkpoint* mostra potencial em aumentar a resposta imunológica em várias neoplasias refractárias aos tratamentos padrão.

“Efficacy and Safety of LM-108, an Anti-CCR8 Monoclonal Antibody, in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Gastric Cancer: Results from Phase 1/2 Studies”

No microambiente tumoral, as células T reguladoras (Tregs) desempenham um papel crucial na supressão da resposta imune antitumoral, facilitando o crescimento das células tumorais. Elas inibem a activação e a função das células T efectoras, como as células T citotóxicas, através da secreção de citocinas imunossupressoras, como TGF- β e IL-10. Além disso, as Tregs afectam a apresentação de antígenos pelas células dendríticas e promovem a acumulação de outras células imunossupressoras, como as células mieloides supressoras (MDSCs). Estas interações criam um microambiente favorável ao tumor, protegendo as células tumorais da destruição imunológica e estimulando a angiogénese e o crescimento tumoral. As Tregs também podem reduzir a eficácia das terapias imunológicas, como os ICI.

O CCR8 é um receptor de quimiocina que é preferencialmente expresso nas Tregs do microambiente tumoral, distinguindo-as das Tregs normais em tecidos saudáveis. Devido à sua alta expressão nas Tregs tumorais, o CCR8 é um alvo terapêutico promissor para a depleção selectiva dessas células

no microambiente tumoral. Estratégias que têm como alvo o CCR8, como anticorpos monoclonais anti-CCR8, podem especificamente eliminar as Tregs no microambiente tumoral, minimizando o impacto nas Tregs presentes em tecidos normais e preservando a homeostasia imunitária saudável. A redução das Tregs tumorais pode aliviar a imunossupressão e permitir uma resposta imune mais robusta contra as células tumorais, melhorando potencialmente a eficácia dos ICI.

Neste trabalho, LM-108, um anticorpo monoclonal anti-CCR8, combinado com ICI, demonstrou ser eficaz e seguro em doentes com cancro gástrico. A análise incluiu 48 pacientes com cancro gástrico, a maioria já submetida a pelo menos um tratamento anterior, com cerca de 90% a ter exposição prévia a um anti-PD1. A combinação de LM-108 com um anti-PD-1 resultou numa ORR de 36,1% e numa DCR de 72,2%. Entre os 11 pacientes que tiveram progressão na primeira linha de tratamento, a ORR foi de 63,6% e a DCR foi de 81,8%. Utilizando a expressão de CCR8 no microambiente tumoral como potencial biomarcador selectivo de resposta, enriqueceu a ORR para 87,5% e a DCR para 100%.

A depleção selectiva de Tregs no microambiente tumoral com o LM-108 parece melhorar a resposta aos ICI, mesmo em doentes refractários aos mesmos, com um perfil de segurança bastante razoável. Os resultados são promissores, especialmente em pacientes com alta expressão de CCR8. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar a eficácia em populações maiores e avaliar os efeitos adversos a longo prazo.

“Lete-cel in Patients with Synovial Sarcoma or Myxoid/Round Cell Liposarcoma: Planned Interim Analysis of the Pivotal IGNYTE-ESO Trial”

A terapêutica celular adoptiva é uma forma de tratamento que utiliza as células do sistema imunitário do próprio doente para eliminar as células tumorais. Assim como a terapêutica com células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell), a terapêutica com células T com receptor TCR (T-cell receptor) modificado envolve a modificação genética de células T, mas as duas funcionam através de mecanismos diferentes.

A principal diferença entre as duas está na forma como as células T são modificadas para reconhecer e atacar as células tumorais. Na terapêutica com células CAR-T, as células T do paciente são geneticamente alteradas para expressar um receptor quimérico que se liga directamente a antígenos específicos na superfície das células tumorais, independentemente do tipo de célula que apresenta o antígeno. Em contraste, a terapêutica com células T com receptor TCR modificado envolve a modificação das células T para expressar um receptor específico que reconhece fragmentos de antígenos tumorais apresentados pelas moléculas MHC (Complexo Major de Histocompatibilidade) classe I nas células tumorais, o que permite a identificação de antígenos intracelulares e derivados

de proteínas dentro das células tumorais. Assim, enquanto as células CAR-T são focadas em antígenos de superfície, a terapêutica com células TCR tem como alvo antígenos internos processados e apresentados por MHC.

O NY-ESO-1 é um antígeno tumoral amplamente expresso em vários tipos de neoplasias como melanoma ou sarcomas, mas raramente encontrado em tecidos normais, excepto nos testículos. Devido à sua alta imunogenicidade e expressão restrita a células tumorais, é um alvo potencial para terapêuticas anti-neoplásicas, incluindo vacinas e terapêuticas com células T modificadas para reconhecer e destruir células que expressam esse antígeno.

O letetregene autoleucel (lete-cel), que tem como alvo o antígeno NY-ESO-1, demonstrou uma eficácia significativa em doentes com sarcoma sinovial (SyS) e lipossarcoma mixoide/celular redonda (MRCLS).

Com uma ORR de 40% entre os doentes avaliáveis, o lete-cel demonstra um potencial muito além dos tratamentos convencionais, sobretudo em doentes refractários aos tratamentos padrão de primeira linha. Dos 98 doentes incluídos, 73 receberam lete-cel e 45 foram avaliáveis para eficácia, verificando-se duas respostas completas e 16 respostas parciais. Isto é particularmente convincente, dado que as taxas de resposta foram consistentes tanto nos subgrupos de SyS quanto de MRCLS, com 39% e 41%, respectivamente. Além disso, a duração mediana da resposta foi de 10,6 meses. Estes dados destacam a capacidade do lete-cel de induzir respostas profundas e duradouras, oferecendo uma perspectiva de remissão sustentada que é frequentemente difícil de alcançar nestas patologias.

Os eventos adversos observados estavam alinhados com as expectativas para terapêuticas celulares desta natureza. A maioria dos eventos secundários graves foram de natureza hematológica, associados à terapêutica linfodepletora.

Esta é necessária antes da terapia com células T adoptivas para criar um ambiente mais favorável à expansão e eficácia das células T modificadas. Assim, é possível reduzir o número de células T endógenas no organismo do doente, o que ajuda a minimizar a competição por recursos, como citocinas e factores de crescimento, entre as células T infundidas e as células T nativas do doente. Ao diminuir a carga celular endógena, a linfodepleção permite que as células T adoptivas se expandam e proliferem de maneira mais eficiente e eficaz. Além disso, a linfodepleção pode contribuir para a redução da resposta imune contra as células T modificadas, diminuindo o risco de rejeição e melhorando a capacidade dessas células para atacar as células tumorais. Infelizmente, a terapêutica linfodepletora tem também o potencial de induzir citopenias prolongadas, que podem produzir complicações ameaçadoras de vida, tendo sido verificadas duas mortes tóxicas neste ensaio.

Adicionalmente, o síndrome de libertação de citocinas (CRS) foi objectivado em mais de 80% dos doentes, com 54% dos doentes a necessitar de tocilizumab, sendo a sua instituição precoce crucial para a resolução deste evento adverso.

Estes dados de eficácia pintam um quadro promissor para o futuro do lete-cel no tratamento destas patologias, sendo contudo crucial a selecção dos doentes para este tipo de terapêuticas, devido à logística necessária e também à potencial toxicidade. Outro ponto importante é que sendo uma terapêutica restrita à expressão do NY-ESO-1, bem como a determinados tipos de HLA, fará com que a taxa de atrito para a inclusão de doentes seja elevada. Para os doentes com sarcoma sinovial, que historicamente enfrentaram uma escassez de

tratamentos eficazes, o lete-cel representa uma nova fronteira.

Conclusão

Os trabalhos apresentados no simpósio Best of ASCO 2024 destacam a evolução contínua na biologia e imunoterapia do cancro, oferecendo novas esperanças para os doentes. A investigação contínua destes agentes e a validação clínica serão cruciais para transformar estes avanços em tratamentos padrão.



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024

Early Breast Cancer

Autores:

Leonor Matos ¹

Afilição:

¹ Oncologia Médica – Centro Clínico
Champalimaud

ORCID:

Leonor Matos – 0000-0001-9568-238X

Autor para correspondência:

Leonor Matos
Centro Clínico Champalimaud
Avenida Brasília
1400-038 Lisboa
analeonormatos9@gmail.com

Recebido/Received: 2024-08-05

Aceite/Accepted: 2024-10-19

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.

Early Breast Cancer

Best of ASCO 2024

Introduction

At the 2024 ASCO Conference, several innovative works were presented in the field of Early Breast Cancer, that dive into old and new biomarkers and their potential to inform potential practice changing decisions. This review highlights four of the most relevant presentations in this disease setting.

A-BRAVE trial: A phase III randomized trial with avelumab in early triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy or at high risk after primary surgery and adjuvant chemotherapy

The A-BRAVE trial is an academic, phase III, randomized trial using avelumab in early triple-negative breast cancer (TNBC) with residual disease after neoadjuvant chemotherapy or at high risk after primary surgery and adjuvant chemotherapy. Contextualizing, this trial addresses the most aggressive breast cancer subtype, TNBC, for which neoadjuvant systemic treatment is currently considered standard of care for stage \geq T1c or N+ disease. Important to state is that, at the time of this study (2015), chemotherapy was the only standard systemic therapy for patients with early TNBC and no effective therapy was available for patients with invasive residual disease after neoadjuvant therapy. However, not achieving a pathological complete response at the time of surgery after neoadjuvant treatment, is linked with a poor prognosis.^{1,2}

Treatment options for TNBC have incorporated the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) and several studies have been conducted to explore the role of these therapies in the early disease setting. Avelumab, an anti PD-L1 antibody, has shown activity and an acceptable safety profile in a variety of solid tumors and immune biomarkers such as tumor-infiltrating lymphocyte (TILs) and PD-L1 expression have shown to be prognostic in this setting, while PD-L1 also predicts efficacy of immune-checkpoint inhibitors in metastatic breast cancer. Therefore, the A-BRAVE trial was designed to evaluate the role of escalating treatment with Avelumab in high risk early TNBC.

In this trial, high risk disease was defined according to two strata. A stratum A, in adjuvant setting, for patients that had disease staging of: pT2N1, pT3-4 N0-3, pN2-3 any T and a stratum B (post-neoadjuvant), defined as residual invasive carcinoma in the breast and/or axillary lymph nodes.

Patients in any strata had to receive anthracycline and taxane (neo)adjuvant chemotherapy. An important amendment in 2018 was performed to allow patients in stratum B to receive additional post-operative chemotherapy and were randomized at completion of treatment, which allowed for delivering treatment with adjuvant capecitabine. Patients, divided into stratum A or B, were randomized 1:1 to receive Avelumab 10mg/kg, iv, every 2 weeks for 52 weeks or for observation. The co-primary efficacy endpoints were disease-free survival (DFS) and disease-free survival in stratum B (post-neoadjuvant). Secondary efficacy endpoints were overall survival (OS) and disease-free survival in PD-L1 positive patients. The target effect for statistical analysis was a 13.6% improvement (from 60% to 73.6%) in 3-year DFS rate, which interestingly contrasts with the results of the landmark phase III registration KEYNOTE-522 trial, with an event-free survival at 3 months of 84.5% vs 76.8% in the control.³

A total of 477 patients were randomized. When analyzing overall patients' characteristics, it is worth pointing out that only 24% patients received adjuvant capecitabine in the stratum B, although all with residual disease, and most had a residual cancer burden of 2. Focusing on results, the primary endpoint of DFS was not met, since a non-statistically significant 5.1% improvement at 3-years DFS was observed, with HR 0.81, p -value=0.172. Similarly, DFS in stratum B was non-significant, with a 6.2% improvement and a HR 0.8 and p -value=0.170. Interestingly, the secondary endpoint of 3-year OS, showed an 8.5% additional benefit of adjuvant Avelumab, with an HR of 0.66 (p -value 0.035). Following these results, a post-hoc exploratory analysis was carried out to explore distant disease-free survival, showing also an improvement of 7.5% with HR 0.7 and p -value = 0.027. Focusing on safety, 27.9% patients discontinued treatment, mostly due to immune related adverse events (30.8%), the most frequent being hypothyroidism (13.2% any grade).

Summarizing, the A-Brave study did not meet its primary endpoint, but did meet a key secondary endpoint of OS and the exploratory endpoint of DDFS, without new safety signals and rare grade 3 or higher immune-related adverse events (irAEs). It is to congratulate the effort of running this academic trial that, although leading to a non-statistically significant improvement in 3-yr DFS, improved significantly OS, leading to the hypothesis that Avelumab may play a role for patients with high risk early TNBC after surgery. However, additional limitations need to be pointed out: the trial did not use standard of care chemotherapy, that would include the addition of carboplatin, but mostly it does not reflect the current standard of treatment with the combination of Pembrolizumab for these patients, as per the Keynote-522 trial. In the light of the new recommended treatment regimen, where most patients with stage II-III disease will receive already ICI as part of the neoadjuvant treatment regimen, an option like the one studied in the A-BRAVE trial could eventually be reserved for the situations of clinical understaging that go for upfront surgery,

although this represents an ever-bigger minority of patients.

For sure more granularity of data is needed, especially to understand who are the patients who derive more benefit from this treatment strategy. Findings from other trials, such as the Alexandra/Impassion030 phase 3 trial, presented at 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium, do not support the addition of the PD-L1 immune checkpoint inhibitor to adjuvant chemotherapy following primary surgery for early TNBC, since adjuvant-only immunotherapy with Atezolizumab added to a standard chemotherapy backbone failed to improve invasive disease-free survival compared with chemotherapy alone in patients with early-stage triple-negative breast cancer.

Serum anti-Mullerian hormone levels refine identification of premenopausal patients with HR+, HER2-, node-positive breast cancer most likely to benefit from adjuvant chemotherapy in SWOG S1007 (RxPONDER)

This study presentation brought to the discussion the need to refine who are the patients with early HR+/HER2- BC with 1 to 3 positive lymph nodes, who benefit from chemotherapy, using the data from the RxPonder study and intending to go further on the definition of menopausal status. Refreshing the RxPonder trial design, this phase III trial enrolled women with HR+/HER2- early BC and 1 to 3 positive lymph nodes, without distant metastasis, and in all the oncotype dx study was performed. Patients with a recurrence score of 0 – 25 were further randomized to receive chemotherapy followed by endocrine therapy, or endocrine therapy alone. Out of the 5000 women included, 1/3 of these patients were classified as “pre-menopausal” and, according to the final study results, chemotherapy benefit differed according to menopausal status, with pre-menopausal women deriving benefit from chemotherapy, with a 5-year absolute difference in invasive disease-free survival of 5.2%. Thus, despite the positive trial results, the oncotype-dx test could not be of use in the decision to spare chemotherapy to these group of pre-menopausal patients.

When dissecting these results, it is however interesting to realize that amongst the “premenopausal” patient subgroup, the older premenopausal, i.e. women with more than 50 years but still classified as premenopausal, seemed to derive less benefit from chemotherapy, leading to questioning how to better refine what are the premenopausal patients who derive more or less benefit from chemotherapy in an accurate manner?

The authors of this study thus postulated that anti-müllerian hormone (AMH) could be a useful serum marker to determine chemotherapy benefit if < 55 years. Indeed, lower AMH reflects fewer growing follicles, and AMH is more stable and reliable during menstrual cycle than estradiol and Follicular stimulating hormone (FSH). A total of 1016 patients from the

RxPonder trial were included in this analysis, of which 14-19% of “premenopausal” women < 55 years had traditional serum hormone levels in postmenopausal range and 21% had serum AMH in postmenopausal range (<10 pg/mL). Multivariable Cox models adjusted for confounders and testing the interaction of the variable and treatment for significance, found that pre-treatment serum AMH predicts chemotherapy benefit in “premenopausal” women < 55 years and that while patients with Low AMH seem to derive no benefit from chemotherapy, with no difference seen in 5-year IDFS, patients with medium/high AMH had a 7.8% improvement in 5-year IDFS with chemotherapy and a 4.4% improvement in DRFS.

It is thus possible to conclude that, in the RxPONDER trial, “premenopausal” women < 55 years with 1-3 Lymph nodes positive and a recurrence score < 25, 20.6% have low pre-treatment serum AMH levels < 10 pg/mL by traditional ELISA assay and did not benefit from adding chemotherapy to ET, making AMH a better indicator of adjuvant chemotherapy benefit than reported menopause status, age, or other serum hormone levels. Ongoing analyses include assessing serum hormones in ~300 UNICANCER pts <55 years since low serum AMH could classify who can safely forego adjuvant chemotherapy in women whose menopausal status is unclear.

The Impact of Adjuvant Endocrine therapy omission in ER-low Early stage Breast Cancer

At the meeting, Grace Mei Yee Choong, an oncologist at the Mayo Clinic, presented results of a retrospective analysis of patient outcomes from the National Cancer Database that examined the effect of adjuvant endocrine therapy (AET) use or omission in ER-positive breast cancer patients. The main research focus of this study was the population with ER-low tumors. ER positivity is strongly predictive of response to endocrine therapy in breast cancer. ER status is typically gauged based on the percentage and intensity of immunohistochemical staining of cancer cells. However, in a small number of patients, ER status is neither clearly negative, nor clearly positive, but instead shows very weak positivity, in the range of 1 to 10 percent of cells, indicating there is heterogeneity within the tumor. Patients with such ER-low breast cancer typically respond to chemotherapy similarly to ER-negative patients, but the benefits of endocrine therapy are less clear for those patients. Currently, there are no universal guidelines covering adjuvant endocrine therapy for ER-low breast cancer, and while patients with ER-low breast cancer are typically offered endocrine therapy, to date there has been little evidence of benefit for them. Choong and colleagues identified 1032 patients with stage I-III ER-low breast cancer, of which nearly 7,000 received neoadjuvant or adjuvant chemotherapy between 2018 and 2020, and compared outcomes for those who also received adjuvant endocrine therapy versus those who

did not. Median age was 55 years, 73% with PR-negative BC and 65% HER2-negative disease. Of these, 42% patients omitted adjuvant endocrine therapy. Factors associated with AET were PR-, HER2-, Ki67≥20%, higher grade, cN0 status and receipt of neoadjuvant chemotherapy.

After a median follow-up of three years, 586 patients had died. The researchers found that omission of adjuvant endocrine therapy was associated with significantly worse overall survival compared to those who received it (HR 1.25, 95% CI 1.05-1.48, p=0.01). Further, that effect was similar regardless of progesterone receptor status, HER2 status, or the cellular proliferation marker Ki-67. At follow-up, omission of endocrine therapy was associated with a 25 percent higher risk of death compared to those who received it. Of note, patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy in particular had worse overall survival when endocrine therapy was omitted.

These results contrast with other studies, as the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG) meta-analysis of randomized trials published in 2011,⁴ that showed that for ER-poor primary BC, tamoxifen did not significantly reduce overall recurrence rate and did not seem to reduce the incidence of contralateral breast cancer, despite limitations of the ligand-binding ER assay method used in the evaluated trials. Although the obvious limitations related with a retrospective analysis and the short follow-up, this study is clinically meaningful, and patients with ER-low breast cancer should be recommended endocrine therapy until further studies can be performed to identify those that are most likely to benefit.

Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC)

The global monarchE trial showed that 2-years of adjuvant abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, significantly improved invasive disease-free survival when added to endocrine therapy, for patients with HR+/HER2-, node-positive, high-risk early BC. This treatment is now globally approved and category 1 and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Score A rating.⁵

At the 2024 ASCO Meeting, Dr. Sherene Loi reported the prognostic utility of circulating tumor DNA (ctDNA) in a subset of 910 patients from the monarchE trial. These patients were cross-treatment arms, and this group was enriched for invasive disease events, in order to look at the sensitivity of the assay. The assay was tumor-informed, which means whole exome sequencing was performed on the primary tumor, and then each assay was designed specifically for the individual patient using that information. Patients had blood samples taken pre-study treatment, and at 3, 6 or 24 months of treat-

ment. The detection of ctDNA positivity at baseline occurred in about 8% of patients. However, despite this low-frequency and despite a high-risk population, this serial sampling was very informative. This exploratory analysis showed that patients that had detectable ctDNA (ctDNA-positive) at the start of the study experienced worse outcomes. Those who remained persistently ctDNA-positive or became positive after treatment were more likely to experience a recurrence event compared to those who persistently had no detectable ctDNA (ctDNA-negative). Those who became ctDNA-negative after treatment also had more favorable outcomes, regardless of treatment. Importantly, lead time from first ctDNA detection to IDFS event was relatively short

In summary, although the detection of ctDNA was relatively infrequent, ctDNA positivity seemed to be an important prognostic factor for increased risk of an iDFS event. These findings suggest that ctDNA clearance could become a non-invasive surrogate to monitor response to neoadjuvant (pre-surgery) therapy and for evaluation of future therapies in the future. These data suggest that patients who are positive for ctDNA at baseline and remain positive have very aggressive disease and are resistant to treatment and in the future will need some sort of rethink or different types of therapy quite early on. Nevertheless, proof of principle that patients will live longer and/or better if earlier action is taken is still warranted.+

References

1. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
2. Hamy AS, Darrigues L, Laas E, De Croze D, Topciu L, Lam GT, et al. Prognostic value of the residual cancer burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of bc patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2020;15(6 June):1–17.
3. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb;382(9):810–21.
4. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2011 Aug;378(9793):771–84.
5. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Oct;28(10):2340–66.



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Pulmão Localizado e Mesotelioma

Autores:

 Inês Guerreiro¹

Afilição:

¹ Serviço Oncologia Médica - ULS de São José

ORCID:

Inês Guerreiro - 0000-0002-9295-7605

Autor para correspondência:

Inês Guerreiro
ULS de São José
Rua José António Serrano
1150-199 Lisboa
ines.m.guerreiro@gmail.com

Recebido/Received: 2024-08-15

Aceite/Accepted: 2024-10-03

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.

Pulmão Localizado e Mesotelioma

Best of ASCO 2024

Resumo

O tratamento do cancro de pulmão tem evoluído significativamente nos últimos anos principalmente devido ao desenvolvimento da imunoterapia e das terapêuticas alvo-molecular. À semelhança do que acontece na doença avançada, também na doença localizada têm-se verificado avanços importantes que se traduzem em alterações do paradigma de tratamento neste contexto de doença. Neste artigo é feita uma análise dos principais trabalhos apresentados no congresso anual da American Society of Clinical Oncology, 2024, no âmbito de cancro do pulmão localizado e mesotelioma.

Artigo

O carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) estadio III é uma doença heterogénea, sendo que 20-25% dos doentes são diagnosticados neste estadio.¹ Esta heterogeneidade implica que, para a definição da melhor estratégia, o plano terapêutico seja definido em reunião multidisciplinar. À partida, é essencial definir se a doença é ou não ressecável. No cenário de irresscabilidade, no CPNPC sem mutações acionáveis, a realização de quimio-radioterapia concomitante seguido de tratamento de consolidação com Durvalumab²⁻⁴ constitui a melhor prática clínica. Caso a doença seja ressecável, a ressecção cirúrgica associada ou não a tratamento (neo)adjuvante será a melhor estratégia. O CPNPC no estadio III ressecável associa-se a baixa sobrevivência com taxas de sobrevivência global aos 5 anos a variar entre 24%-41%,⁵ sendo que o benefício em termos de sobrevivência global aos 5 anos com quimioterapia no contexto adjuvante ou neoadjuvante é de apenas 5%.^{6,7} No entanto, no CPNPC localizado sem mutações acionáveis destaca-se o importante papel que a associação de imunoterapia à quimioterapia tem demonstrado. A quimio-imunoterapia neoadjuvante ou peri-operatória quando comparada com quimioterapia resulta numa melhoria significativa da taxa de resposta patológica completa (pCR), taxa major de resposta (MPR), sobrevivência livre de eventos (EFS), sobrevivência global (OS) e taxa de ressecção completa (RO).⁸

O ensaio de fase 3 CheckMate 77T,⁹ à semelhança de outros ensaios,¹⁰⁻¹³ demonstrou que o nivolumab peri-operatório se associou a uma melhoria significativa da EFS quando comparado com placebo nos doentes com CPNPC ressecável estadio II-IIIb bem como melhoria das taxas de pCR e MPR. A análise exploratória deste ensaio apresentada na ASCO 2024, pretendeu avaliar o papel do nivolumab no contexto peri-operatório considerando o status ganglionar (N2 e não-N2). Concluiu-se que o nivolumab peri-

-operatório demonstrou benefício clínico, nomeadamente em termos EFS e aumento da taxa de pCR. Este benefício ocorreu tanto nos doentes no estadió clínico III N2 (HR 0,46) e não-N2 (HR 0,60), que são doentes tipicamente de mau prognóstico.

Após o tratamento neoadjuvante com nivolumab e quimioterapia, a viabilidade cirúrgica foi idêntica nos 2 subgrupos, sendo que 86% das cirurgias foram R0. Considerando o grupo de doentes N2, ocorreu um *downstaging* ganglionar em 67% dos doentes, sendo que 57% foram ypN0. A taxa pCR global foi de 29% e nos doentes com doença ganglionar em estações múltiplas foi de 38%. No grupo de doentes N2 que não obtiveram resposta patológica completa, ocorreu uma melhoria da EFS após a cirurgia com nivolumab quando comparado com placebo (HR 0,48). Em relação ao perfil de toxicidade, verificou-se que o nivolumab peri-operatório demonstrou um perfil idêntico nos 2 grupos (N2 e não N2). Os eventos adversos G3-4 relacionadas com o tratamento na doença N2 foi de 34% no grupo do nivolumab (26% no grupo do placebo). No grupo não-N2 foi de 29% (21% no grupo do placebo). Ocorreram 2 mortes em relação com o tratamento no grupo N2, após término do tratamento neoadjuvante com nivolumab, ambas por pneumonite. Relativamente aos efeitos adversos que levaram à suspensão de tratamento com nivolumab foi de 25% no grupo N2 vs 14% no grupo não-N2.

A análise exploratória do ensaio de fase 3 CheckMate 77T, sugere que a associação de nivolumab à quimioterapia parece trazer maior benefício aos doentes que apresentam doença mais avançada, ou seja, parece erradicar doença micro-metastática de forma mais precoce. Nos doentes com doença ressecável, a estratégia peri-operatória ou neoadjuvante parece ser preferível. Evidência clínica e pré-clínica demonstrou que poderá ocorrer uma resposta imunitária mais intensa quando a imunoterapia é administrada na presença de doença mensurável (tumor primário e adenopatias).¹⁴ No caso de uma estratégia peri-operatória, seria importante compreender se existe uma verdadeira vantagem em realizar o componente de tratamento adjuvante pelo que se aguardam estudos adicionais que comparem diretamente uma estratégia neoadjuvante com uma estratégia peri-operatória.

No caso do CPNPC estadió III irressecável, com mutação do gene *EGFR*, existe uma necessidade de otimizar o tratamento uma vez que o benefício do tratamento de consolidação com Durvalumab é incerto.¹⁵

O ensaio de fase 3 LAURA¹⁶ veio precisamente responder a esta necessidade, tendo avaliado o papel do osimertinib após quimio-radioterapia definitiva nos doentes com CPNPC estadió III irressecável com mutação do gene *EGFR*. Foram incluídos doentes com WHO *performance status* 0 ou 1 com mutações frequentes do *EGFR* (deleção do exão 19 ou mutação L858R) que não apresentassem progressão após tratamento de quimio-radioterapia (QRT) definitiva. Até 6 semanas após término da QRT definitiva, os doentes foram randomizados

de 2:1 para realizarem osimertinib 80 mg id ou placebo id até progressão ou toxicidade. Foi permitido *crossover* do braço placebo para o braço do osimertinib, após progressão de doença. O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS). Os objetivos secundários foram OS, PFS ao nível do sistema nervoso central e avaliação de segurança.

Aproximadamente 2/3 doentes apresentavam doença estadió IIIB/C e a maioria dos doentes apresentaram a deleção do exão 19 (52% no braço osimertinib; 59% no braço do placebo). Em ambos os braços de tratamento, a maioria dos doentes realizou QRT concomitante. Com um tempo de seguimento mediano de 22 meses, o osimertinib associou-se a uma melhoria significativa na PFS em todos os subgrupos de doentes (39,1 vs 5,6 meses; HR IC 95%: 0,16 (0,10-0,24).

Aos 2 anos, 65% dos doentes no braço do osimertinib encontravam-se vivos sem evidência de progressão de doença. A taxa de resposta objetiva foi de 57% com osimertinib e de 33% com placebo com uma diminuição do aparecimento de novas lesões (22% com osimertinib e 68% com placebo). Relativamente à OS, com 20% de maturidade dos dados, verificou-se uma tendência a favor do osimertinib com um HR 0,81 apesar da ausência de significância estatística, aguardando-se resultados adicionais. No braço do placebo, 81% dos doentes com progressão de doença fizeram *crossover* para o braço de tratamento com osimertinib, o que influencia a interpretação dos dados de OS. Em termos de perfil de segurança, verificou-se que ocorreram efeitos adversos \geq grau 3 em relação com o tratamento em 13% de doentes sob osimertinib (pneumonite de radiação, diarreia e pneumonia) vs 3% no braço do placebo (pneumonia). Ocorreram 3 mortes no braço do osimertinib por pneumonite, pneumonia e acidente de viação e 2 mortes no braço do placebo por enfarte do miocárdio e rutura de aneurisma aórtico.

Este estudo virá modificar o tratamento do CPNPC estadió III irressecável com mutação do gene *EGFR*, uma vez que neste contexto uma estratégia apenas com quimio-radioterapia é insuficiente. Por outro lado, a realização de tratamento de consolidação com imunoterapia no contexto de doença com mutação do *EGFR* também não parece trazer benefício. Assim, o tratamento de consolidação com osimertinib parece responder a esta necessidade. No entanto, existem algumas questões que devem ser consideradas, nomeadamente em relação à duração do tratamento. Neste ensaio os doentes realizavam tratamento até progressão ou toxicidade, ou seja, admite-se que a doença estadió III com mutação *EGFR* é efetivamente incurável e que por isso o tratamento deve manter-se. No entanto, será que esta estratégia é a melhor para todos os doentes ou alguns poderão parar o tratamento com segurança? Considerando os dados aos 5 anos do ensaio ADAURA¹⁷, percebemos que ao parar o tratamento com osimertinib, existe uma maior probabilidade de recidiva de doença, nomeadamente ao nível do SNC. Assim, a discussão deverá ser tomada caso a caso,

tendo em consideração o benefício que a manutenção do tratamento poderá conferir, principalmente ao nível de proteção ao nível do SNC, bem como o custo e toxicidade associado ao mesmo. Por outro lado, a avaliação da doença residual mínima ao longo do tratamento poderia ser uma ferramenta útil de forma a auxiliar nesta decisão.

O cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) é uma doença agressiva que se caracteriza por um rápido tempo de duplicação celular, alta fracção de crescimento e desenvolvimento precoce de metastização. Cerca de 2/3 dos doentes são diagnosticados com CPPC avançado, ou seja, com metastização à distância ou com um volume elevado de doença que impede o tratamento com radioterapia.¹⁸ Atualmente, o tratamento de CPPC limitado consiste em quimio-radioterapia concomitante, conferindo uma sobrevivência global mediana de cerca de 25-30 meses e uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 29-34%.^{19,20} No contexto de doença avançada,^{21,22} verificou-se que a associação de imunoterapia à quimioterapia se traduziu numa melhoria significativa da sobrevivência global quando comparado com uma estratégia pura de quimioterapia. Por outro lado, no CPNPC estadio III irressecável, como referido anteriormente, o tratamento de consolidação com imunoterapia após quimio-radioterapia também demonstrou benefício em termos de SLP e SG quando comparado com uma estratégia única de quimio-radioterapia.^{3,4}

O ensaio ADRIATIC é um ensaio de fase 3, randomizado, duplamente cego que incluiu doentes com CPPC limitado, inoperável, estadio I a III com um WHO PS 0 ou 1, submetidos a tratamento de quimio-radioterapia concomitante sem progressão de doença. Os doentes realizaram 3 a 4 ciclos de quimioterapia com platino e etoposido e 60 a 66 Gy diariamente ao longo de 6 semanas ou 45 Gy duas vezes por dia ao longo de 3 semanas. Foi permitida a realização de irradiação profilática intracraniana (PCI) antes da randomização. Os doentes foram randomizados 1:1:1 para realizarem durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas até progressão, toxicidade ou um máximo de 24 meses; placebo a cada 4 semanas até progressão, toxicidade ou um máximo de 24 meses; ou 4 ciclos de durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas e tremelimumab 75 mg a cada 4 semanas seguido de durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas até progressão, toxicidade ou um máximo de 24 meses.

Os objetivos primários foram a avaliação da OS e PFS no braço do durvalumab vs placebo. Os objetivos secundários foram a avaliação da OS e PFS no braço do durvalumab e tremelimumab vs placebo bem como dados de segurança. Os dados apresentados dizem respeito aos objetivos primários e aos dados de segurança. Globalmente, as características dos doentes estavam bem balanceadas entre o grupo do Durvalumab (n=264) e o grupo do placebo (n=266), sendo que a maioria dos doentes incluídos apresentavam doença no estadio III. O esquema de quimioterapia mais realizado consistiu em cisplatina-etoposido e a maioria dos doentes realizou o

esquema de radioterapia diário. A PCI foi realizada na maioria dos doentes (54% em cada braço). Completaram os 2 anos de tratamento, cerca de 1/3 dos doentes no braço de Durvalumab e ¼ no braço do placebo. A principal razão para a suspensão do tratamento foi progressão de doença – 46% no braço de Durvalumab e 58% no braço do placebo. A realização de Durvalumab associou-se a uma melhoria estatisticamente significativa da OS em todos os subgrupos. Globalmente a realização de Durvalumab associou-se a uma redução do risco de morte de 27% (HR 0,73, valor *p* 0,0104). Com um tempo de seguimento mediano de 37 meses (3 anos), a SG mediana foi de 55,9 vs 33,4 meses (diferença de aproximadamente 2 anos). Aos 3 anos, 56,5% dos doentes estavam vivos no braço de Durvalumab e 47,6% no braço do placebo.

O mesmo se verificou em termos de PFS em todos os subgrupos, com uma melhoria significativa no grupo de Durvalumab com 16,6 meses vs 9,2 no grupo de placebo (HR 0,76, valor *p* 0,0161). Aos 2 anos, 46,2% dos doentes no braço do Durvalumab mantinham tratamento sem progressão e 34,2% no grupo do placebo. Em termos de segurança, os eventos adversos ≥ G3 ocorreram em 24% em ambos os grupos. Os eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento ocorreram em 16% dos doentes sob Durvalumab e 10,6% dos doentes sob placebo. Relativamente aos eventos adversos imuno-mediados ≥ G3 ocorreram em 5,3% dos doentes sob Durvalumab e 1,5% sob placebo. A toxicidade mais frequente em ambos os braços de tratamento foi a pneumonite de radiação uma vez que todos os doentes randomizados tinham de ter cumprido QRT concomitante (23%). O excesso de toxicidade documentado com Durvalumab relacionou-se com a toxicidade esperada tendo em conta o tratamento com imunoterapia. Ocorreu uma morte no grupo do durvalumab por pneumonite.

Este estudo valida uma estratégia já avaliada no contexto de doença extensa, validando a realização de Durvalumab num contexto de doença localizada. Apesar do benefício demonstrado em termos de sobrevivência global com a realização de Durvalumab durante 2 anos, a mediana do número de ciclos de tratamento realizados foram de apenas 9. Concluiu-se que a maioria dos doentes não completou o tempo de tratamento previsto por progressão de doença. Analisando os dados da estratégia de quimio-imunoterapia na doença extensa, a magnitude do benefício com Durvalumab na doença localizada é francamente superior relativamente à doença extensa (2 anos vs 2 meses de diferença na OS). Colocam-se algumas questões: existirão diferenças biológicas que expliquem esta diferença entre doença localizada e doença extensa? Considerando os subtipos moleculares de CPPC, será que neste ensaio foram incluídos predominantemente doentes com subtipos que impliquem uma ambiente pró-inflamatório, contribuindo desta forma para uma melhor resposta à imunoterapia? Ou a promoção deste ambiente pró-inflamatório dever-se-á à realização de quimio-radioterapia?

O mesotelioma pleural maligno é uma neoplasia agressiva associada à exposição ao asbestos, cujas opções terapêuticas são limitadas. As associações nivolumab-ipilimumab²³ ou platina-pemetrexed-pembrolizumab²⁴ demonstraram melhoria da OS comparativamente com QT à base de platina-pemetrexed, especialmente no subtipo não-epitelióide. Também a associação de bevacizumab à cisplatina-pemetrexed²⁵ traduz-se numa melhoria da SG comparativamente com QT, especialmente no subtipo não-epitelióide. O facto do bevacizumab exercer um efeito imunomodulador poderá condicionar um papel sinérgico com os iCI²⁶. Neste sentido o ensaio de fase 3 BEAT-meso avaliou o papel do atezolizumab em associação com bevacizumab e quimioterapia (ABC) comparativamente com a associação de bevacizumab com quimioterapia (BC). Foram incluídos doentes com ECOG PS 0-1, com diagnóstico histológico confirmado de mesotelioma pleural maligno, sem indicação para cirurgia radical e com doença mensurável pelos critérios RECIST modificado. Os doentes foram randomizados 1:1 para o braço de tratamento ABC que consistia em 4-6 ciclos de QT à base de carboplatina e pemetrexed associado a atezolizumab e bevacizumab até progressão de doença ou toxicidade inaceitável ou para o braço de controlo que consistia no mesmo esquema de QT em associação com bevacizumab até progressão ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário foi OS e os secundários foram PFS, taxa de resposta, taxa de controlo da doença, duração de resposta, tempo até falência do tratamento, eventos adversos e qualidade de vida. No total, foram incluídos 400 doentes, sendo que à data de censura, 55 doentes estavam vivos no braço de tratamento ABC e 50 no braço BC. A causa mais frequente para suspensão do tratamento foi progressão de doença. Como seria de esperar, tendo em conta o diagnóstico de mesotelioma, verificou-se um predomínio de doentes do sexo masculino em ambos os braços de tratamento e a histologia predominante foi do tipo epitelióide. Globalmente, entre os dois grupos de tratamento, as características dos doentes estavam bem balanceadas entre grupos, apesar de existir um predomínio numérico no braço BC relativamente a doentes com ECOG PS 1, histologia do tipo não epitelióide, expressão de PD-L1 positiva e score da EORTC de mau prognóstico. Relativamente ao objetivo primário, OS, verificou-se que este não foi atingido apesar da estratégia ABC se ter traduzido numa melhoria da OS relativamente à estratégia BC (20,5 meses versus 18,1; HR 0,84, IC 95%: 0,66-1,06, valor p 0,14).

Analisando os subgrupos, verificou que o benefício em termos de OS com a estratégia ABC foi superior nos doentes com histologia do tipo não epitelióide (17,9 meses no grupo do tipo não epitelióide vs 10 meses no grupo do tipo epitelióide; HR 0,50; p 0,0022), expressão de PD-L1 positiva (21,2 meses no grupo PD-L1 positivo vs 15 meses no grupo PD-L1 negativo; HR 0,66; p 0,027) e de mau prognóstico. Relativamente ao objetivo secundário PFS, verificou-se uma melhoria significativa no braço ABC, 9,2 meses comparativamente com 7,6 meses no

braço BC (HR 0,72, valor p 0,0020). Os doentes com histologia do tipo não epitelióide e os doentes com score EORTC mau prognóstico beneficiaram de forma significativa em termos de PFS com o esquema ABC. Em termos de taxa resposta, não existiu uma diferença significativa entre os 2 grupos de tratamento (ABC - 55% vs BC - 49%). Nos doentes respondedores, verificou-se uma melhoria significativa em termos da duração de resposta no braço ABC (8,2 meses vs 5,6 meses; valor p 0,0041). Em termos de toxicidade, verificou-se que a adição de atezolizumab à quimioterapia e bevacizumab se associou a uma maior taxa de eventos adversos. Globalmente, os efeitos secundários mais frequentes em relação com o tratamento, foram fadiga, náuseas, anemia, neutropenia e hipertensão. Os efeitos secundários mais frequentes no grupo ABC relativamente ao braço BC, foram a trombocitopenia, elevação da creatinina, prurido e rash maculo-papular. A suspensão do tratamento por toxicidade ocorreu em 27% dos doentes no braço ABC e em 15% no braço BC. Ocorreram 7 mortes no braço ABC (perforação cólica, neutropenia febril, miocardite, miosite e 3 doentes por sépsis) e 1 morte no grupo BC (hemorragia intracraniana). Relativamente à qualidade de vida, não existiram diferenças significativas entre os 2 braços de tratamento.

Este ensaio corrobora a já atual prática clínica no tratamento do mesotelioma pleural maligno. Os doentes com histologia do tipo não epitelióide respondem pior à quimioterapia, pelo que têm benefício em realizar imunoterapia. Isto já não é tão evidente nos doentes com histologia do tipo epitelióide.^{23,24} Existem diferenças na expressão de genes relacionados com a imunidade na histologia sarcomatóide e na histologia epitelióide que poderão explicar esta diferença. Seria relevante compreender quais os doentes com histologia epitelióide que beneficiam em realizar imunoterapia. Mais ainda, seria essencial banir os asbestos sendo esta uma medida essencial para prevenir o aparecimento de mesotelioma.

Referências

1. Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, Nikita Sandeep Wagle, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J. Clin.* 2023, 73, 17-48.
2. Megan E Daly, Navneet Singh, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1356-1384.
3. Scott J Antonia, Augusto Villegas, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.
4. Scott J Antonia, Augusto Villegas, et al; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2342-2350.
5. Peter Goldstraw, Kari Chansky, John Crowley, Ramon Rami-Porta, Hisao Asamura, Wilfried E Eberhardt, Andrew G Nicholson, Patti Groome, Alan Mitchell, Vanessa Bolejack; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the

- TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):39-51.
6. Jean-Pierre Pignon, Hélène Tribodet, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
 7. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014 May 3;383(9928):1561-71.
 8. Antonio Nuccio, Giuseppe Viscardi, et al. Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: Impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies. *Eur J Cancer.* 2023 Dec;195:113404.
 9. Tina Cascone, Mark M Awad, et al.; CheckMate 77T Investigators. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024 May 16;390(19):1756-1769.
 10. Spicer JD, Gao S, Liberman M, et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2023;34:Suppl 2:S1297-S1298 ([https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(23\)04196-0/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(23)04196-0/fulltext)).
 11. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023;389:1672-84.
 12. Lu S, Chang W, Wu L, et al. Perioperative toripalimab plus chemotherapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: the Neotorch randomized clinical trial. *JAMA* 2024;331:201-11.
 13. D. Yue, W. Wang, H. Liu, et al. VP1-2024: RATIONALE-315: Event-free survival (EFS) and overall survival (OS) of neoadjuvant tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) with adjuvant TIS in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) (RATIONALE 315). *Ann Oncol* 2024;35:332-3 ([https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(24\)00012-7/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)00012-7/fulltext)).
 14. Wen-Yu Zhai, Ze-Rui Zhao, Si Chen, et al. Response of primary tumor and lymph node in non-small cell lung cancer after neoadjuvant immunotherapy: a pooled analysis. *J Immunother Cancer.* 2022 Sep;10(9):e005160.
 15. Jarushka Naidoo, Scott Antonia, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutated NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2023 May;18(5):657-663.
 16. Shun Lu, Terufumi Kato, Xiaorong Dong, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2024 Aug 15;391(7):585-597.
 17. Roy S. Herbst, Yi-Long Wu, Thomas John, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 1; 41(10): 1830-1840.
 18. Jon Zugazagoitia, Luis Paz-Ares. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: First-Line and Second-Line Treatment Options. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 20;40(6):671-680.
 19. Corinne Faivre-Finn, Michael Snee, et al.; CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1116-1125.
 20. Jeffrey Bogart, Xiaofei Wang, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol.* 2023 May 1;41(13):2394-2402.
 21. Luis Paz-Ares, Mikhail Dvorkin, et al.; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939.
 22. Horn L, Mansfield AS, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220.
 23. Paul Baas, Arnaud Scherpereel, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jan 30;397(10272):375-386.
 24. Quincy Chu, Francesco Perrone, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023 Dec 16;402(10419):2295-2306.
 25. Gérard Zalcman, Julien Mazieres, et al.; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Apr 2;387(10026):1405-1414.
 26. Ryota Tamura, Toshihide Tanaka, et al. The role of vascular endothelial growth factor in the hypoxic and immunosuppressive tumor microenvironment: perspectives for therapeutic implications. *Med Oncol.* 2019 Nov 11;37(1):2.



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Cancro do Pulmão Avançado

Autores:

Li Bei¹

Afilição:

¹ CUF Descobertas

ORCID:

Li Bei - 0000-0001-6753-6748

Autor para correspondência:

Li Bei
CUF Descobertas
Rua Mário Botas (Parques das Nações)
1998-018 Lisboa
libei.email@gmail.com

Recebido/Received: 2024-09-03

Aceite/Accepted: 2024-10-03

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.

Cancro do Pulmão Avançado

Best of ASCO 2024

No cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), as terapêuticas dirigidas a alvos moleculares têm sido das áreas com maior crescimento, com inúmeros ensaios a divulgar novos resultados e outros tantos ainda a decorrer. No congresso da ASCO deste ano, destacam-se 4 estudos relacionados com o tratamento em doentes portadores do rearranjo do ALK, da mutação KRAS G12C e da mutação do *EGFR*.

Os rearranjos do ALK encontram-se presentes em 3-7% dos doentes com CPNPC, com predomínio na histologia adenocarcinoma, doentes jovens, sexo feminino e não fumadores/fumadores ligeiros.¹ O crizotinib foi o primeiro a demonstrar eficácia, com uma mediana de sobrevivência livre de progressão (PFS) inferior a 12 meses. Posteriormente foram desenvolvidos os TKI de 2ª geração como o alectinib e o brigatinib, cujos resultados de PFS duplicaram, rondando os 24 meses.²

O estudo CROWN mostra os resultados da análise aos 5 anos do lorlatinib, um TKI de 3ª geração, comparado com o crizotinib. Num *follow-up* mediano de 60 meses, a mediana de PFS no braço do lorlatinib ainda não foi alcançada vs 9,1 meses no braço do crizotinib (HR IC 95%: 0,19 [0,13-0,27]). Aos 5 anos, 60% dos doentes mantêm-se vivos sem progressão com o lorlatinib.

O benefício manteve-se na análise de subgrupos para a metastização cerebral, etnia, sexo, idade e hábitos tabágicos. De referir que praticamente metade dos doentes eram de origem asiática. Em relação à progressão no sistema nervoso central sob lorlatinib, no grupo de doentes com presença de metástases cerebrais ao diagnóstico houve 5 casos de progressão e no grupo de doentes sem metastização cerebral ao diagnóstico documentou-se 4 casos de metastização. Quanto à toxicidade do lorlatinib, a destacar a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (ambas com eventos grau 3/4 > 20%), bem como os efeitos cognitivos e alterações de humor associados ao fármaco que podem constituir um desafio na terapêutica prolongada com este fármaco.

Os dados de sobrevivência do estudo CROWN são os melhores resultados alcançados para inibidores do ALK, e também o melhor resultado para qualquer terapêutica alvo no CPNPC.

As mutações do KRAS estão presentes em 25-30% dos adenocarcinomas, e destes 40% são do tipo KRAS G12C.³ Esta mutação possui inibidores aprovados, como o sotorasib e adagrasib. O estudo KRYSTAL-12 (fase 3) comparou o adagrasib vs docetaxel, em doentes portadores da mutação KRAS G12C com doença avançada, previamente tratados com imunoterapia e quimioterapia. Num follow-up mediano de 7,2 meses, os resultados da PFS

foram de 5,5 meses no braço do adagrasib e 3,8 meses para o docetaxel (HR IC 95%: 0,58 [0,45-0,76]).

Houve vantagem na taxa de resposta para o adagrasib comparado com docetaxel (32% vs 9%), bem como da mediana da duração da resposta (8,3 vs 5,4 meses). Na análise do perfil de toxicidade, a destacar os efeitos gastrointestinais como a diarreia e a náusea, a elevação das transaminases hepáticas e a elevação da creatinina.

Os resultados deste estudo fase 3 do adagrasib são sobreponíveis aos já conhecidos relativos ao sotorasib.

O amivantamab é um anticorpo biespecífico que inibe componente extracelular da via do EGFR e MET. O lazertinib é um TKI do EGFR de 3ª geração com atividade no sistema nervoso central.⁴ Vários estudos mostram a eficácia da amivantamab nos doentes EGFR mutados com a inserção do exão 20 (Ex20Ins) (CHRYSALIS e o PAPILLON), bem como da associação amivantamab + lazertinib em mutações comuns do EGFR (MARIPOSA-2 e MARIPOSA).

As mutações atípicas do EGFR têm a aprovação do afatinib para a sua terapêutica.

O CHRYSALIS-2 é um estudo fase 1/1b da combinação amivantamab + lazertinib em doentes com doença avançada portadores de mutações atípicas do EGFR *naïve* de tratamento ou previamente tratados com 1-2 linhas. A mediana de PFS foi de 11,1 meses (IC 95%, 7,8-17,8). Em primeira linha a PFS foi de 19,5 meses (IC 95%, 11,2-NE) e em linhas posteriores foi de 7,8 meses (IC 95%, 5,4-11,1). A taxa de resposta neste estudo ronda os 50%.

Com o resultado deste estudo, as terapêuticas com base em amivantamab mostram eficácia na doença avançada em todas as mutações do EGFR (comuns, Ex20Ins e atípicas).

Uma das preocupações em relação ao tratamento com amivantamab endovenoso (EV) são as reações infusionais que ocorreram em 67% dos doentes no estudo CHRYSALIS. Estas caracterizam-se por calafrios, dispneia, rubor e náusea. A generalidade das reações ocorrem no dia 1 do ciclo 1 e são de grau ≤ 2. A formulação subcutânea (SC) pode minimizar este problema.

O estudo PALOMA-3 comparou amivantamab SC + lazertinib vs amivantamab EV + lazertinib em doentes com mutações comuns do EGFR que progrediram após osimertinib e quimioterapia contendo platino. A anticoagulação profilática durante 4 meses era recomendada dado o risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV) demonstrado no estudo MARIPOSA.

Em relação aos estudos de farmacocinética alcançou o endpoint de não inferioridade. Quanto ao perfil de segurança, as toxicidades são sobreponíveis nos dois braços, com exceção das reações infusionais que foi de 13% no braço do amivantamab SC comparativamente com os 66% verificados no braço do amivantamab EV. Tal constitui uma redução do risco em 5 vezes de ocorrência de reações infusionais. Quanto ao TEV, ocorreram menos eventos no braço SC (9%) do que no braço EV (14%). A taxa de resposta foi equivalente nos dois grupos, aproximadamente 30%, sendo a mediana da duração de resposta superior no grupo do amivantamab SC (11,2 vs 8,3 meses). A PFS foi numericamente superior para o braço do amivantamb SC (6,1 vs 4,3 meses), embora esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa (HR IC 95%: 0,84 [0,64-1,10]).

O amivantamab SC é uma alternativa segura e eficaz à formulação EV, associado a maior comodidade também, uma vez o tempo de administração pode ser encurtado para apenas 5 minutos. É expectável que os futuros estudos privilegiem o uso do amivantamab SC.

Referências

1. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 Jan;8(1):32-47.
2. Schneider JL, Lin JJ, Shaw AT. ALK-positive lung cancer: a moving target. *Nat Cancer*. 2023 Mar;4(3):330-343.
3. Yu HA, Sima CS, Shen R, et al. Prognostic impact of KRAS mutation subtypes in 677 patients with metastatic lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2015 Mar;10(3):431-7.
4. Cho BC, Simi A, Sabari J, et al. Amivantamab, an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET) Bispecific Antibody, Designed to Enable Multiple Mechanisms of Action and Broad Clinical Applications. *Clin Lung Cancer*. 2023 Mar;24(2):89-97.



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Tumores Ginecológicos

Autores:

Daniela Azevedo¹

Afiliação:

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. A 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



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Cancro da Mama Metastático

Autores:

Hugo Nunes¹

Afilição:

¹ Serviço de Oncologia Médica, IPO de Lisboa

ORCID:

Hugo Nunes - 0000-0002-6222-7310

Autor para correspondência:

Hugo Nunes
IPO de Lisboa
Rua Prof. Lima Basto
1099-023 Lisboa, Portugal
hugosmnunes@gmail.com

Recebido/Received: 2024-09-03

Aceite/Accepted: 2024-10-10

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.

Cancro da Mama Metastático

Best of ASCO 2024

Em junho de 2024, na reunião anual da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), foram apresentados em Chicago (EUA), dados relevantes na área do cancro da mama metastático. Apresentam-se de seguida os resultados com maior impacto na prática clínica.

Análise primária do estudo postMONARCH

A combinação de inibidores CDK4/6 (CDK4/6i) e hormonoterapia (HT) é o tratamento *standard* de primeira linha para cancro da mama avançado RH+/Her2neg.¹ Enquanto a progressão de doença ocorre em quase todos os doentes com cancro da mama avançado, o tratamento ideal para doentes que progridem após exposição a um CDK4/6i + HT continua por definir. O abemaciclib é um CDK4/6i oral potente com maior seletividade para a CDK4 do que para a CDK6, permitindo uma posologia contínua, por condicionar menor hematotoxicidade;² e a sua utilização está aprovada na Europa para tratamento de 1ª linha de doença avançada e adjuvante no contexto precoce de alto risco. A evidência de vida real sugere que a utilização de abemaciclib após progressão de doença com um CDK4/6i prévio prolonga a sobrevivência livre de progressão (PFS); no entanto, ensaios de fase 2 com outros CDK4/6i geraram resultados contraditórios.³⁻⁵

Foram apresentados os dados da análise do *endpoint* primário do estudo de fase 3 postMONARCH, com fulvestrant + abemaciclib ou placebo, em doentes com cancro da mama avançado RH+/Her2neg após progressão da doença sob CDK4/6i + HT. Este foi um estudo global, duplamente cego, controlado por placebo, com doentes aleatorizados para abemaciclib + fulvestrant ou placebo + fulvestrant. Os doentes elegíveis tiveram progressão sob CDK4/6i + inibidor da aromatase (IA) como terapêutica inicial para cancro da mama avançado ou recaída durante/após um CDK4/6i + HT adjuvante para cancro da mama inicial com alto risco de recidiva. Nenhum outro tratamento no contexto avançado era permitido. O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador; os objetivos secundários incluíram SLP por revisão central independente cega (RCIC), sobrevivência global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO) e segurança. Assumindo um *hazard ratio* (HR) de 0,7, o estudo teve ~80% de poder para detetar superioridade do abemaciclib, com um erro tipo I bilateral cumulativo de 0,05. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar as curvas de SLP e o efeito do tratamento foi estimado usando um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox.

Foi aleatorizado um total de 368 doentes para abemaciclib + fulvestrant (n=182) ou placebo + fulvestrant (n = 186). A maioria dos doentes (99%)

incluídos tinham progressão após CDK4/6i + HT como terapia inicial para doença avançada. O CDK4/6i prévio foi o palbociclib em 59% dos doentes, ribociclib em 33% e abemaciclib em 8%. Na análise interina, o estudo atingiu o critério pré-especificado para SLP avaliada pelo investigador, que foi superior com abemaciclib + fulvestrant em comparação com placebo + fulvestrant (169 eventos, HR = 0,66; IC 95% 0,48 – 0,91; p= 0,01). Na análise primária (258 eventos), o HR foi de 0,73 (IC 95% 0,57–0,95), com taxas de SLP aos 6 meses de 50% vs 37% para os braços de abemaciclib e placebo, respetivamente. Observou-se um efeito consistente nos principais subgrupos clínicos e genómicos, incluindo doentes com mutações do ESR1 ou PIK3CA de base. A TRO foi superior com abemaciclib em comparação com placebo (17% vs 7%, respetivamente, em doentes com doença mensurável). A SLP de acordo com a RCIC também foi mais longa com HR = 0,55 (IC 95% 0,39 - 0,77). A análise de SG permanece imatura (taxa de eventos de 20,9%). A segurança foi consistente com o perfil conhecido do abemaciclib.

As alternativas terapêuticas em 2ª linha em doença avançada RH+/Her2neg incluem hoje novos agentes, maioritariamente em associação com hormonoterapia, nos doentes com alterações moleculares no ESR1 e na via PIK3CA. Estas terapêuticas alvo, como o alpelisib nos doentes com mutação PIK3CA, o capivasertib na doença com alterações da via PIK3CA/AKT/PTEN, em associação com fulvestrant (este último, durante muito tempo, o *standard* após resistência aos inibidores da aromatase) ou o elacestrant nos doentes com mutações do ESR1, mostraram ser mais eficazes do que a HT em monoterapia, algumas à custa de toxicidades difíceis de manejar⁶⁻⁸. Estas alternativas, nem todas disponíveis para utilização alargada em Portugal, são mais eficazes, mas com SLP que não ultrapassam a mediana de 6 meses. A população de doentes sem alterações moleculares alvo tem como alternativa a HT em monoterapia, ou alternativas como as associações como exemestano + everolimus (todas elas carecendo de evidência na era pós CDK4/6i). Os resultados do postMONARCH mostram uma mediana de SLP avaliada pelo investigador de 6.0 meses para o braço da combinação fulvestrant + abemaciclib versus 5.3 com fulvestrant + placebo, uma diferença que apesar de estatisticamente significativa, não é clinicamente importante. A diferença acentua-se quando se trata da SLP avaliada por revisão central (12.9 vs 5.6 meses), o que deve ser interpretado à luz de diferenças importantes na censura informativa entre os braços do estudo. É, contudo, importante relevar que a prática clínica real se aproxima mais da avaliação pelo investigador. Nesse sentido, são de salientar os subgrupos que parecem derivar maior benefício da estratégia fulvestrant + abemaciclib após CDK4/6i. Estes parecem ser os doentes com uma duração de exposição a CDK4/6i em 1ª linha superior a 12 meses e aqueles sem metastização visceral; relembrando que estes eram fatores de estratificação do estudo. Na prática clínica, esta pode ser a estratégia para identificar os doentes que realmente beneficiam em manter CDK4/6i, alterando a hormonoterapia de base, após progressão em 1ª linha.

Inavolisib em 1ª linha, endpoints secundários do estudo INAVO120

O estudo INAVO120 (NCT04191499) foi um ensaio positivo, com base nos ganhos estatisticamente e clinicamente significativos em SLP avaliada pelo investigador (HR estratificado=0,43) com Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant *versus* Placebo + Palbociclib + Fulvestrant, e segurança e tolerabilidade manejáveis. Para caracterizar melhor a relação benefício/risco do tripleto com inavolisib, foram avaliados *endpoints* adicionais de eficácia clinicamente relevantes, dados de segurança dos principais eventos adversos (EAs) do Inavolisib (hiperglicemia, diarreia, rash, mucosite) e resultados reportados pelos doentes (PROs).

Os endpoints de eficácia incluíram o tempo desde a aleatorização até ao final do tratamento subsequente (proxy para PFS2) e o tempo desde a aleatorização até à primeira quimioterapia (TTFC). Os principais EAs foram relatados por termos agrupados. Os PROs foram avaliados pelo questionário PRO-CTCAE, uma avaliação do incómodo geral induzido pela terapêutica, e as escalas BPI-SF e EORTC QLQ-C30.

Os resultados mostraram aumentos na mediana de “PFS2” (24,0 vs 15,1 meses; HR não estratificado: 0,59 [IC 95%, 0,42–0,83]) e de tempo até quimioterapia (NE v 15,0 meses; HR não estratificado: 0,53 [IC 95%, 0,37–0,78]) no braço Inavolisib *versus* Placebo (*follow-up* mediano: 21,3 meses; Tabela). Os principais EAs foram maioritariamente G1–2 e foram resolvidos (Tabela). Não houve EAs chave G4–5. No braço do Inavolisib, entre os doentes que experimentaram EAs importantes (HG, diarreia, rash ou mucosite), o tempo mediano até ao seu início foi de 7, 15, 29 e 13 dias, respetivamente. Os principais EAs foram tratados com cuidados de suporte habituais e interrupções/reduções de dose do Inavolisib. Um doente descontinuou Inavolisib devido a HG; outro devido a mucosite oral. Os doentes que receberam Inavolisib experimentaram um período mais longo de tempo sem agravamento da intensidade da dor e mantendo a sua funcionalidade diária e qualidade de vida relacionada com a saúde. A maioria dos doentes em ambos os braços relatou níveis de EAs sintomáticos selecionados do PRO-CTCAE e incómodo geral do tratamento como moderado ou ligeiro, indicando que a Inavolisib não acrescenta impacto iatrogénico adicional.

A combinação Inavo+Palbo+Fulv associou-se a benefícios sustentados além da progressão da doença, com um efeito *carry on*, atrasando a administração de quimioterapia, com segurança e tolerabilidade manejáveis, que foram refletidas nos PROs; portanto, apoiando-o como uma nova alternativa terapêutica na doença avançada PIK3CA mutada.

A evidência pré-clínica parece apoiar a hipótese de que o bloqueio triplo do eixo do PIK3CA, do recetor de estrogénio e das CDK4/6 é mais eficaz do que o bloqueio isolado de apenas alguns vértices deste triângulo.⁹⁻¹² Esta foi a base para o estudo INAVO120, que associou um novo inibidor do PIK3CA,

o inavolisib, a um duplete de HT e CDK4/6i. É importante salientar que foi selecionada uma população particularmente difícil de tratar, não só pelo carácter mais agressivo da doença com mutação PIK3CA, como pela resistência hormonal, já que foram incluídos no ensaio apenas doentes com progressão de doença durante ou até 12 meses após término da HT adjuvante. Os resultados agora apresentados na ASCO2024 mostram que o inavolisib apresenta um perfil de segurança favorável (com taxa de descontinuação por eventos adversos de 6%), sobretudo quando falamos das principais toxicidades *on target* dos inibidores da via PIK3CA. Este perfil de toxicidades mais favorável (em relação a outros inibidores da mesma classe) está em linha com os dados apresentados de qualidade de vida relacionada com a saúde, que parece não sair prejudicada com esta terapêutica tripla. Assim, o inavolisib parece ser uma alternativa na doença PIK3CA mutada, sendo importante haver mais dados sobre quais os parceiros ideais de combinação de hormonoterapia, tendo em conta as diferenças conhecidas entre as várias associações de HT + CDK4/6i.

Inibidores da PARP além da mutação BRCA1 e 2 germinativa

O ensaio TBCRC 048 é um estudo de fase II de iniciativa do investigador pioneiro, que demonstrou respostas com olaparib em monoterapia, em doentes com cancro da mama avançado e com mutações gPALB2 ou sBRCA.¹³ Na ASCO2024, foram reportados os resultados das coortes de expansão para doentes adicionais com mutações gPALB2 (coorte 1a) ou mutações sBRCA (coorte 2a).

Foram abertas 2 coortes de expansão de setembro de 2020 a outubro de 2023, que incluíram 24 doentes com cancro da mama avançado com mutação gPALB2m e 30 doentes com mutação sBRCAm. A elegibilidade incluiu: cancro da mama metastático com doença mensurável; gPALB2m ou sBRCAm documentada (com teste gBRCA normal); progressão após 2 regimes de quimioterapia para doença avançada. Inibidores da PARP prévios ou progressão sob platina não eram permitidos. Os doentes receberam 300 mg de olaparib duas vezes ao dia até progressão ou toxicidade inaceitável. A hipótese nula para cada coorte de expansão [$\leq 30\%$ de taxa de resposta objetiva (ORR)] seria rejeitada se se verificassem >13 respostas. Os *endpoints* secundários incluíam a taxa de benefício clínico (CBR) às 18 semanas, a sobrevivência livre de progressão (SLP), a duração da resposta (DOR) e se a frequência alélica da mutação (MAF) é significativamente maior nos doentes respondedores do que nos não respondedores. A coorte gPALB2 foi encerrada antecipadamente devido à dificuldade de recrutamento. A SLP e a DOR foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. A associação entre MAF e resposta foi avaliada usando o teste de Wilcoxon.

Na coorte 1a (gPALB2, n=24), a idade mediana foi de 52,5 (26-86) anos. Dezanove (19) doentes tinham biologia ER+

HER2 negativo, dois (2) doença HER2 positiva, e 3 doença triplo-negativa (TNBC). Houve 18 respostas, traduzindo-se numa ORR de 75% (IC 80%: 60,2%-86,3%); a CBR às 18 semanas foi de 83,3% (IC 90%: 65,8%-94,1%). A SLP mediana foi 9,6 meses (IC 90%: 8,3-12,4). A mediana de DOR foi de 7,1 meses (IC 90%: 5,6-11,0). Na coorte 2a (sBRCA1/2, n=30), 15 doentes tinham sBRCA1m e 15 sBRCA2m. Vinte e três (23) doentes tinham doença ER+ HER2-negativa, 3 HER2-positiva e 4 TNBC. Houve 11 respostas confirmadas para uma ORR de 36,7% (IC 80%: 24,8%-50%). A taxa de CBR foi de 53,3% (IC 90%: 37%-69,2%) e a SLP mediana foi de 5,6 meses (IC 90%: 3,0-8,3). A mediana de DOR foi de 12,4 meses (IC 90%: 4,3 – não alcançado). Um doente adicional com um sBRCAm teve uma resposta parcial, que não foi confirmada. Fatores clínicos e moleculares associados à resposta ao olaparib foram avaliados. A MAF estava disponível e avaliável em 33 dos 46 doentes nas coortes 2 (coorte original) e 2a, que tiveram identificação de sBRCAm por biópsia tumoral. A MAF média foi de 43% nos respondedores e 39% nos não respondedores ($p=0,7$), o que mostra a ausência de associação entre MAF e resposta ao olaparib.

A ORR notável (75%) com olaparib nesta segunda coorte de mulheres com cancro da mama metastático e gPALB2m foi confirmada. Este é um dado importante, que deve ser mais explorado. Na era do *mainstream genetics*, o diagnóstico de alterações genéticas além das mutações germinativas BRCA 1 e 2 é cada vez mais frequente. O aconselhamento genético está ainda muito focado nos achados duma mutação gBRCA, assim como as alternativas terapêuticas que estas abrem. A mutação gPALB2 parece assim ter um impacto importante na biologia da doença, conferindo um status de *BRCAness*. Este pode abrir oportunidades terapêuticas importantes, numa fase em que estes doentes ainda não têm nenhuma terapêutica alvo dirigida disponível. A atividade do olaparib em doentes com cancro da mama metastático com sBRCAm foi também confirmada, embora a identificação de preditores de resposta para esses doentes seja de importância crítica para distinguir aqueles com maior probabilidade de responder à inibição da PARP.

Trastuzumab-deruxtecano em doença RH+/Her2low, análise primária do Destiny-Breast-06

O trastuzumab-deruxtecano (T-DXd) está aprovado no tratamento de cancro da mama avançado HER2-low (IHC 1+ ou 2+/ISH-negativo) após 1 linha de quimioterapia. O ensaio DestinyBreast-06 avaliou o T-DXd em doentes com cancro da mama avançado RH+, HER2-low ou -ultralow (IHC 0 com coloração de membrana), após progressão da doença sob hormonoterapia e sem quimioterapia prévia para doença avançada.

Doentes com cancro da mama metastático RH+, HER2-low ou ultralow¹⁴⁻¹⁶, foram aleatorizados na razão 1:1 para T-DXd 5,4 mg/kg ou tratamento à escolha do investigador. Os doentes não tinham sido expostos a quimioterapia pré-

via para doença metastática, com ≥ 2 linhas de HT ou 1 linha de HT se a progressão de doença tivesse ocorrido ≤ 24 meses de HT adjuvante ou ≤ 6 meses de HT+CDK4/6i para doença avançada. O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) por revisão central independente cega (BICR) na população HER2-low. Os *endpoints* secundários chave foram a SLP na população *intention-to-treat* (ITT = HER2-low e -ultralow) e a sobrevivência global (SG). Outros *endpoints* incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a segurança.

A 18 de março de 2024, 866 doentes (Her2-low, n=713; Her2-ultralow, n=153) tinham sido aleatorizados; 90,4% tinham exposição prévia a CDK4/6i. Os doentes que receberam tratamento à escolha do investigador foram tratados com capecitabina (59,8%), nab-paclitaxel (24,4%) ou paclitaxel (15,8%). O T-DXd melhorou significativamente a SLP versus tratamento à escolha do investigador, na população Her2-low (HR=0,62 [IC 95% 0,51, 0,74], $P=0,0001$; mediana, 13,2 vs 8,1 meses). Os resultados da população ITT e Her2-ultralow foram consistentes com os da Her2-low (Tabela). A mediana de duração do tratamento foi de 11,0 meses (T-DXd) vs 5,6 meses (TPC). A análise de SG não tinha maturidade (população Her2-low HR=0,83 [IC 95% 0,66, 1,05], $P=0,1181$; *follow-up* mediano, 18,6 meses). Eventos adversos relacionados com o tratamento de G3 ou superior ocorreram em 40,6% (T-DXd) vs 31,4% (TPC). Doença pulmonar intersticial / pneumonite ocorreu em 49 doentes (11,3%; 0,7% Gr 3/4, 0,7% Gr 5) versus 1 doente (0,2% Gr 2) que receberam T-DXd versus TPC.

O T-DXd mostrou um benefício em SLP estatística e clinicamente significativo vs quimioterapia, em doença metastática Her2low. Os resultados da população Her2-ultralow foram consistentes com a Her2low. A segurança mantém-se de acordo com o perfil conhecido, com um alerta para doença pulmonar intersticial que se mantém. O DB-06 estabelece assim o T-DXd como alternativa após ≥ 1 linhas de HT para doentes com cancro da mama metastático RH+, Her2low ou -ultralow, nunca previamente expostos a quimioterapia para

doença avançada. Estes dados consubstanciam aqueles que já eram conhecidos após 1 linha de quimioterapia nesta biologia tumoral (Her2low) e trazem certamente mudanças na prática habitual, tendo em conta o benefício em SLP. Neste contexto, doentes que já esgotaram as alternativas de terapêutica endócrina, a mediana de SLP com monoquimioterapia ronda os 6-7 meses.¹⁷⁻¹⁹ Contudo, apesar da aparente consistência de resultados na população Her2-ultralow, esta carece de confirmação cabal; assim como será desejável ter dados sobre o impacto desta estratégia na sobrevivência global. Também a definição de doença Her2-ultralow carece de maior consenso e sobretudo padronização da metodologia para a sua classificação, de modo a minimizar as diferenças inter observador.

Referências

1. Gradishar WJ et al, J Natl Compr Canc Netw 2023;21(6):594-608
2. Sledge et al, JAMA Oncol. 2020;6(1):116-124.
3. Kalinsky K et al, J Clin Oncol. 2023 Aug 20;41(24):4004-4013.
4. Mayer EL et al, J Clin Oncol. 2024 Jun 10;42(17):2050-2060
5. Llombart-Cussac A et al, J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 16; abstr 1001)
6. Juric D et al, Cancer Res (2019) 79 (4_Supplement): GS3-08
7. Turner NC et al, N Engl J Med 2023;388:2058-2070
8. Bidard FC et al, J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256.
9. Hong R et al, Cancer Res (2018) 78 (4_Supplement): PD4-14.
10. Herrera-Abreu MT et al, Cancer Res. 2016 Apr 15;76(8):2301-13
11. Vora SR et al, Cancer Cell. 2014 Jul 14;26(1):136-49
12. Song KW et al, Cancer Discov. 2022 Jan;12(1):204-219
13. Tung et al, J Clin Oncol 2020 Dec 20;38(36):4274-4282
14. Wolff AC et al, J Clin Oncol. 2023 Aug 1;41(22):3867-3872
15. Denkert C et al, Lancet Oncol. 2021 Aug;22(8):1151-1161
16. Chen Z et al, Breast Cancer Res Treat. 2023 Nov;202(2):313-323
17. O'Shaughnessy J et al, JAMA Netw Open. 2021;4(4):e214103
18. O'Shaughnessy J et al, Cancer Res (2021) 81 (4_Supplement): GS4-01
19. Robert NJ et al, J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1252-60



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Tumores Esofagogástricos e
Hepatobilpancreáticos

Autores:

Ilda Fautino¹

Afilição:

¹ Serviço Oncologia Médica – ULS do Alto Ave

ORCID:

Ilda Fautino - 0009-0004-7804-7578

Autor para correspondência:

Ilda Fautino
ULS do Alto Ave
Rua dos Cutileiros, Creixomil
4835-044 Guimarães, Portugal
idetus@gmail.com

Recebido/Received: 2024-09-03

Aceite/Accepted: 2024-11-06

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 Esofagogástricos e Hepatobilpancreáticos

Best of ASCO 2024

Na reunião anual da ASCO 2024, que teve lugar em Chicago, de 31 de janeiro a 4 de fevereiro de 2024, foram apresentados trabalhos muito relevantes nas mais diversas áreas da Oncologia.

No que respeita aos trabalhos desenvolvidos em tumores esofagogástricos e hepatobilpancreáticos, foram selecionados 3 ensaios clínicos, pelo seu possível impacto na prática clínica diária, para serem apresentados e discutidos, em Coimbra, no dia 5 de julho, no *BEST OF ASCO PORTUGAL 2024*, organizado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia.

Perioperative Chemotherapy (FLOT) versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy (CROSS) for Resectable Esophageal Adenocarcinoma The ESOPEC Trial (NCT02509286)

Este ensaio alemão teve como objetivo responder a uma pergunta que se colocava desde 2018: *qual a melhor abordagem para adenocarcinomas do esófago (e junção esofagogástrica), localmente avançados ressecáveis: quimioterapia (QT) perioperatória com esquema FLOT ou QT e radioterapia (RT) concomitantes com intuito neoadjuvante, segundo o protocolo CROSS?*

Trata-se de um estudo prospetivo, randomizado, de fase 3, que incluiu adenocarcinomas do esófago e da junção esofagogástrica (JEG), ressecáveis, em estadio clínico cT1, cN+, cM0 ou cT2-T4a, cN0/+, cMO.

Foram randomizados 438 doentes, na proporção de 1:1, para QT perioperatória com esquema FLOT¹ ou QT (carboplatina e paclitaxel) e RT concomitantes (41,4 Gy) com intuito neoadjuvante, segundo o protocolo CROSS².

As características demográficas e clínicas estavam bem balanceadas entre os grupos.

O *endpoint* primário, a sobrevivência global (SG), foi atingido, com um ganho na mediana de SG de 29 meses e uma redução do risco de morte de 30%, estatisticamente significativo, para o braço do FLOT (mediana de SG de 66 meses vs 37 meses, HR – 0.70, $p=0.0012$).

Foram também apresentados os resultados de 3 *endpoints* secundários: sobrevivência livre de progressão, estadio patológico pós-operatório e complicações pós-operatórias. Verificou-se redução do risco de progressão, estatisticamente significativo, de 38% no braço do FLOT. Simultaneamente, verificou-se um incremento de 6,8% na taxa de resposta patológica completa no braço do FLOT, enquanto que a morbimortalidade pós-operatória foi semelhante nos 2 braços.

Face a estes resultados, os autores concluíram que a QT perioperatória com FLOT conduziu a um aumento da SG comparativamente à QT/RT neoadjuvante do protocolo CROSS, nos adenocarcinomas do esófago e da JEG em estadios cT1, cN+, cM0 ou cT2-T4a, cN0/+, cMO.

Como críticas a este estudo, de referir que apenas 67,7% dos doentes cumpriram a totalidade do esquema CROSS. Porém, 98% dos doentes cumpriram a totalidade do esquema de RT e 94% dos doentes completaram 4 ciclos de QT. Para além disso, foi realizada uma análise, pré-planeada, da SG na população *per protocol*, que demonstrou uma redução do risco de morte de 28%, estatisticamente significativa, no braço do FLOT.

Uma outra crítica deste ensaio refere-se à não apresentação dos dados referentes à localização exata dos tumores no esófago ou JEG.

Foi ainda debatida a questão deste ensaio comparar duas abordagens completamente distintas, uma mais dirigida ao controlo sistémico da doença (QT perioperatória com FLOT) e outra mais intencionada para o controlo locoregional (QT/RT segundo o protocolo CROSS). Foi postulado que, melhor do que comparar estas abordagens entre si, seria juntar as duas modalidades para otimizar ainda mais os resultados. Nesse sentido, estão a decorrer vários ensaios que combinam QT perioperatória com RT neoadjuvante.

Por último, foi ainda lembrado que os inibidores de checkpoint imunológico podem otimizar os resultados do protocolo CROSS, prolongando a sobrevivência livre de doença com a realização de nivolumab adjuvante, nos doentes sem resposta patológica completa após QT/RT do protocolo CROSS seguida de cirurgia³. Mas, do mesmo modo, os inibidores de *checkpoint* imunológico também podem melhorar os resultados da QT perioperatória com aumento da taxa de resposta patológica completa^{4,5}. Em ambas as situações, desconhece-se, até ao momento, o impacto que os inibidores de *checkpoint* imunológico poderão ter na SG, dados que aguardamos e que poderão ajudar a clarificar esta questão.

Com os dados de que dispomos presentemente, a QT perioperatória com FLOT parece conduzir a melhores resultados, comparativamente à QT/RT neoadjuvante do protocolo CROSS, nos adenocarcinomas do esófago e da JEG ressecáveis, em estadios cT1, cN+, cM0 ou cT2-T4a, cN0/+, cMO, com redução de 30% do risco de morte nestes doentes.

A randomized phase II study of gemcitabine and nab-paclitaxel compared with 5-fluorouracil, leucovorin, and liposomal irinotecan in older patients with treatment-naïve metastatic pancreatic cancer (GIANT) ECOG-ACRIN EA2186

A idade mediana, ao diagnóstico de cancro do pâncreas, é de 70 anos. Não obstante, a idade mediana dos doentes inclu-

ídos na maioria dos ensaios de fase 3, em cancro do pâncreas, é inferior⁶⁻⁸. De facto, os doentes mais idosos estão sub-representados nos ensaios e os dados de vida real sugerem que estes doentes terão sobrevivências inferiores.

Este é o primeiro ensaio de fase 2, prospetivo, randomizado, com o objetivo de definir a melhor abordagem terapêutica de doentes idosos vulneráveis com cancro do pâncreas metastizado recentemente diagnosticado.

Foram incluídos doentes a partir dos 70 anos, com cancro do pâncreas metastizado, em primeira linha de QT paliativa, com *ECOG PS* 0-2, classificados como vulneráveis após avaliação geriátrica de *screening* (AGS) demonstrando anomalias ligeiras a moderadas no domínio funcional, comorbilidades, cognição ou idade superior a 80 anos.

Os doentes foram randomizados para 2 braços de QT "atenuada": braço A com gemcitabina (1000 mg/m²) + nabpaclitaxel (125 mg/m²) de 14/14 d, ou braço B com irinotecano lipossómico (50 mg/m²) + 5-FU (2400 mg/m² em perfusão de 46 h) + leucovorina 400 mg/m², de 14/14d.

Foram incluídos 176 doentes, em 92 centros dos Estados Unidos, com mediana de idades de 77 anos. As características clínicas e demográficas estavam bem balanceadas entre os grupos.

No que concerne ao *endpoint* primário do estudo, a SG, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 2 braços (4.7 meses vs 4.4 meses nos braços A e B, respetivamente; *p*= 0.72) com valores absolutos de mediana de SG inferiores aos reportados na literatura para idades inferiores. Na análise, pré-planeada, da SG estratificada pelo *ECOG PS*, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, com mediana de SG de apenas 1.4 meses para o *ECOG 2* (vs 6.9 meses para *ECOG 0*, HR -2.77, *p*<0.01).

As toxicidades de grau 3 ocorreram em 51% dos doentes no braço A e 58% no braço B, sem significância estatística, maioritariamente hematológica e astenia em ambos os braços, e diarreia no braço B.

Está em curso uma análise dos dados de qualidade de vida e da avaliação geriátrica compreensiva que sugere que os sintomas basais se correlacionam com os resultados clínicos.

Os autores concluíram que é possível fazer ensaios clínicos com doentes idosos e que estes ensaios poderão dar informações importantes para as nossas decisões na prática clínica diária. Neste ensaio, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na SG, nem na tolerabilidade, com 2 esquemas de QT "atenuada", numa população de doentes idosos e vulneráveis.

Na análise crítica do estudo, de salientar o enorme esforço para a realização do mesmo, incluindo doentes que refletem mais a nossa prática clínica diária do que os doentes habitualmente selecionados para os ensaios de fase 3 que levaram à aprovação da maioria dos esquemas utilizados no cancro do pâncreas⁶⁻⁸.

Importa ainda salientar que o *ECOG PS* é claramente insuficiente para detetar vulnerabilidades nos doentes idosos (neste estudo mais de 85% dos doentes apresentavam *ECOG PS* de 0-1;

não obstante, mais de 30% tinham vulnerabilidades em 2 ou mais domínios da AGS). Torna-se, assim, urgente a implementação de uma avaliação geriátrica por rotina a todos os nossos doentes idosos candidatos a tratamento antineoplásico.

Por outro lado, nos doentes com *ECOG PS 2*, a SG mediana foi inferior a 1,5 meses, levando-nos a questionar a pertinência de realização de QT nestes doentes.

É necessário refinar a nossa seleção de doentes para QT, de forma a evitar, por um lado, o *overtreatment* de doentes que não vão beneficiar do tratamento e, por outro, o *undertreatment* de doentes que, apesar das suas vulnerabilidades, poderão beneficiar do tratamento sistémico.

Nivolumab plus ipilimumab vs lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: first results from CheckMate 9DW

Foram apresentados os resultados da primeira análise interina, pré-planeada, do estudo *CheckMate 9DW*.

Trata-se de um ensaio randomizado, de fase 3, que procurou avaliar a segurança e eficácia da combinação de nivolumab e ipilimumab vs lenvatinib or sorafenib no tratamento de primeira linha do hepatocarcinoma irressecável. Foram randomizados 668 doentes, com hepatocarcinoma irressecável, sem terapêutica sistémica prévia, *Child-Pugh A*, *ECOG PS 0-1*, na proporção de 1:1, para nivolumab + ipilimumab (NIVO + IPI) ou inibidor tirosina cínase (TKI) à escolha do investigador (85% lenvatinib).

As características demográficas e clínicas estavam bem balanceadas entre os grupos, destacando-se a predominância de etiologia vírica (mais de 60% dos casos) em ambos os braços.

Apesar de ser a primeira análise interina, este estudo conta já uma mediana de *follow up* de 35,2 meses.

O *endpoint* primário, a SG, foi atingido, com um ganho na mediana de SG de 3,1 meses, com redução de 21% do risco de morte, estatisticamente significativo (SG mediana de 23.7 meses vs 20.6 meses, HR – 0.79, $p=0.018$). Aos 36 meses, 38% dos doentes no braço do NIVO + IPI estavam vivos vs 24% no braço do TKI.

Relativamente aos *endpoints* secundários, a taxa de resposta objetiva foi de 36% para o braço NIVO + IPI vs 13% no braço do TKI. A mediana da duração de resposta foi de 30.4 meses vs 12.9 meses, favorecendo igualmente o braço do NIVO+IPI. Verificou-se ainda uma redução significativa de 24% do risco de deterioração sintomática, bem como uma tendência para melhoria na qualidade de vida com a associação de NIVO+IPI.

No que concerne à segurança, de referir que os eventos adversos mais frequentes no braço NIVO+IPI foram a toxicidade imunomediada da pele, hepática e endócrina, ao passo que no braço do TKI, os efeitos mais frequentes foram a hipertensão arterial, a diarreia e a síndrome palmoplantar.

Ocorreram mais eventos adversos graves no braço do NIVO + IPI, com 12 mortes relacionadas com o tratamento no braço NIVO+IPI vs 3 no braço dos TKI. De referir que 9 das 12 mortes no braço NIVO + IPI se deveram a falência hepática.

Os autores concluíram que a associação NIVO+IPI se associou a uma melhoria estatística e clinicamente significativa da SG, da taxa de resposta objetiva e da duração de resposta, bem como a uma redução do risco de progressão sintomática com tendência para melhoria da qualidade de vida nos doentes com hepatocarcinoma irressecável, com um perfil de toxicidade manuseável, devendo assim ser considerada como uma opção em 1ª linha.

Como críticas a este estudo, de referir a ausência de biomarcadores que permitam selecionar os doentes que mais beneficiam com o tratamento e, sobretudo, “poupar” os doentes que poderão não beneficiar da associação NIVO + IPI, o que se traduziu no cruzamento inicial das curvas de SG verificado neste estudo.

O que tem sido consistente, ao longo dos últimos anos, em diversos estudos⁹⁻¹¹, é que os inibidores de checkpoint imunológico parecem conduzir a melhores resultados que os TKI em primeira linha, no hepatocarcinoma irressecável, sendo que estes últimos já não constituem a primeira escolha na primeira linha de tratamento.

Bibliografia

1. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11.
2. Shapiro J, van Lanschot J, Hulshof M et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1090-1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. Epub 2015 Aug 5.
3. Kelly R, Ajani J, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:1191-1203. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125.
4. Janjigian Y, Van Cutsem E, Muro K et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. *Future Oncol*. 2022 Jun;18(20):2465-2473. doi: 10.2217/fon-2022-0093.
5. Shitara K, Rha S, Wyrwicz L et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024 Feb;25(2):212-224. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00541-7.
6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2011;364: 1817-1825. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923.
7. Wainberg Z, Melisi D, Macarulla T et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct

- 7;402(10409):1272-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1.
- ⁸. Goldstein D, El-Maraghi R, Hammel P et al. Nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan 31;107(2): dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413.
- ⁹. Finn R, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382:1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- ¹⁰. Abou-Alfa G, Lau G, Kudo M et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* 2022 Aug;1(8): EVIDoa2100070. doi: 10.1056/EVIDoa2100070.
- ¹¹. Qin S, Chan S, Gu S et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *Lancet* 2023 Sep 30;402(10408):1133-1146. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3.



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Sistema Nervoso Central

Autores:

 Filipa Ferreira Pereira¹, Catarina Fernandes²,
Cláudia Caeiro³

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 metácronas. 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.

	Todos os doentes	Homens	Mulheres
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 ≥ 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 leptomeníngea.

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.



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024

Ensaio Clínico sobre Cancro da Próstata

Autores:

Chiara Rodrigues¹

Afilição:

¹ Serviço Oncologia Médica – Fundação Champalimaud

ORCID:

Chiara Rodrigues - 0009-0007-6448-0380

Autor para correspondência:

Chiara Rodrigues
Fundação Champalimaud
Avenida de Brasília, Doca de Pedrouços
1400-038 Lisboa, Portugal
y.chiara@gmail.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.

Ensaio Clínico sobre Cancro da Próstata

Best of ASCO 2024

No âmbito do cancro da próstata relevamos um novo grupo farmacológico que promete revolucionar o futuro, e debatemos dados que vêm reforçar o nosso conhecimento atual. Em suma: “algo novo” (ARV-766), “algo velho” (CHAARTED2) e “algo emprestado” da ESMO 2023 (EMBARK). O HERCULES, um ensaio de cancro do pénis, também foi um dos estudos selecionados, em grande parte pelo mau prognóstico que caracteriza esta patologia, mas também pela proeza que é, a concretização de um estudo randomizado prospetivo (Fase II) no âmbito de uma doença órfã.

O ARV-766 é uma *proteolysis targeting chimera* (PROTAC) que degrada o recetor de androgénios (RA) pela via da ubiquitina. Comparativamente com o ARV-110, PROTAC de 1ª geração, o ARV-766 é melhor tolerado e reconhece um maior espectro de mutações do domínio de ligação proteica do RA. Estas ocorrem em cerca de 25% dos doentes, e podem resultar da pressão seletiva dos inibidores da via de sinalização do RA (ARPIs), conferindo resistência aos mesmos. O estudo é de Fase I/II - Fase I: segurança e definição de dose; Fase II: atividade antitumoral em doentes multitratados (1-3 linhas prévias de ARPIs e ≤2 linhas de quimioterapia (QT)) (n=47). A taxa de resposta global (TR) foi de 30% (carece de confirmação) com PSA50 de 43% e um PSA30 de 51%. 96% dos doentes experienciaram toxicidade de qualquer grau CTCAE (37% G3-4; 2% G5), sendo que em 7% obrigou, à redução de dose, e em 8%, à sua interrupção. Estando os dados ainda em análise, fica por responder se o ensaio de fase III incluirá all comers ou apenas os DLP mutados.

A associação do cabazitaxel ao acetato de abiraterona (AA) na 1ªLinha (1ªL) terapêutica da hormonorresistência (HR), em doentes tratados com docetaxel na hormonossensibilidade (HS), ARPI naive, prolongou a sobrevivência livre de progressão (SLP) versus o AA em monoterapia (Fupm=47,3m (0-61,2) SLP 14,9m vs 9,9m HR 0,73 (80% CI, 0.59-0.90 p=0,049)). Na 1ªL, a intensificação com QT (HS ou HR) tem como objetivo erradicar clones hormonorresistentes que comprometem o tempo de resposta à mesma. Efetivamente, os doentes com tempo até à resistência à castração ≤12 meses foram dos que mais beneficiaram desta intensificação. Dada a transição do standard terapêutico na HS (da intensificação com docetaxel para os ARPIs), estes resultados terão pouco impacto na nossa prática clínica diária, mas contribuem para o bolo de conhecimento que favorece a intensificação em detrimento da sequenciação.

A análise *post hoc* do EMBARK focou o impacto da suspensão do tratamento (intermitência desde a semana 37 à 109) na qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), nos doentes com um PSA <0,2ng/mL às 36 semanas de tratamento. Os *patient reported outcomes* avaliados pelas escalas BPI-SF, FACT-P, EQ5D-5L, QLQ-PR25, reportam uma QVRS inalterada

com a enzalutamida (+/- bloqueio hormonal (BH)), durante o tratamento ou após a sua suspensão. Notando-se apenas uma melhoria dos sintomas hormonais imediatamente após a suspensão da terapêutica que, curiosamente, se esbate à semana 97. O autor conclui que o efeito da enzalutamida na QVRS é mínimo, pelo que, estes dados, em conjunto com os dados de eficácia em termos de sobrevivência livre de metástases, corroboram a aprovação da mesma na recidiva bioquímica de alto risco. No entanto, no processo decisional clínico individual, pesarão uma multiplicidade de fatores: QVRS, o diferente perfil e incidência de toxicidades; probabilidade de pausa terapêutica (90% Enzacombo, 85% Enza mono e 67% BH)

e tempo de pausa terapêutica (20m Enzacombo, 11m Enza mono, 16m BH).

O HERCULES avaliou a associação da imunoterapia à QT (duplete) no cancro do pênis localmente avançado irrissecável ou metastático. É um estudo de braço único, positivo para a TR (39,4% (13/33) (95%IC, 22,9-57,9) (EP1^o)). Com respostas de qualquer magnitude observadas em 75,8% dos doentes. A SLP foi de 5,4m (95% IC 2,7 – 7,2) e sobrevivência global mediana de 9,6m (95% IC 6,4-13,2). Apesar de ser um estudo considerado positivo, não responde à questão se o triplete com imunoterapia é superior ao triplete de QT.



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Survivorship / Palliative Care

Autores:

 Ana Raquel Monteiro¹

Afilição:

¹ Serviço de Oncologia Médica – ULS de Gaia/
Espinho

ORCID:

Ana Raquel Monteiro - 0000-0001-9305-1496

Autor para correspondência:

Ana Raquel Monteiro
ULS de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia, Portugal
anaraquelmonteiro13@gmail.com

Recebido/Received: 2024-09-16

Aceite/Accepted: 2024-10-10

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.

Survivorship / Palliative Care

Best of ASCO 2024

Abstract

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2024 Annual Meeting highlighted several developments in supportive care, emphasizing innovative approaches to enhance care through novel interventions and personalized symptom management. This narrative review synthesizes and critically evaluates four of the main studies in supportive care presented: “REACH PC Trial: Comparative effectiveness trial of early palliative care delivered via telehealth versus in person among patients with advanced lung cancer” by Greer J, et al; “MENAC Trial: Results from a randomized, open-label trial of a multimodal intervention (exercise, nutrition and anti-inflammatory medication) plus standard care versus standard care alone to attenuate cachexia in patients with advanced cancer undergoing chemotherapy” by Solheim T, et al; “MC2 Trial: A randomized, double-blind controlled trial of medicinal cannabis vs placebo for symptom management in patients with advanced cancer receiving palliative care” by Hardy J, et al; and “Alliance A222001 Trial: A randomized, double-blind, placebo controlled phase II study of oxybutynin versus placebo for the treatment of hot flashes in men receiving androgen deprivation therapy” by Stish B, et al. The aim is to provide a comprehensive overview of studies that address symptom management and quality of life (QoL), while emphasizing the clinical implications of the results presented.

Introduction

At ASCO 2024, several pivotal studies were presented, advancing the understanding and application of supportive care in oncology. These studies explore innovative approaches to symptom management, the integration of multimodal interventions, and the potential of emerging therapies to alleviate the burden of cancer.

One key study presented in a plenary session at the congress, the REACH PC trial, was a comparative effectiveness trial evaluating the delivery of early palliative care via telehealth versus in-person consultations for patients with advanced lung cancer (Abstract 1).¹ This study addressed the growing need for accessible and flexible palliative care options, highlighting the increasing use of telehealth platforms in clinical practice.

Another important study, the MENAC trial, investigated a multimodal intervention combining exercise, nutrition counselling and supplementation, and anti-inflammatory medications compared to standard care alone, in attenuating cachexia among patients with advanced cancer undergoing palliative systemic treatment (Abstract 2).² Cachexia remains a major challenge in oncology, and this study offers insights into potential strategies for its management.

The role of medicinal cannabis in symptom management was explored in the MC2 trial, a randomized, double-blind controlled trial comparing cannabis to placebo in patients with advanced cancer receiving palliative care (Abstract 3).³ As interest in the therapeutic use of cannabis continues to grow this study provides further evidence to help clarify its role in the field.

Lastly, a phase 2 study, the Alliance A222001 trial, focused on the treatment of hot flashes in men undergoing androgen deprivation therapy (ADT) for prostate cancer (Abstract 4).⁴ This randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluated the effectiveness of oxybutynin, in mitigating this common and distressing side effect of ADT.

This narrative review will explore the main findings of these studies, focusing on their implications for clinical practice.

Abstract 1 – REACH PC Trial: comparative effectiveness trial of early palliative care delivered via telehealth versus in-person among patients with advanced lung cancer¹

Early palliative care is established as a cornerstone of comprehensive advanced cancer care. In advanced lung cancer, the early delivery of palliative care has been shown to improve QoL, symptom management, and possibly extend survival.⁵ As healthcare technology advances, delivering palliative care via telehealth has become an area of interest.

The REACH PC trial was a randomized trial evaluating early palliative care through monthly telehealth vs traditional in-person visits among patients with advanced lung cancer.¹ The main inclusion criteria were: adult patients diagnosed with advanced non-small cell lung cancer, with and ECOG PS of 0 to 3, receiving cancer care with a non-curative intent. The primary aim was to compare the effectiveness of both systems based on the QoL assessed by FACT-L. Secondary aims included satisfaction with care, caregiver attendance at visits, and mood symptoms. Statistical analysis estimated differences in week-24 scores. This study was conducted in a single country, the United States of America, across 18 states.

A total of 1250 patients were randomized between the two arms, with balanced patient characteristics between groups including treatment type. Of note, at the 24-week mark, 66% patients in the telehealth arm had completed the FACT-L questionnaire versus 69% in the in-person visits arm. The study demonstrated the equivalence of the effect of delivering early palliative care via video vs in-person on patients' QoL with FACT-L adjusted means of 99.67 versus 97.67, $p < 0.043$ for equivalence. Regarding the secondary outcomes, the rate of caregiver participation in the visits was lower in the telehealth versus in-person group (36.6% versus 49.7%, $p < 0.0001$), while satisfaction with care and mood symptoms did not differ between groups.

The authors concluded that equivalence of the effect of delivering early palliative care through video versus in-person visits was demonstrated. Indeed, this meticulously designed study represents high-quality evidence that telehealth-delivered palliative care seems to be effective, and it could lead to a paradigm shift in how it is delivered, making it more accessible and convenient for patients while also potentially reducing costs. However, there are still limitations in the conclusions that can be made from this study. Generalization of results to other cancer populations is not possible, since the study populations is certainly not representative of the different geographic areas of the world, or socioeconomic groups. In fact, these outcomes are very likely limited by factors such as patient access to technology, digital literacy, and regional variations in healthcare delivery. Patients' willingness to have telehealth consultations may also represent a limitation in the practical applicability of these results, in fact, in this study about 47% of the approached patients declined participation, which reflected in the long accrual of about 5 years.

Telehealth has increasingly been integrated into cancer care and is a clear area of interest in cancer clinical research, with the COVID-19 pandemic providing a unique impetus for its adoption and expansion. However, evidence is still limited, and there is a particular lack of studies directly comparing telehealth to in-person interventions,⁶ similar to the REACH PC trial.¹ The existing evidence collectively highlights the promise of telehealth in enhancing cancer care and potentially making it accessible to more patients, while also pointing to the need for strategies to address potential barriers to its widespread implementation.

In summary, in clinical practice, the shift of palliative care to telehealth offers many potential benefits while also raising important questions about the quality, accessibility, and sustainability of care, since it could compromise the depth of patient-provider interactions, exacerbate disparities particularly for patients who lack access to reliable internet, technology, or are uncomfortable with digital platforms, and pose challenges in symptom management and long-term care sustainability.

Abstract 2 – MENAC Trial: Results from a randomized, open-label trial of a multimodal intervention (exercise, nutrition and anti-inflammatory medication) plus standard care versus standard care alone to attenuate cachexia in patients with advanced cancer undergoing chemotherapy²

Cachexia, characterized by severe muscle wasting and weight loss and commonly observed in advanced cancer patients, is multifactorial and driven by systemic inflammation and metabolic disruptions within the tumor microenvironment.⁷ It seems to significantly worsen cancer treatment out-

comes by potentially increasing toxicity, treatment delays, and dose reductions. It is also seems to be associated with poorer overall prognosis. Treatment of cancer-related cachexia remains limited, with interventions more often focusing on symptom management rather than addressing the underlying metabolic and inflammatory pathways.

The MENAC trial was a randomized, open-label clinical, multicenter study designed to assess the impact of a multimodal intervention on cancer cachexia.² The trial included patients with stage III or IV pancreatic or lung cancer undergoing systemic anticancer treatment who were randomly assigned to two groups: one receiving standard care alone, and the other receiving a multimodal intervention that included a combination of exercise, nutritional support, omega-3 supplements, and ibuprofen. The primary outcome was difference in weight change, while secondary outcomes included difference in muscle mass and physical activity.

A total of 212 patients were included with generally balanced patient characteristics between groups. The study met its primary outcome, with a lower mean weight change in the multimodal arm versus the standard of care group (0.05 vs -0.99 kg, mean difference -1.04kg, 95%-CI -2.02 to -0.06, $p=0.04$). There were, however, no differences between arms regarding muscle mass loss and mean step counts.

The authors concluded that that weight loss was prevented by the multimodal treatment, and that their results provided background for further research on cachexia.

While this study does provide new insights in a field where high-quality is lacking, it does have a few limitations. Firstly, while preventing or minimizing weight loss in cancer patients is an important goal, its significance lies in whether it translates to improved treatment tolerance, the ability to maintain optimal dosing, and how it impacts QoL. Unfortunately, this trial did not provide, and may not have assessed, data directly related to these outcomes. Secondly, it is important to question what was the individual impact of all elements of the multimodal approach – are they all needed? Lastly, the trial did not succeed in demonstrating an effective strategy for preserving muscle mass, which remains a significant unmet need in the management of cancer cachexia.

In summary, treatment options for cancer-related cachexia remain highly limited, with current strategies focusing on managing symptoms rather than reversing the underlying metabolic and inflammatory processes. While nutritional support and exercise interventions can help prevent weight loss, they frequently fail in maintaining muscle mass. Other options under investigation, such as ponesimomab, a monoclonal antibody that targets metabolic pathways associated with cachexia, offer hope by potentially preventing muscle wasting and addressing this critical gap.⁸

Abstract 3 – MC2 Trial: A randomized, double-blind controlled trial of medicinal cannabis vs placebo for symptom management in patients with advanced cancer receiving palliative care³

Medicinal cannabis and derived products are becoming increasingly used by patients with advanced cancer, despite that, evidence of their benefit as a supportive care measure is still lacking.⁹

The MC2 trial is an investigator-initiated trial that aimed to assess the impact of tetrahydrocannabinol (THC) added to cannabidiol (CBD) *versus* placebo in symptom control of patients with advanced cancer. This study was preceded by the MC trial, in which CBD alone did not improve symptom management beyond that provided by standard palliative care alone. Key inclusion criteria were: patients with advanced cancer and baseline Total Symptom Distress Score (TSDS) $\geq 10/90$ based on Edmond Symptom Assessment Scale. The main outcome measure was change in TSDS from baseline at day 14.

A total of 145 were randomized. The trial was negative for its primary outcome, while symptom scores improved in both arms from baseline to day 14, there were differences in response (≥ 6 score decrease in TSDS in THC plus CBD *vs* placebo: 44.6% vs 49.2%, $p=0.75\%$). Pain was the only isolated symptom to with a significant decrease in ESAS score, while all other individual symptoms had no difference in score between arms.

The authors concluded that a significant benefit is achieved by the delivery of palliative care alone, since both arms saw a decrease in symptom burden. Additionally, that THC plus CBD led to a small benefit in pain at the expense of increased toxicity, namely neuropsychiatric symptoms.

While approaching a key clinical question regarding the use of medicinal cannabis, the study was negative for its primary outcome. The presented data lacks a detailed description of patient characteristics, such as cancer type and stage, comorbidities, types of anticancer treatments delivered, which are crucial for understanding the trial's generalizability, suggesting a likely heterogeneous population which may have potentially impacted the results.

In summary, medicinal cannabis has yet found a clear place in the treatment of advanced cancer. Recent ASCO guidelines clearly state patients should be recommended against the use cannabis or cannabinoids as a cancer-related treatment, while also mentioning that current evidence only points to a potential improvement in refractory, chemotherapy-induced nausea and vomiting when added to guideline-concordant antiemetic regimens.⁹ Furthermore, there is evidence suggesting the possible immunosuppressive effects of cannabis, which could negatively impact immune checkpoint inhibitors effects and outcomes.¹⁰

Abstract 4 – Alliance A222001 Trial: A randomized, double-blind, placebo controlled phase II study of oxybutynin versus placebo for the treatment of hot flashes in men receiving androgen deprivation therapy ⁴

Hot flashes are a common side effect experienced by men with prostate cancer being treated with ADT, with reported frequencies during treatment up to 80%.¹¹ While pharmacological treatment with gabapentin and megestrol acetate has shown to contribute to symptom control, additional symptom control is needed.

The Alliance A222001 trial was a randomized, double-blind, phase 2 trial that aimed to assess the benefit of oxybutynin for the treatment of hot flashes in men under treatment with ADT. Patients were randomized between oxybutynin 5 mg, oxybutynin 2.5 mg, and placebo. Included patients had to be men receiving ADT with at least 28 hot flashes per week; concurrent use of abiraterone was allowed, however other novel androgen receptor inhibitors were prohibited due to being metabolized by CYP and their potential interaction with oxybutynin. The primary objective was to evaluate efficacy of both dosages of oxybutynin compared to placebo, assessed by a hot flash score.

A total of 88 patients were accrued, with balanced baseline characteristics between arms. Patients reported an average of 10.15 hot flashes per day and an average daily hot flash score of 18.23 at baseline. The high dose oxybutynin arm had a greater reduction in daily hot flash scores *versus* placebo (13.95 *vs* 4.85, $p = 0.002$), as did low dose oxybutynin arm patients (9.94 *vs* 4.85, $p = 0.07$). Regarding safety, there were no treatment-related grade ≥ 3 adverse events, and the most frequently reported grade 2 adverse event was dry mouth.

The authors concluded that oxybutynin significantly improved hot flash scores and frequency compared to placebo, and it was well tolerated without important toxicity.

In summary, this study does suggest oxybutynin may be another pharmacological option in the treatment of ADT-related hot flashes, with minimal toxicity. However, an important limitation of the study and its use in clinical practice is the potential for interactions with second-generation androgen receptor inhibitors, aside from abiraterone, which may restrict its use in many patients.

Conclusions

The studies here discussed highlight developments in personalized supportive care strategies, including the integration of digital health into daily care and novel interventions designed to ease the burden of cancer-related symptoms. Emphasis was placed on the clinical implications of these studies. Remarkably, the REACH PC trial was presented during a

plenary session of the ASCO 2024 Annual Meeting, highlighting the growing recognition of supportive care as an essential component of comprehensive cancer treatment and research. However, supportive care in cancer still receives less attention and research compared to cancer treatment itself, with trials in this area often meeting significant challenges as shown in the presented trials, such as slow patient accrual and extended trial durations.

References

1. Joseph A. Greer et al. Comparative effectiveness trial of early palliative care delivered via telehealth versus in person among patients with advanced lung cancer. *JCO* 42, LBA3-LBA3(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3
2. Tora S. Solheim et al. Results from a randomised, open-label trial of a multimodal intervention (exercise, nutrition and anti-inflammatory medication) plus standard care versus standard care alone to attenuate cachexia in patients with advanced cancer undergoing chemotherapy. *JCO* 42, LBA12007- LBA12007(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA12007
3. Janet Rea Hardy et al. A randomized, double-blind controlled trial of medicinal cannabis vs placebo for symptom management in patients with advanced cancer receiving palliative care. *JCO* 42, 12020-12020(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.12020
4. Brad J. Stish et al. Alliance A222001: A randomized, double-blind, placebo controlled phase II study of oxybutynin versus placebo for the treatment of hot flashes in men receiving androgen deprivation therapy. *JCO* 42, LBA12004-LBA12004(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA12004
5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):733-42. doi: 10.1056/NEJMoa1000678. PMID: 20818875.
6. Shaffer KM, Turner KL, Siwik C, Gonzalez BD, Upasani R, Glazer JV, Ferguson RJ, Joshua C, Low CA. Digital health and telehealth in cancer care: a scoping review of reviews. *Lancet Digit Health*. 2023 May;5(5):e316-e327. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00049-3.
7. Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, Busquets S. Cancer-associated cachexia - understanding the tumour macroenvironment and microenvironment to improve management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Apr;20(4):250-264. doi: 10.1038/s41571-023-00734-5.
8. Crawford J, Calle RA, Collins SM, Weng Y, Lubaczewski SL, Buckeridge C, Wang EQ, Harrington MA, Tarachandani A, Rossulek MI, Revkin JH. A Phase Ib First-In-Patient Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ponegromab in Participants with Cancer and Cachexia. *Clin Cancer Res*. 2024 Feb 1;30(3):489-497. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1631.
9. Braun IM, Bohlke K, Abrams DI, Anderson H, Balneaves LG, Bar-Sela G, Bowles DW, Chai PR, Damani A, Gupta A, Hallmeyer S, Subbiah IM, Twelves C, Wallace MS, Roeland EJ. Cannabis and Cannabinoids in Adults With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2024 May 1;42(13):1575-1593. doi: 10.1200/JCO.23.02596.
10. Worster B, Hajjar ER, Handley N. Cannabis Use in Patients With Cancer: A Clinical Review. *JCO Oncol Pract*. 2022 Nov;18(11):743-749. doi: 10.1200/OP.22.00080.
11. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, Penson DF, Rosario DJ, Tombal B, Smith MR. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*. 2015 May;67(5):825-36. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.010.

