

VOLUME 6 | NÚMERO 3 | JUL-SET 2023

REVISTA PORTUGUESA DE

Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS:

■ Best of ASCO 2023

■ Artigo de revisão integrativa:

Terapia Fotodinâmica Ativada
por Raios X por Intermédio de
Nanopartículas Cintiladoras:
Revisão Integrativa

■ Artigo original - Estudo transversal:

Marital Status and Sexual Health
in Women with Breast Cancer

■ Artigo original - Estudo retrospectivo:

Infeções e Antibioterapia no
Doente Oncológico Internado
no Serviço de Medicina Interna

■ Caso clínico:

Radioterapia estereotáxica no
tratamento de adenocarcinoma
da ampola de Vater metastizado:
a propósito de um caso clínico

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. **Contra-indicações:** 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 tóxicas, os pró-fármacos (como capecitabina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias ativas ou outras fluoropirimidinas. Terapia antifúngica com flucitosina: brivudina está contra-indicada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber terapia antifúngica com flucitosina, 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, flucitosina, 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 tóxicas (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 flucitosina (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 flucitosina. 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, vômitos, 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 embriotoxícos 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 antivíricos 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, laringe pálpebra e na face, prurido, erupção cutânea, aumento da sudorese, tosse, dispneia, 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, vertigens, sonolência, parestesia. Raras Disgeusia, tremor Desconhecidos Síncopa, distúrbio do equilíbrio, hiperatividade psicomotora Afeções do ouvido e do labirinto Raras Dor de ouvidos. Vasculopatias Pouco frequente: Hipertensão. Raros Hipotensão. Desconhecido: Vasculitis. Afeções gastrointestinais Frequentes: náuseas. Pouco frequentes: dispepsia, vômitos, dor abdominal, diarreia, flatulência, obstipação. Afeções hepatobiliares Pouco frequentes: fígado gordo, aumento das enzimas hepáticas. Raros: hepatite, aumento da bilirrubina no sangue. Desconhecidos Insuficiência hepática grave Afeções cutâneas e dos tecidos subcutâneos Desconhecidos: Erupção fixa, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson. Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Raros 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 de fluoropirimidinas incluem náusea, vômito, diarreia e, em casos graves estomatite, mucosite, necrose epidérmica tóxica, neutropenia e depressão da medula óssea. Os efeitos hepatotóxicos ocorreram em ambos os ensaios clínicos e experiência pós-comercialização. Estes efeitos consistem em hepatite colestática ou citolítica, icterícia colestática, ou elevação das enzimas hepáticas. A maioria dos 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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de: Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoar> (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: 800224444 (gratuita), E-mail: farmacovigilancia@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.):** Laboratori Guidotti, 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



Bridic
Brivudina

Tratamento precoce do Herpes Zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes!

1 comprimido por dia, durante 7 dias!

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 tóxicas, 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 terapia antifúngica (com flucitosina) (um pró-fármaco do 5-fluorouracilo). A interação entre a brivudina e fluoropirimidinas (por exemplo, capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina, 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, flucitosina, 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 fluoropirimidinas: 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 com doações 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 galactose, com deficiência de lactase de Lapp ou com síndrome de malabsorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.



A. MENARINI PORTUGAL

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: 501 572 500 . Tel.: 210 935 500
E-mail: menporfarma@menarini.pt
www.menarini.pt

Índice

Editorial	3
A equipa editorial da Revista Portuguesa de Oncologia	
Conselho editorial	4
Best of ASCO 2023	
■ Introdução	5
■ Cancro da Mama Precoce <i>Luís Costa, Sofia Braga, Sónia Oliveira</i>	6
■ Cancro da Mama Avançado <i>Susana Sousa, Margarida Brito, Ana Martins</i>	9
■ Cancro do Pâncreas e das Vias Biliares <i>Sara Meireles, António Teira, Hélder Mansinho</i>	13
■ Cancro Torácico <i>Fernanda Estevinho, Marcos Pantarotto, Ricardo da Luz, António Araújo</i>	16
■ Cancro da Próstata <i>António Quintela, Francisco Branco</i>	23
■ Cancro da Bexiga <i>Pedro Silvestre Madeira, Joaquina Maurício, Sandra Custódio</i>	25
■ Cancro Ginecológico <i>Lurdes Batarda, Fátima Vaz, Mafalda Casa-Nova</i>	27
■ Cancro da Cabeça e Pescoço <i>Joana Godinho, José Dinis, José Alberto Teixeira</i>	29
■ Tumores da Pele <i>Paula Ferreira, Hugo Nunes, Mariana Inácio</i>	33
■ Tumores do SNC <i>Filipa Carneiro, Andreia Costa, Marta Almeida, Cláudia Caeiro</i>	36
■ Imunoterapia e Biologia Tumoral <i>Catarina Abreu, Catarina Portela, Alexandra Araújo</i>	39
■ Sobrevivência e muito mais <i>Filipe Coutinho, Matilde Salgado, Teresa Carvalho</i>	42
Artigo de revisão integrativa	
■ Terapia Fotodinâmica Ativada por Raios X por Intermédio de Nanopartículas Cintiladoras: Revisão Integrativa <i>Cristian Lovatto, Tobias Soares Gomes, Solange Binotto Fagan</i>	48
Artigo original – Estudo transversal	
■ Marital Status and Sexual Health in Women with Breast Cancer <i>Leonor Vasconcelos de Matos, Sara Teixeira, Sandra Ponte, Vasco Fonseca, Leonor Fernandes, Helena Miranda, Ana Martins</i>	55
Artigo original – Estudo retrospectivo	
■ Infeções e Antibioterapia no Doente Oncológico Internado no Serviço de Medicina Interna <i>Filipe Veiga, Rafael Marques, Yolanda Martins</i>	62
Caso clínico	
■ Radioterapia estereotáxica no tratamento de adenocarcinoma da ampola de Vater metastizado: a propósito de um caso clínico <i>Sara Simões, Sofia Ramos, Maria Adelina Costa, Carlos Fardilha, Paulo Costa</i>	70
Errata	73

ISSN 2182-8067

Direção

Presidente: Prof. Dr. Miguel Abreu, IPO Porto
Presidente-eleito: Prof. Dr. J. L. Passos Coelho
Secretário: Dra. Cláudia Caeiro, Hospital de Braga
Tesoureiro: Dra. Alexandra Teixeira, CHAA
Vogal: Dra. Cátia Faustino, IPO Porto
Vogal: Dra. Joana Rodrigues, CHUC
Vogal: Dr. Emanuel Gouveia, IPO Lisboa

Assembleia Geral:

Presidente: Dra. Olga Sousa, IPO Porto
Vogal: Dra. Marta Pinto, CHLO
Vogal: Dra. Paula Fidalgo, CHUP

Conselho Fiscal:

Presidente: Dra. Leonor Ribeiro, CHLN
Vogal: Dra. Inês Nobre Gois, CHUC
Vogal: Dr. Pedro Martins, IPO Porto

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: direcao@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 número da Revista é dedicado, em grande medida, ao primeiro *Best of ASCO*, em Portugal, organizado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia, e que teve lugar em Coimbra, nos passados dias 6 e 7 de Julho.

Nesta reunião, especialistas nas várias áreas de patologia oncológica, foram convidados a apresentar e discutir o que consideraram a evidência mais significativa divulgada na ASCO de 2023.

Muitos deles aceitaram o convite da Revista para converterem essas sessões em artigos, com o objetivo de partilharem com uma audiência mais vasta a sua análise crítica desta evidência.

Esperamos, com isto, contribuir para expandir o inegável interesse de que se revestiu a primeira edição Portuguesa do *Best of ASCO* e disponibilizá-la a todos os leitores 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

Best of ASCO 2023



Introdução

A Sociedade Portuguesa de Oncologia promoveu, pela primeira vez, o **Best of ASCO® 2023 - Portugal**, evento oficialmente licenciado pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e que decorreu nos dias 6 e 7 de Julho de 2023, em Coimbra.

Neste evento, um painel de especialistas selecionou os abstracts mais relevantes, em cada área de patologia oncológica, e com potencial impacto na prática clínica, apresentados na **ASCO Annual Meeting 2023**.

A organização do *Best of ASCO* disponibilizou o uso das apresentações oficiais na íntegra para apresentação e discussão durante a reunião.

Cada área de patologia incluiu 4 *abstracts* para apresentação e discussão entre os elementos da mesa (3 especialistas com experiência no tema) e a audiência.

Segue-se a transposição para a palavra escrita de algumas dessas sessões.

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

Luís Costa¹, Sofia Braga², Sónia Oliveira³

Afiliação:

¹ Centro Hospitalar Lisboa Norte

² Hospital Fernando da Fonseca

³ Centro Hospitalar Lisboa Central

Autor para correspondência:

Sónia Oliveira
Rua José António Serrano,
1150-199 Lisboa, Portugal
sonia.duarte.oliveira@gmail.com

Recebido/Received: 2023-11-02

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Cancro da Mama Precoce

Best of ASCO 2023

Foram escolhidos 4 trabalhos para serem apresentados e comentados na 1ª reunião oficial Best of ASCO Portugal, nomeadamente:

“Outcomes according to treatment received for small node negative HER2+breast tumors in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database,2010-2019”¹

O *abstract* referente ao cancro da mama HER2+ de baixo volume analisou os padrões de tratamento e resultados de doentes com cancro da mama HER2+ estadio IA. Foi questionada a base de dados americana SEER entre o período 2010-2019. Foram incluídos 12861 doentes: 9513 (74%) com tumores receptores hormonais positivos (HR+) e 3348 (26%) com tumores receptores hormonais negativos (HR-). A idade mediana ao diagnóstico foi 59 anos. O *follow-up* (Fup) mediano foi 46 meses. Entre as variáveis recolhidas para análise destaca-se que foi possível recolher informação acerca de tratamento baseado em quimioterapia, embora de forma limitada a uma variável categórica (QT: sim ou não) e não foi possível obter dados relacionados com hormonoterapia. O objectivo primário foi sobrevivência específica de cancro da mama (*breast cancer-specific survival*: BCSS). Na população do estudo a BCSS aos 3, 5 e 7 anos foi 99.3% com QT vs 99.1% sem QT; 98.6% com QT vs 97.4% sem QT; e 97.5% com QT vs 96.4% sem QT, respectivamente. O *hazard ratio* ajustado (HxR) BCSS com QT vs sem QT na população geral foi 0.63 ($p=0.004$). Podemos concluir que o prognóstico de doentes com cancro da mama IA HER2+ é favorável.

Os autores estudaram factores associados à utilização de QT. O modelo de avaliação foi ajustado para factores relacionados com: o doente (idade ao diagnóstico, raça), a doença (grau tumoral/histologia/tamanho, *status* hormonal), o contexto sociodemográfico (estado civil, ruralidade, ganhos auferidos). Dos resultados obtidos destaca:

- factores relacionados com maior risco de progressão, como seja: tumores maiores, HR- e alto grau, que apresentaram uma relação positiva com utilização de QT;
- factor temporal: tumores diagnosticados em anos mais recentes vs em anos anteriores apresentaram, na maioria dos subgrupos analisados, maior taxa de utilização de QT, refletindo a importância crescente na prática clínica de tratamento adjuvante em *small* HER2 nos anos mais recentes;
- factores sociodemográficos: doentes mais velhos, hispânicos, separados/divorciados/viúvos ou com baixa rendimento, apresentaram uma relação negativa com utilização de QT.

O facto de factores exclusivamente sociodemográficos impactarem nos padrões de utilização de QT deve levar a comunidade científica a questionar a equidade de acesso e a estudar formas de ultrapassar eventuais limitações de acesso.

“Effects of ovarian ablation or suppression on breast cancer recurrence and survival: Patient-level meta-analysis of 14,993 pre-menopausal women in 25 randomized trials”²

Foram apresentados os dados de uma meta-análise de 14993 doentes pré-menopausadas com menos de 55 anos com cancro da mama RH+/HER2- ou *status* RH desconhecido: 3934 doentes não foram tratadas com QT, 3279 doentes apresentavam critérios de pré-menopausa pós-tratamento com QT e 7786 doentes apresentavam critérios de pré-menopausa pré-tratamento com QT e *status* incerto pós-QT. Neste último grupo, desconhece-se o *status* pós-QT e admite-se que o tratamento com QT também possa contribuir para disfunção ovárica.

Pretendeu-se avaliar a supressão ou ablação ovárica e a sua relação com a recorrência da doença ou mortalidade. Documentaram-se menos recorrências de cancro no grupo submetido a supressão ou ablação ovárica vs no grupo controlo: *Rate Ratio* (RR)=0.82, 95% CI 0.77–0.88; $p<0.0001$.

Os resultados mostraram benefício na supressão ou ablação ovárica de maior magnitude no grupo de doentes não tratadas com QT ou que se mantiveram pré-menopausadas pós-tratamento com QT (n=7213): *Recurrence Rate* (RecR) 39.3% no grupo controlo vs 29.5% no grupo submetido a supressão/ablação ovárica resultando num benefício absoluto de 9.9% aos 15 anos *Rate Ratio* (RR)=0.71; $p<0.00001$; as doentes pré-menopausadas pré-tratamento com QT e *status* incerto pós-QT (n=7786): RecR 44.4% no grupo controlo vs 43.1% no grupo submetido a supressão/ablação ovárica resultando num benefício absoluto de 1.3% aos 15 anos (RR=0.91; $p=0.02$).

Os resultados mostraram benefício na supressão ou ablação ovárica de maior magnitude nas doentes mais jovens (< 45 anos, n=4437): RecR 41.3% no grupo controlo vs 30.4% no grupo submetido a supressão/ablação ovárica resultando num benefício absoluto de 10.9% aos 15 anos (RR=0.66; $p<0.00001$); nas doentes com idades compreendidas entre 45 e 54 anos (n=2776) RecR 36.1% no grupo controlo vs 28.6% no grupo submetido a supressão/ablação ovárica resultando num benefício absoluto de 7.5% aos 15 anos (RR=0.82; $p=0.02$).

Os resultados mostraram benefício na supressão ou ablação ovárica de maior magnitude, também, nas doentes com doença ganglionar (n=2773): RecR 54.5% no grupo controlo vs 42.6% no grupo submetido a supressão/ablação ovárica resultando num benefício absoluto de 11.9% aos 15 anos (RR=0.72; $p<0.00001$); nas doentes sem doença ganglionar (n=4356) RecR 29.5% no grupo controlo vs 21.6% no grupo submetido a supressão/ablação ovárica resultando num benefício absoluto de

7.9% aos 15 anos (RR=0.70; $p=0.0001$).

No grupo de doentes não tratadas com QT ou que se mantiveram pré-menopausadas após tratamento com QT (n=7213), a utilização de supressão ou ablação ovárica revelou uma associação positiva, com redução de risco de mortalidade aos 20 anos: relacionado com cancro da mama de 10.9% (34.7% vs 23.8%; RR=0.71; $p<0.00001$) e de todas as causas de 11.6% (42% vs 30.4%; RR=0.75; $p<0.00001$). Destaco o papel clinicamente relevante da utilização de tamoxifeno no grupo de doentes não tratadas com QT ou que se mantiveram pré-menopausadas pós-QT (n=7213): nas doentes que não receberam tratamento com tamoxifeno (n=2362) a RecR foi de 56.5% no grupo controlo vs 39% no grupo submetido a supressão/ablação ovárica, resultando num benefício de 17.5% aos 15 anos (RR=0.61; $p<0.00001$); nas doentes que receberam tamoxifeno (n=4851) a RecR foi de 30.3% no grupo controlo vs 25.8% no grupo submetido a supressão/ablação ovárica, resultando num benefício de 4.5% aos 15 anos (RR=0.80; $p=0.002$).

Aproximadamente metade da amostra (n=7786) apresentava critérios de pré-menopausa pré-tratamento com QT e *status* incerto pós-QT, o que limitada a interpretação de resultados, uma vez que, a utilização de QT pode induzir um *status* pós-menopausa. O facto de mais de 2000 doentes não terem recebido tratamento com tamoxifeno não espelha a prática clínica actual. Apesar das limitações do estudo, a utilização de supressão/ablação ovárica deve ser considerada para doentes com maior risco de recorrência.

“Phase III NATALEE trial of ribociclib+endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2-early breast cancer”³

O estudo NATALEE avaliou a adição do Ribociclib 400 mg/dia (3 semanas *on*/1 semana *off*), durante 3 anos, à hormonoterapia em adjuvância, incluindo doentes com cancro da mama RH+ estadio II de alto risco e estadio III. Foram incluídos doentes N1 ou N2 ou N0 se Grau III ou se Grau II com ki 67 $\geq 20\%$ ou com risco genómico elevado. O *endpoint* primário foi sobrevivência livre de doença invasiva (iDFS). Foram randomizados 5101 doentes estratificados por *status* menopausa, estadio, QT (neo)adjuvante e área geográfica. A maioria dos doentes apresentava doença ganglionar (60%) e tinha recebido tratamento com QT (88%). Aos 34 meses de Fup mediano apenas 20.2% dos doentes incluídos tinham terminado o período de tratamento de 3 anos com ribociclib. O estudo atingiu o seu objectivo primário favorecendo o braço de combinação: iDFS aos 3 anos 90.4% vs 87.1% (HR 0.748; $p=0.0014$) com benefício absoluto de 3.3%. A análises de subgrupos, em geral, apresenta uma tendência de benefício favorecendo a combinação, no entanto, não foi identificada nesta análise, diferença estatisticamente significativa nos seguintes subgrupos: estadio II, utilização de QT Neoadjuvante, ausência de HT,

região extra-EUA/Europa Ocidental/Oceânia, Ki 67≤20%, G1 e N0. Os resultados de DDFS também favoreceram a utilização de ribociclib: 90.8% vs 88.6% HR 0.74; $p=0.0017$). Quanto ao perfil de efeitos adversos a toxicidade medular foi a mais frequente (neutropenia 62.1% e neutropenia ≥ Grau 3 43.8%) com menos de 0.5% de neutropenia febril. Da análise de segurança, salienta-se o facto de cerca de 20 % de doentes descontinuar o tratamento com ribociclib por efeitos adversos.

Realça-se que no estudo NATALEE, a dose utilizada é diferente da dose aprovada em contexto de doença avançada (400mg no estudo NATALEE vs 600mg nos estudos em 1^a/2^a linha com intuito paliativo), a duração do iCDK4/6 é de 3 anos (vs 2 anos no estudo MonarchE) e inclui doentes cNO com factores de mau prognóstico. Actualizações de resultados no futuro, após um período de *follow-up* mais longo, serão importantes para a interpretação do benefício e relevância na prática clínica.

“Efficacy and safety results by age in MonarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC)”⁴

O estudo monarchE foi o primeiro estudo a demonstrar benefício na adição de um inibidor das Ciclinas CDK4/6 (ICDK4/6), o abemaciclib ao tratamento adjuvante de doentes com cancro da mama RH+ de alto risco. A duração do tratamento foi de 2 anos. Foram incluídos doentes N2 ou N1 com um dos seguintes factores de mau prognóstico: GIII, Ki 67>20% ou T>=5cm. Os resultados com estratificação dos doentes por idade foram apresentados na ASCO 2023 sendo que 4787 doentes (84.9%) apresentavam <65 anos e 850 doentes (15.1%) tinham ≥65 anos. A actualização de resultados continua a favorecer a associação com abemaciclib na população *intention to treat*: iDFS 4 anos de 85.8% vs 79.4% (HR 0.66) que se traduz num benefício absoluto de 6.4% e DRFS (*distant relapse-free survival*) aos 4 anos de 88.4% vs 82.5% (HR 0.66) que se traduz num benefício absoluto de 5.9%. Nos doentes com <65 anos, a iDFS aos 4 anos foi de 86.5% vs 79.8% (HR 0.65) que se traduz num benefício absoluto de 6.7% e DRFS 4 anos de 88.8% vs 82.6% (HR 0.65) que se traduz num benefício absoluto de 6.2%.

O subgrupo de doentes com >65 anos apresentou maior número de eventos ≥ grau 3, sobretudo, fadiga e diarreia. Descontinuação terapêutica por toxicidade foi mais frequente nos doentes com mais de 65 anos (38% vs 15%), assim como, a necessidade de redução de dose (55% vs 42%).

No caso de doentes com cancro da mama RH+, o leque de opções de tratamento adjuvante tem vindo a expandir-se. Os ICDK4/6 mostraram ser uma nova opção terapêutica com 2 estudos, MonarchE e NATALEE, que demonstraram benefício com aumento do intervalo livre doença invasiva e aumento do intervalo livre de doença à distância. A escolha terapêutica dependerá dos resultados de eficácia a longo prazo, do perfil de segurança, preferência do doente e do acesso. Serão necessários mais dados para guiar a melhor decisão terapêutica.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

1. Waks AG, Tarantino P, Freedman RA, Lin NU, Tayob N, Vallejo CT, et al. Outcomes according to treatment received for small node-negative HER2+ breast tumors in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 2010-2019. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 517. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.517
2. Gray RG, Bradley R, Braybrooke J, Clarke M, Hills RK, Peto R, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of ovarian ablation or suppression on breast cancer recurrence and survival: Patient-level meta-analysis of 14,993 pre-menopausal women in 25 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 503. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.503
3. Slamon DJ, Stroyakovskiy, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41, Suppl 17: LBA500. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA500
4. Hamilton EP, Kim JH, Eigeliene N, Mavroudis D, Median DM, Marconato H, et al. Efficacy and safety results by age in monarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 501. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.501

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

Susana Sousa¹, Margarida Brito², Ana Martins³

Afiliação:

1. CUF Porto
2. IPO de Lisboa
3. CHLO

Autor para correspondência:

Margarida Brito
R. Prof. Lima Basto,
1099-023 Lisboa, Portugal
margarida.brito@gmail.com

Recebido/Received: 2023-11-02

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Cancro da Mama Avançado

Best of ASCO 2023

A reunião anual da ASCO 2023, em Chicago, nos Estados Unidos proporcionou a apresentação de trabalhos relevantes sobre cancro de mama avançado. O painel de “Cancro de Mama Avançado” na Sessão de “BEST OF ASCO” da SPO decorreu no dia 7 de Julho das 09h10 as 10h25 e teve como moderadoras da mesa Ana Martins (CHLO) e Susana Sousa (CUF Porto). A palestrante foi Margarida Brito (IPO de Lisboa). Foram apresentados na sessão quatro estudos, que foram discutidos numa forma prática, tendo sido tecidos alguns comentários e considerações que tiveram como objetivo interpretar os resultados e adaptá-los, sempre que possível, à luz da nossa prática clínica atual.

“An age-specific pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) from DESTINY-Breast01, -02, and -03”

O Trastuzumab deruxtecan (TDx-d) foi aprovado em doentes com cancro da mama HER 2 positivo por diversas agências reguladoras de saúde após a análise dos dados do ensaio clínico de fase 3 DESTINY-Breast-03¹. No entanto, a informação específica da utilização deste fármaco nas doentes idosas é limitada. O estudo apresentado na ASCO 2023 compilou numa análise comparativa agrupada dos resultados dos estudos DESTINY-Breast -01, -02 e -03^{1,2,3,4} dos doentes com cancro da mama HER 2 positivo avançado com idade <65 anos Vs. ≥ 65 anos. No total foram analisados 851 doentes, sendo que 178 doentes (20%) tinham idade ≥ 65 anos. Em termos de extensão de doença, biologia tumoral, número e tipo de tratamentos prévios os 2 grupos não apresentaram diferenças significativas, sendo as exceções nas doentes ≥ 65 anos, um maior número de doentes com ECOG ≥ 1 (52% Vs. 40%), bem como uma maior taxa de comorbilidades, tais como hipertensão (52% Vs. 19%), doenças vasculares (61% Vs. 25%) e insuficiência renal (30% Vs. 5%). Apesar da comparação não ter sido formal, nas doentes mais idosas o tempo de permanência em tratamento com TDx-D (12,4 Vs. 13,1 meses), as medianas de sobrevivência livre de progressão e global, e a taxa de resposta objetiva foram semelhantes às das doentes mais novas. Os doentes com idade ≥65 anos experienciaram mais efeitos adversos grau ≥ 3 em todos os estudos. Estes foram observados em 57% das doentes <65 anos e 65% em doentes com ≥65 anos (com um aumento de cerca de 8%). O tipo de eventos adversos foi similar, sendo náusea e a fadiga os efeitos secundários mais comuns em ambos os grupos. A incidência de pneumonite intersticial causada por TDx-D foi também, com exceção de eventos grau 2 que foi ligeiramente superior nas doentes mais idosas (11,3% nas Vs. 7.2% no outro grupo), sobreponível

nos 2 grupos. A proporção de casos de morte relacionada com o fármaco foi superior no grupo de doentes com idade ≥ 65 anos (1,7% (3 doentes) Vs. 0,6% (4 doentes)).

Comentários

Podemos concluir que o T-DXd é uma opção de tratamento sistémico para as doentes estudadas, independentemente da idade, tendo em conta que foi eficaz em todos os grupos (incluindo nas doentes com idade ≥ 65 anos). A toxicidade associada foi, na generalidade, manuseável. Salieta-se, ainda assim, que nas doentes idosas houve uma maior taxa de eventos grau 3 e de pneumonite intersticial (grau 2). Isto reforça a necessidade de adequar o seguimento deste subgrupo de doentes, provavelmente com avaliações clínicas mais frequentes.

Os estudos que se focam nas populações mais idosas chamam a atenção para a necessidade cada vez mais premente, também na prática clínica, das avaliações geriátricas com base nas ferramentas já existentes. A inclusão das avaliações de fragilidade nos ensaios clínicos de registo dos fármacos na oncologia continua a ser uma *unmet need*.

“Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor- positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC).”

Um dos estudos que mais se destacou na reunião deste ano foi o ensaio clínico académico holandês de fase III SONIA trial, que pretendeu definir qual o melhor *timing* para utilizar terapêutica com inibidor de CDK4/6 (iCDK) em doentes com cancro de mama avançado HR+/HER2-, questionando o paradigma atual da utilização dos iCDKs em 1ª linha. Este ensaio avaliou em 1050 pacientes randomizados 1:1 a estratégia: Braço A) 1ª linha terapêutica com iCDK4/6 combinado com inibidor de aromatase não-esteróide (NSAI) seguido de fulvestrant após progressão de doença; Braço B) terapêutica de primeira linha com NSAI em monoterapia, com administração em 2ª linha de fulvestrant e inibidores de iCDK aquando da progressão. Os iCDK utilizados no estudo foram o palbociclib em 90% casos, ribociclib e abemaciclib. O *endpoint* primário do estudo foi sobrevivência livre de progressão 2 (PFS2), considerado o tempo entre a randomização e a 2ª progressão objetiva de doença. No estudo cerca de 85% das doentes estavam em menopausa, 15% tinham doença óssea exclusiva e 35% doença de novo metastática. Foram excluídos doentes em crise visceral. Os resultados demonstram que a mediana PFS2 no Braço A e B foi sobreponível (31 meses Vs. 26,8 meses) com HR 0,87 (IC 95%, 0,74-1,03, $p = 0.1$), e conclui-se que os dados não comprovam a superioridade do uso dos iCDK em 1ª linha. Não existiu diferença

PFS 2 também nos vários subgrupos estudados. A sobrevivência global (OS) apresentava apenas 35% dos dados maduros, e uma mediana de seguimento 37,3 meses, sendo na análise atual de 45,9 meses para doentes que fizeram iCDKs 1ª linha e 53,7 meses nos doentes que fizeram iCDKs em 2ª linha (HR 0,98, $p = 0,83$). Quando utilizados em 1ª linha, os iCDKs tiveram 42% de maior taxa de efeitos adversos grau ≥ 3 . A qualidade de vida foi sobreponível com as duas estratégias (sem diferenças no score total do questionário FACT-B ($p=0.4$)).

Comentários

A questão fundamental que se coloca com este ensaio clínico, é se os seus resultados terão legitimidade suficiente para alterar aquela que é considerada hoje a primeira linha *standard* nestas doentes com cancro da mama avançado (hormonoterapia + iCDK), tendo em conta os dados favoráveis de sobrevivência global extensamente já publicados com essa estratégia. Um dos pontos do estudo SONIA com mais impacto na nossa prática clínica é que conseguimos validar a opção de hormonoterapia na 1ª linha em monoterapia em alguns subgrupos de doentes, como o caso de doentes idosas, com múltiplas comorbilidades, ou com longos intervalos livre de doença e com biológicas mais indolentes, baixo “burden” tumoral, que são os casos em que no dia a dia, por vezes, equacionamos descalçar terapêutica, receando que o risco de toxicidade possa ser superior ao benefício em eficácia. Surgiram na discussão to trabalho, dúvidas face a reprodutibilidade destes dados em doentes pré-menopausas (15%), uma vez que este subgrupo se encontra subrepresentado no estudo.

Há, ainda algumas críticas ao desenho deste ensaio e as opções escolhidas, uma vez que podem ter tido influência nos resultados obtidos. Uma delas é o facto de, após combinação iCDK e hormonoterapia na 1ª linha, a 2ª linha escolhida ter sido o fulvestrant em monoterapia. Na verdade, isto é algo que por vezes fazemos na prática, mas sabemos que poderá ser uma opção com menor probabilidade de resposta, e eventualmente deixamos para as situações de doentes com menos capacidade para tolerar outra estratégia. Outra crítica é a percentagem de doentes que, como iCDK, fez o palbociclib (90%), isto porque, dos resultados que conhecemos dos três iCDK, este parece ser o menos eficaz, se levarmos em consideração não ter conseguido diferença nos vários estudos com significado estatístico na OS^{5,6,7}.

“Randomized trial of fixed dose capecitabine compared to standard dose capecitabine in metastatic breast cancer: The X-7/7 trial”

A dose *standard* aprovada da Capecitabina no tratamento nas doentes com cancro da mama avançado é de 1250mg/m² 2x dia, 14 dias em 21 dias. É um esquema muito utilizado na prática clínica, mas que nesta dose, cursa com fraca tolerabi-

lidade, necessitando frequentemente de ajustes de dose. Modelos matemáticos sugerem que o efeito citotóxico máximo da capecitabina ocorre 7 dias após a terapêutica, período após o qual aumenta a toxicidade⁸. O estudo X-7/7 propôs avaliar uma estratégia de tratamento baseada numa dose fixa (independente da superfície corporal) de 1500 mg de capecitabina duas vezes ao dia por 7 dias ininterruptos seguido suspensão por 7 dias (7/7), comparando a sua eficácia e tolerabilidade com o esquema capecitabina dose *standard* (já descrito).

Neste ensaio, foram incluídas pacientes com cancro da mama avançado previamente tratadas com hormonoterapia e/ou quimioterapia. As doentes com tumores HER-2 positivo foram incluídas, a administração de capecitabina foi efetuada em concomitância com trastuzumab. No geral, as doentes foram estratificadas por linha de quimioterapia, doença mensurável ou não, *status* de expressão do receptor de estrogênio (ER), e randomizadas 1:1 para braço de esquema capecitabina *standard* e capecitabina dose 7/7. O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) aos 3 meses. Os *endpoint* secundários foram PFS, OS e a avaliação de toxicidade. Num período de 6 anos, foram incluídas 153 pacientes (dose *standard*, n = 80; dose 7/7, n = 73). O *status* HER2 foi negativo em 78% das pacientes, com 11% de casos com tumores HER 2 positivo e triplo-negativos. Ambos os braços estavam equilibrados em termos de características clínico-demográficas. A PFS aos 3 meses foi de 76% no braço 7/7 e 76% no braço *standard* (HR = 1,01; 95% CI, 0,52 a 1,94; *p* = 0,99). Não existiram diferenças de PFS aos 12, 24 e 36 meses. Como foi detetada uma não proporcionalidade dos riscos, as estimativas do efeito da PFS e OS foram reportadas usando o tempo médio de sobrevivência restrito. A PFS (tempo médio restrito) aos 36 meses foi de 13,9 meses no braço 7/7 Vs. 14,6 meses no braço *standard* (HR= 1,31; IC 95%, 0,56 a 1,15; *p* = 0,24). A OS (tempo médio restrito) aos 36 meses foi de 21,2 meses no braço 7/7 Vs. 19,6 meses no braço *standard* (HR = 0,80; IC 95%, 0,55 a 1,81; *p* = 0,27). A descontinuação do tratamento por toxicidades foi reportado em 21 doentes (28,8%) na dose *standard* e em 6 pacientes (7,5%) do grupo 7/7. (*p* < 0,0006). As toxicidades grau 2-4 ocorreram com maior frequência em pacientes a receber dose *standard* (49,3%), quando comparadas com a dose 7/7 (25,0%) (*p* = 0,0018).

Comentários

Neste estudo, a dose fixa da Capecitabina no esquema terapêutico referido, mostrou que este esquema pode ser uma opção alternativa para tratamento destas doentes, sendo capaz de minimizar toxicidade, mantendo os resultados obtidos no cancro da mama metastático com a dose *standard*.

Trata-se de uma nova abordagem que permitiu aumentar a tolerância à capecitabina, especialmente importante no contexto paliativo, onde é crucial balancear bem eficácia/toxicidade e que permita também que a toxicidade não limite o tempo em que há benefício (registou-se também menor percentagem de descontinuação no grupo teste em relação à terapêutica padrão).

Este estudo chama a atenção para conceitos e questões importantes, como a questão da máxima dose tolerada (MTD) e da dose necessária (“*right dose*”), e de que a MDT não é inevitavelmente a dose necessária para a eficácia de uma determinada terapêutica. Coloca a questão da necessidade de desenvolver estratégias para optimização de uma dose terapêutica que maximize não só a eficácia, mas a segurança e tolerabilidade.

O esquema terapêutico utilizado neste estudo, poderá eventualmente configurar uma oportunidade, para desenhar ensaios futuros com capecitabina. Não se considerou, que os dados do 7/7 fossem para já extrapoláveis para a utilização de capecitabina no cancro mama em contexto curativo. Algumas dúvidas também surgiram sobre a validade da utilização estatística do tempo médio de sobrevivência restrito para cálculo da PFS e OS (eventualmente a esclarecer após a publicação integral do estudo).

“Final overall survival (OS) analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with hormone receptor–positive/HER2-negative (HR+/HER2–) metastatic breast cancer (mBC).”

O cancro de mama avançado HR+/HER2– é mais frequentemente tratado com terapia endócrina sequencial combinada com iCDKs, seguida na progressão por quimioterapia de agente único, mas que geralmente está associada a redução na qualidade de vida. Uma opção de tratamento proposta para esses tumores foi o fármaco Sacituzumab Govitecan (SG), um conjugado anticorpo-droga com anti-Trop-2 já aprovado em vários países para o tratamento de doentes com cancro de mama triplo negativo metastático que receberam ≥1 linha terapêutica sistémica anterior. No estudo de fase 3 TROPiCS-02 a administração SG (Vs. tratamento à escolha do investigador (TEI)), em doentes com cancro da mama HR+/HER 2- multitratadas e resistentes a terapêutica endócrina, demonstrou um benefício de sobrevivência global estatisticamente significativo na 2ª análise interina pré-planeada (14.4 Vs. 11.2 meses; HR= 0.79 [95% CI, 0.65-0.96]; *P*=0.02)⁹ que foi considerada final por protocolo. Na ASCO deste ano foram reportados resultados de uma análise exploratória de sobrevivência global e segurança deste estudo, com um *follow-up* mais longo de 12,8 meses.

Foram incluídos 543 doentes que receberam tratamento prévio com terapêutica endócrina, iCDK4/6, e entre 2 e 4 linhas de quimioterapia (incluindo taxanos). Estas doentes foram randomizadas em dois braços: 272 foram tratados com SG, e 271 foram tratados com TEI. Neste estudo 95% das doentes tinham em ambos os braços doença visceral. A PFS (*endpoint* primário), continuou a demonstrar uma melhoria no braço do SG (Vs. TEI) de cerca de 1,5 meses (5,5 meses SG Vs. 4 meses TEI) HR 0, 65 (95% CI, 0,53-0,81, *p* = 0,001). Com esta atualização, a diferença de OS também se manteve estatisticamente significativa (14.5 meses SG Vs. 11.2 meses TEI; HR- 0.79 [95% CI, 0.65-0.95]; *p* = 0.01). As taxas de OS

aos 24 meses foram de 26% (20.4-31.1) SG Vs. 21 % (16.3-26.3) TEI. A análise de HER2 no tumor por imunohistoquímica (IHQ) foi possível em 92% dos doentes (IHQ HER2 0 n=217; HER2 (1+ e 2+) "low" n=283). Os doentes tratados com SG apresentaram benefício de OS tanto nos tumores com expressão de HER2 0 (13,6 Vs. 10,8 meses; HR= 0,86 [IC 95%, 0,63-1,13]) como nos HER2 low (15,4 Vs. 11,5 meses, HR= 0,74 [IC 95%, 0,57-0,97]) face ao braço comparador. Não existiu também diferença na OS consoante a expressão ou não de TROP 2, tanto os doentes com tumores com H-score < 100 como com H-score ≥ 100 obtiveram benefício com SG. Os efeitos adversos do SG foram consistentes neste estudo com os dados de estudos anteriores, sendo o efeito adverso mais frequente a neutropenia (em 52% dos casos ≥ grau 3).

Comentários

Os resultados deste estudo (o maior nesta subpopulação de cancro da mama), agora atualizados na ASCO 2023 reforçaram o SG como uma nova oportunidade terapêutica, eficaz e segura, para as doentes com este subtipo de tumores HR+/HER2-, nomeadamente quando multitratadas. Têm sido apontadas, no entanto, algumas limitações ao estudo (como por exemplo, dificuldade em avaliar o benefício do SG nos doentes sem metastização visceral, tendo em consideração o pequeno número de doentes neste subgrupo; heterogeneidade encontrada no braço TEI e na seleção de quimioterapia prévia e na avaliação do *status* dos recetores hormonais apenas feita localmente).

Para além disso, algumas particularidades a destacar neste estudo, é que os resultados de eficácia obtidos registaram-se independentemente dos níveis de expressão TROP 2, assim como independentemente do *status* HER2-low (1+ ou 2+) ou HER2-0. Colocam-se, no entanto, atualmente algumas questões:

- 1) T-DXd e SG são ambos, à data, alternativas e mostraram ambos benefício na população de doentes HER2-low. sequenciação de ambos os fármacos? Qual será o melhor posicionamento de cada um, no algoritmo terapêutico?
- 2) Com os resultados registados neste estudo com SG doentes multitratadas, haverá lugar à utilização de SG mais precocemente, no algoritmo terapêutico destes doentes?
- 3) A expressão TROP 2 será efetivamente ou não um biomarcador preditivo de benefício com SG?

Esperamos que estas e outras questões venham a ser respondidas com a continuação dos estudos e a melhor personalização dos tratamentos. A necessidade de opções terapêuticas para doentes com cancro da mama metastático HR+/HER2-, que desenvolveram resistência à terapêutica endócrina, constituem uma necessidade prática clínica.

Referências

1. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, Petry V, Chung CF, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang CS, Kim JH, Chiu JW, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J,

- Bako E, Verma S, Hurvitz SA; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022. PMID: 35320644.
2. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, Chiu JW, Xu B, Hamilton E, Madhusudan S, Iwata H, Altintas S, Henning JW, Curigliano G, Perez-Garcia JM, Kim SB, Petry V, Huang CS, Li W, Frenel JS, Antolin S, Yeo W, Bianchini G, Loi S, Tsurutani J, Egorov A, Liu Y, Cathcart J, Ashfaq S, Cortés J. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jan 14;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5. PMID: 36495879.
3. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, Lima JP, Aksoy S, Gavila Gregori J, De Laurentiis M, Bianchini G, Roylance R, Miyoshi Y, Armstrong A, Sinha R, Ruiz Borrego M, Lim E, Ettl J, Yerushalmi R, Zagouri F, Duhoux FP, Fehm T, Gambhire D, Cathcart J, Wu C, Chu C, Egorov A, Krop I. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 May 27;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0. PMID: 37086745.
4. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im SA, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb; PMID: 32458671.
5. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk YV, Thummala A, Voitko N, Bananis E, McRoy L, Wilner K, Huang X, Kim S, Slamon DJ, Ettl J. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Sep;183(2):419-428. doi: 10.1007/s10549-020-05755-7. PMID: 32683565; PMCID: PMC7383036.
6. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1926-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527. PMID: 30345905.
7. Finn, Richard, Rugo, Hope, Dieras, Veronique, Harbeck, Nadia, Im, Seock-Ah, Gelmon, Karen, Walshe, Janice, Martin, Miguel, Gregor, Mariana, Bananis, Eustratios, Gauthier, Eric, Lu, Dongrui & Kim, Sindy, Slamon, Dennis. (2022). Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *Journal of Clinical Oncology.* 40. LBA1003-LBA1003. 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003.
8. Traina TA, Dugan U, Higgins B, Kolinsky K, Theodoulou M, Hudis CA, Norton L. Optimizing chemotherapy dose and schedule by Norton-Simon mathematical modeling. *Breast Dis.* 2010;31(1):7-18. doi: 10.3233/BD-2009-0290. PMID: 20519801; PMCID: PMC3228251.
9. H.S. Rugo, A. Bardia, F. Marmé, J. Cortés, P. Schmid, D. Loirat, O. Tredan, E.M. Ciruelos, F. Dalenc, P. Gomez Pardo, K. Jhaveri, R.J. Delaney, T. Valdez, H. Wang, W. Verret, S.M. Tolane. LBA76 - Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

Sara Meireles¹, António Teira², Hélder Mansinho³

Afiliação:

1. Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal
2. Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal
3. Serviço de Oncologia do Hospital Garcia da Orta, Almada, Portugal

ORCID:

Sara Meireles - 0000-0002-9861-7986

Autor para correspondência:

Sara Meireles
Alameda Prof. Hernâni Monteiro,
4200-319 Porto, Portugal
sarameireles@hotmail.com

Recebido/Received: 2023-09-15

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Cancro do Pâncreas e das Vias Biliares

Best of ASCO 2023

No âmbito do Simpósio Anual da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) realizado entre os dias 2 e 6 de Junho, em São Francisco, foram apresentadas comunicações relevantes na área do tratamento do cancro do pâncreas e das vias biliares e que foram debatidas por peritos nacionais no evento *Best of ASCO*, organizado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia.

A introdução do esquema FOLFIRINOX (oxaliplatina, irinotecano, leucovorin, 5-fluorouracilo) no tratamento adjuvante e metastático do cancro do pâncreas teve um impacto significativo na sobrevivência destes doentes.^{1,2} Este tratamento tem apresentado também resultados promissores na neoadjuvância e no *downstaging* em doença localmente avançada.³

Neste evento foram comunicados os resultados do aguardado ensaio **NORPACT**⁴ pelo Professor Knut Jørgen Labori. Este foi um estudo aleatorizado, de fase 2, que pretendia avaliar a eficácia do esquema mFOLFIRINOX em neoadjuvância nos doentes com cancro da cabeça do pâncreas ressecável comparativamente a cirurgia *upfront*. Foram incluídos 140 doentes, de 12 centros nórdicos que foram aleatorizados para receber 4 ciclos de mFOLFIRINOX seguido de cirurgia e 8 ciclos em adjuvância (n= 77), ou cirurgia *upfront* seguido de 12 ciclos de mFOLFIRINOX adjuvante (n=63). A mediana da sobrevivência global (SG) para a população ITT foi de 25.1 meses (IC 95% 17.2-34.9) com a quimioterapia neoadjuvante e 38.5 meses (IC 95% 27.6-não atingida) com cirurgia *upfront*. A taxa de ressecção foi de 81.8% (63/77) e 88.9% (56/63) ($p=0.342$), respetivamente. Contudo, na análise por protocolo, o tratamento neoadjuvante com mFOLFIRINOX foi associado a uma taxa mais elevada de N0 ($p=0.002$) e ressecção R0 ($p=0.011$). Em relação à segurança, dos 120 doentes que receberam pelo menos uma dose de quimioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante, 57.5% (42/73) no grupo neoadjuvante e 40.4% (19/47) no grupo de cirurgia *upfront*, apresentaram pelo menos um evento adverso de grau ≥ 3 ($p=0.067$).

Os resultados do estudo NORPACT-14 não sustentam, assim, o papel da quimioterapia neoadjuvante como *standard of care* em doentes com cancro da cabeça do pâncreas ressecável. Salienta-se, no entanto, que se trata de um estudo com resultados contraditórios, com dados favoráveis na taxa de ressecção R0 e ausência de gânglios comprometidos, reforçando um efeito de *downstaging* da quimioterapia. Destacam-se também algumas particularidades do estudo que poderão justificar o seu resultado negativo: no grupo neoadjuvante, 79.2% iniciaram quimioterapia neoadjuvante com mFOLFIRINOX, mas apenas 60% completaram os 4 ciclos programados, com uma taxa de redução de dose e adiamento de 70% e 28.3%; a taxa de início de quimioterapia adjuvante foi 66.2% para grupo neoadjuvante e 74.6% para o grupo cirurgia *upfront* ($p=0.282$) e uma pequena minoria realizou tratamento com o protocolo FOLFIRINOX, sendo substituído por

esquemas baseados em gemcitabina. Acresce ainda o facto de ser um estudo cuja definição de ressecabilidade baseou-se em parâmetros anatómicos, sem considerar a elevação do CA 19.9 ou fatores clínicos.

No âmbito do cancro do pâncreas foram atualizados, também, os dados de sobrevivência aos 12 e 18 meses do estudo **NAPOLI 3**⁵, apresentado pela primeira vez no Simpósio Anual da ASCO 2023 dedicado ao Cancro Gastrointestinal, pela Professora Eileen O'Reilly. Este foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3 que investigou a eficácia e segurança do irinotecano lipossómico associado a 5-fluorouracilo/leucovorin e oxaliplatina (NALIRIFOX) comparativamente a nab-paclitaxel e gemcitabina (NabP+G) em doentes com adenocarcinoma ductal do pâncreas metastático, sem tratamento prévio. Foram incluídos 770 doentes (NALIRIFOX, n = 383; NabP+G, n = 387). Com um *follow-up* de 16.1 meses, foi demonstrada uma melhoria da SG para o braço do NALIRIFOX, com mediana de 11.1 meses comparativamente a 9.2 meses no braço NabP+G (HR 0.83 [IC 95% 0.70–0.99]; *p* = 0.04). Nesta atualização foi demonstrado que NALIRIFOX resultou numa SG aos 12 meses de 45.6% (IC 95% 40.5%–50.5%) e aos 18 meses de 26.2% (IC 95% 20.9%–31.7%). A sobrevivência livre de progressão (SLP) foi também significativamente superior para o braço experimental do NALIRIFOX (7.4 meses vs. 5.6 meses; HR 0.69 [IC 95% 0.58–0.83]; *p* = 0.0001), com SLP aos 12 e 18 meses de 27.4% (IC 95%, 22.3%–32.7%) vs. 13.9% (IC 95%, 9.7%–18.9%) e 11.4% (IC 95%, 7.1%–16.9%) vs. 3.6% (IC 95%, 0.5%–12.3%). A taxa de resposta objetiva favoreceu também NALIRIFOX (41.8% vs. 36.2%), assim como a mediana da duração de resposta (7.3 vs. 5.0 meses; IC 95% 5.8–7.6). Na análise de subgrupos, NALIRIFOX foi maioritariamente favorecido para ambos os *outcomes* de sobrevivência. Os eventos adversos de grau 3-4 em ≥ 10% dos casos foram, respetivamente, nos grupos NALIRIFOX vs. NabP+G: a diarreia (20.3% vs 4.5%), náusea (11.9% vs 2.6%), hipocalémia (15.1% vs 4.0%), anemia (10.5% vs 17.4%) e a neutropenia (14.1% vs 24.5%). O ensaio NAPOLI-3 demonstrou assim superioridade da SG e SLP para o esquema NALIRIFOX, com toxicidade manejável, trazendo uma nova opção terapêutica para a primeira linha no cancro do pâncreas metastático. Contudo, o facto deste estudo não ter tido como braço comparador o FOLFIRINOX, tem levantado a questão se o esquema NALIRIFOX virá substituir o atual *standard of care* em primeira linha, ao demonstrar eficácias comparáveis com custos superiores. Ainda assim, demonstrou uma taxa de resposta objetiva superior (41.8% vs. 31.6%) e menor evidência de neuropatia, consequência da dose inferior de oxaliplatina. Futuramente, serão necessários dados de qualidade de vida e biomarcadores validados na prática clínica para uma melhor seleção terapêutica da primeira linha de tratamento na doença metastática.

Na área do cancro das vias biliares foram apresentados dois ensaios de fase 2 que tiveram como alvo terapêutico o receptor do tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Atualmente, os doentes com cancro das vias biliares

localmente avançado ou metastático, que progridem após a primeira linha de tratamento, apresentam poucas opções terapêuticas e com benefício modesto na sua sobrevivência.^{6,7} Cerca de 20% dos doentes com esta patologia apresentam sobre-expressão do HER2.^{8,9,10}

O ensaio **SGTUC-019**¹¹, apresentado pelo Professor Yoshiaki Nakamura, foi um estudo *basket* que investigou a eficácia e tolerabilidade da associação do tucatinib e do trastuzumab em tumores sólidos com alteração do HER2. O tucatinib é um inibidor da tirosina-cinase altamente seletivo para este alvo terapêutico. A coorte para doentes com cancro das vias biliares metastático incluiu doentes previamente tratados e que tinham progredido após ≥1 linha para doença metastática. A sobre-expressão do HER2 foi definida localmente por imunohistoquímica 3+ e a amplificação HER2 determinada pela hibridização *in situ* ou sequenciação de nova geração. Os doentes foram tratados com tucatinib 300 mg oral 2 vezes por dia e trastuzumab 8 mg/Kg endovenoso seguido de 6 mg/Kg a cada 3 semanas. Foram incluídos 30 doentes, com uma mediana de *follow-up* de 8.3 meses. A taxa de resposta objetiva foi de 46.7% (IC 90% 30.8–63.0) com 14 respostas, incluindo 1 completa e 13 respostas parciais. A mediana de duração de resposta foi de 6 meses (IC 90%, 5.5–não estimada), taxa de controlo de doença foi de 76.7% (n=23; IC 90% 60.6–88.5) e mediana de SLP de 5.5 meses (IC 90%, 3.9–8.1). À data do *cut-off*, 13 (43.3%) dos doentes faleceram e a SG aos 12 meses foi de 53.8% (IC 90% 35.2–69.1). Os eventos adversos mais comuns foram a pirexia (43.3%) e diarreia (40.0%). Os eventos grau ≥3 foram reportados em 18 doentes (60.0%), mas apenas 6 (20.0%) e 2 (6.7%) dos doentes tiveram eventos grau ≥3 relacionados com o tucatinib e trastuzumab, respetivamente. Dois doentes (6.7%) descontinuaram o tucatinib devido a eventos adversos, colangite e alterações hepáticas. Nenhuma morte foi devida a eventos adversos.

A combinação do tucatinib e trastuzumab foi bem tolerada e sua atividade antitumoral nos doentes com cancro das vias biliares metastático HER2 positivo, parece trazer uma nova abordagem para estes doentes, historicamente com mau prognóstico.

Destacam-se ainda os resultados do ensaio de fase 2 **HERIZON-BTC-01**¹² apresentado pelo Professor Shubham Pant. Este foi um estudo aberto, que avaliou a eficácia do zanidatamab (20 mg/Kg endovenoso a cada 2 semanas) em doentes com amplificação HER2 com doença localmente irresssecável ou metastática que receberam tratamento prévio baseado em gemcitabina. Foram incluídos 87 doentes em duas coortes (coorte 1: imunohistoquímica 2+/3+ (HER2 positivo); coorte 2: imunohistoquímica 0/1+ (HER2 negativo). Na coorte 1, a taxa de resposta objetiva foi 41%, com mediana de duração de resposta de 12.9 meses (IC 95% 5.95–não estimada). Entre os 33 respondedores à data de *cut-off*, 49% mantinham resposta e 82% tinham duração de resposta ≥ 16 semanas. Não foram observadas respostas na coorte 2. A SLP e SG estão ainda em análise. Em ambas as coortes, a taxa de eventos adversos ocor-

reu em 72% dos doentes. Os eventos que ocorreram em $\geq 10\%$ dos doentes foram a diarreia (37%) e as reações infusionais (33%). Os eventos de grau 3 ocorreram em 18% dos doentes, com a diarreia (4.6%) e a diminuição da fração de ejeção (3.4%) em $> 3\%$ dos doentes. Dois doentes descontinuaram (2.3%) zanidatamab devido a um evento adverso e 7 tiveram eventos adversos sérios (nenhum em > 1 doente). Não foram reportados eventos de grau 4 ou mortes.

Os resultados do estudo HERIZON-BTC-01¹² revelaram, assim, que o anticorpo biespecífico do HER2 zanidatamab demonstra respostas rápidas e duradouras com um perfil de segurança manejável em doentes com doença refratária.

Apesar dos dados promissores com as terapêuticas alvo do HER2 no cancro das vias biliares avançado ou metastático, ainda persiste uma ausência de standardização para definir a positividade do HER2, assim como dos métodos utilizados. No estudo SGTUC-019¹¹ verificou-se inclusive uma discordância de 25% na avaliação do *status* HER2 por ctDNA. Contudo, este alvo terapêutico trouxe uma nova alternativa terapêutica, a ser estudada em fases mais precoces da doença, assim como em combinação com quimioterapia, imunoterapia e em estratégia sequencial.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben AM, Wei AC, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 20;379(25):2395-2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775. PMID: 30575490.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364(19):1817-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923. PMID: 21561347.
- Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):801-810. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8. Epub 2016 May 6. PMID: 27160474; PMCID: PMC5527756.
- Labori KJ, Bratlie SO, Biorserud C, Bjornsson B, Bringeland E, et al. *Journal of Clinical Oncology* 41, n° 17_suppl. June 10, 2023, LBA4005-4005. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4005
- Reilly EM, Melisi D, Macarulla T, Pazo Cid RA, Chandana SR, et al. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 16_suppl. June 01, 2023, 4006-4006. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4006
- Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):690-701. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798493; PMCID: PMC8082275.
- Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T, Nakamori S, Ohkawa S, et al. A multicenter phase II study of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 May;71(5):1141-6. DOI: 10.1007/s00280-013-2106-0.
- Galdy S, Lamarca A, McNamara MG, Hubner RA, Cella CA. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Mar;36(1):141-157. DOI: 10.1007/s10555-016-9645-x.
- Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov.* 2017 Sep;7(9):943-962. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245.
- Nam AR, Kim JW, Cha Y, Ha H, Park JE, et al. Therapeutic implication of HER2 in advanced biliary tract cancer. *Oncotarget.* 2016 Sep 6;7(36):58007-58021. doi: 10.18632/oncotarget.11157. PMID: 27517322; PMCID: PMC5295408.
- Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y, Hamilton E, Hayashi H, et al. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 16_suppl. June 01, 2023, 4007-4007. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4007
- Pant S, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, et al. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 16_suppl. June 01, 2023, 4008-4008. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4008

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

📧 Fernanda Estevinho^{1, #}, 📧 Marcos Pantarotto^{2, #},
Ricardo da Luz³, António Araújo⁴

Afiliação:

Dividem a co-autoria do artigo.

1. Serviço de Oncologia Médica, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos.
2. Serviço de Oncologia Médica, Fundação Champalimaud
3. Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central
4. Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar Universitário de Santo António.

Autores para correspondência:

Fernanda Estevinho
Rua Doutor Eduardo Torres Senhora da Hora,
4464-513 Matosinhos, Portugal
fernandaestevinho@gmail.com
Marcos Pantarotto
Avenida de Brasília,
1400-038 Lisboa, Portugal
marcos.pantarotto@fundacaochampalimaud.pt

Recebido/Received: 2023-09-18

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Cancro Torácico

Best of ASCO 2023

Introdução

O congresso anual da ASCO 2023 teve como tema a parceria com os docentes (dts): a pedra angular do tratamento do cancro e investigação. Foram apresentados mais de 270 trabalhos sobre o cancro do pulmão (CP), tumor que constitui a principal causa de morte por cancro a nível mundial¹, incluindo uma presença na sessão plenária com a apresentação da sobrevivência global do estudo ADAURA.

Neste artigo contamos fazer um resumo crítico dos principais dados apresentados no Congresso da ASCO 2023, sobre Cancro Torácico. Destacamos que a curadoria dos estudos apresentados reflete a visão dos autores sobre o tema e que eventuais conflitos de interesses dos autores ficarão descritas no fim do artigo.

Cancro do pulmão de não pequenas células, doença localizada e localmente avançada

Ensaio clínico de fase 3 ADAURA

O ensaio clínico (EC) de fase 3 ADAURA veio revolucionar a abordagem do CPNPC localizado, operado, com mutação do gene EGFR (Ex19del ou L858R)². Incluiu 682 dts em estadios IB-IIIa com ECOG 0-1 e submetidos a cirurgia anatómica com margens livres, randomizados (R) 1:1 para tratamento com osimertinib 80mg/dia (E) *versus* (vs) placebo (C), estratificados por estadios (IB *versus* II *versus* IIIa), mutação EGFR (exão 19 ou 21) e raça (asiática *versus* não asiática). O tratamento tinha a duração de até três anos ou recidiva da doença / presença de critérios de descontinuação. A maioria (60%) dos dts realizou QT adjuvante. Os dts que realizaram tratamento com osimertinib apresentaram maior sobrevivência livre de doença (DFS) 65,8 meses (m) *vs* 28,1 m, HR 0,27; IC 95% (0,21; 0,34). A DFS no sistema nervoso central, para os estádios II-IIIa, favoreceu o grupo E (não atingido (NA); HR 0,24, IC 95%: 0,14-0,42). Este foi o primeiro estudo de tratamento adjuvante com inibidores da tirosina-cinase (TKI) do EGFR a revelar aumento da sobrevivência global (OS) (HR 0,49; IC 95%: 0,34-0,70; $p < 0,0001$)².

A taxa de sobrevivência aos 5 anos, para os estádios IB-II-IIIa foi de 88% no braço E *versus* 78% , favorecendo o osimertinib. Para os estádios II-IIIa verificou-se uma redução de risco de morte em 51% (HR 0,49; IC 95% 0,33-0,77; $p = 0,0004$). Na análise de subgrupos verificou-se aumento transversal da OS com o TKI. O aumento de OS foi independente da realização de QT adjuvante, com uma sobrevivência aos 5 anos de 87% (E) *vs* 77% (C) (HR

0,49; IC 95% 0,30-0,79). Cerca de 22% dos dts no grupo de estudo (n=76) e 54% (n=184) no grupo controlo realizaram tratamentos subsequentes, incluindo outros TKI anti-EGFR, incluindo osimertinib (41% e 43%). Eventos adversos (AE) de grau ≥ 3 ocorreram em 23% vs 14% dos dts (E/C), com um evento grau 5 no grupo do osimertinib e dois sob placebo. Aguarda-se a publicação dos resultados da análise de ctDNA.

Ensaio Clínico de fase 3 KEYNOTE-671

O EC de fase 3 KEYNOTE-671 avaliou o impacto da imunoterapia neoadjuvante no CPNPC em estádios II a IIIB ressecáveis. As associações de QT e ICI (*immune checkpoint inhibitors*) já haviam revelado benefício nos ensaios clínicos NADIM, Checkmate 816, NADIM2 e AEGEAN^{3,4}. Este ensaio duplamente cego incluiu 797 dts candidatos a cirurgia, com ECOG 0-1 e sem tratamento prévio⁵. Foi realizada estratificação para estágio da doença (II vs III), expressão de PD-L1 (<50% ou 50%), região geográfica (Ásia oriental vs outra) e histologia (escamoso *versus* não-escamoso). Os dts foram randomizados em 1:1 para tratamento com pembrolizumab 200mg IV a cada 21 dias (E) ou placebo (C) associados a duplete de cisplatina (com gemcitabina ou pemetrexedo conforme o diagnóstico histológico) até 4 ciclos, seguido de cirurgia e 13 ciclos subsequentes do ICI ou placebo. Foram submetidos a ressecção cirúrgica 98,5% vs 95,3% (E/C). A taxa de cirurgia R0 foi de 92,0% e 84,2%, respectivamente. Foi realizada lobectomia em 78,8% e 75,1%. A resposta patológica completa foi observada em 18,1% vs 4% (E vs C; $p < 0,00001$). A sobrevivência livre de eventos (EFS) foi superior no braço de estudo, (não atingida (NA) vs 17%, HR 0,58; IC95% (0,46-0,72); $p < 0,00001$). A taxa de EFS aos 2 anos foi de 62,4% e 40,6%, (E vs C). A mediana da OS para o braço E não foi atingida. A taxa de OS aos 2 anos foi de 80,9% vs 77,6% (E vs C). Registaram-se eventos adversos de grau ≥ 3 em 44,9% e 37,3% (E / C) dos dts, e óbito por AE em 4 vs 3 dts (E vs C).

Outros EC de tratamento neoadjuvante com ICI incluíram o NEOTORCH e o NEOpredict-Lung^{6,7}.

Ensaio Clínico de fase 3 NEOTORCH

NEOTORCH é um EC de fase 3, controlado com placebo, que avaliou a combinação de toripalimab, um anticorpo monoclonal anti-PD1, com duplete de platina, em dts com CPNPC ressecável⁷. Incluiu dts com CPNPC em estádios II/III, ressecáveis, sem mutação EGFR ou ALK. Os dts foram randomizados (1:1) para toripalimab (E) ou placebo (C), em combinação com duplete de platina, a cada 3 semanas por 3 ciclos, seguido de cirurgia e um ciclo adicional de tratamento, posteriormente com 13 ciclos de toripalimab (ou placebo). Foi realizada estratificação para estágio (II vs IIIA vs IIIB), cirurgia (lobectomia vs pneumectomia), histologia (escamosa vs não escamosa), expressão de PD-L1 (<1% ou não avaliável vs $\geq 1\%$). Os obje-

tivos principais foram a avaliação de EFS (estádio III; II-III) e taxa de resposta patológica major (MPR) nos estádios II-III e III. Como objetivos secundários foram incluídos: OS, resposta patológica completa (CPR) (estádios II-III; estágio III), EFS, DFS, segurança e exequibilidade de cirurgia. Foram randomizados 404 dts, dos quais 82,2% (n=166) no braço E realizaram cirurgia vs 73,3% (n=148) no braço C. A cirurgia foi R0 em 95,8% (n=159) e 92,6% (n=137), respetivamente. Observou-se aumento de EFS nos dts que realizaram a combinação (NA vs 15,1m; HR 0,40; IC 95% (0,277-0,565); $p < 0,0001$). A taxa de EFS aos 2 anos foi de 64,7% vs 38,7% (E vs C). A taxa de CPR foi de 24,8% vs 1% (E vs C; $p < 0,0001$). A taxa de OS aos 2 anos foi 81,2% vs 74,3% (E vs C), não sendo atingida a mediana de OS (NA vs 30,4m; HR 0,62; IC 95% (0,38-0,999) $p = 0,0502$). A ocorrência de AE de grau ≥ 3 foi 63,4% (n=128) vs 54% (n=109) (E vs C), com 6 óbitos no braço de estudo vs 4 no controlo. Os AE imunorrelacionados mais frequentes foram hipotireoidismo graus 1-2 (14%) e hipertireoidismo graus 1-2 (10%)⁶.

Ensaio Clínico de fase 2 NEOpredict-Lung

O EC NEOpredict-Lung, de fase 2, estudou a exequibilidade cirúrgica após o tratamento neoadjuvante com nivolumab e relatlimab (E), um anticorpo monoclonal dirigido ao LAG-3, em comparação com nivolumab (C), no CPNPC em estádios IB, II e IIIA⁷. Foram randomizados 60 dts (1:1) para dois ciclos de tratamento seguidos de cirurgia e posterior tratamento de acordo com a prática clínica. O objetivo principal foi a avaliação da exequibilidade cirúrgica com intuito curativo, e os secundários foram a taxa de resposta radiológica, histopatológica, taxa de ressecção R0, DFS e OS aos 12 meses, e segurança. A maioria (98,3%) foi submetida a cirurgia com intuito curativo, principalmente por VATS (60% C vs 63,3% E). A taxa de complicações foi 33,3% (C) e 26,6% (E), com mediana de 7 vs 5,5 dias de internamento (C vs E). A taxa de CPR e MPR de 13,3% e 27% (C), e 16,7% e 30% (E). A taxa de mortalidade aos 30 dias foi nula. Os resultados de OS e DFS são imaturos. O protocolo foi alterado para explorar a administração de doses superiores de relatlimab⁷.

CNPC, doença metastática, com alvos terapêuticos

Ensaio Clínico de fase 3 KEYNOTE-789

O EC de fase 3 KEYNOTE-789 avaliou a adição de pembrolizumab à QT em dts com CPNPC não escamoso com estágio IV, com mutação do EGFR (del Exão19 e L858R) e em progressão após TKI do EGFR⁸. No grupo placebo era possível realizar *crossover* para pembrolizumab após progressão de doença. Foram randomizados 492 dts (1:1), estratificados para expressão de PD-L1 (<50% ou $\geq 50\%$), tratamento anterior com osimertinib e área geográfica (Ásia oriental ou outra).

A análise de sobrevivência não revelou benefício na PFS ou de OS para a associação de pembrolizumab. A mediana da PFS no ramo do ICI foi de 5,6m vs 5,5m (HR 0,8; IC95% (0,65-0,97); $p=0,0122$), e a da OS 15,9m vs 14,7m (HR 0,84 IC95% (0,69-1,02); $p=0,0362$). Não houve diferenças entre os AE grau ≥ 3 e o padrão de toxicidade foi similar ao previamente relatado para este protocolo terapêutico.

Ensaio Clínico de fase 2 WU-KONG6

O EC fase 2 WU-KONG6, é um estudo pivotal que avaliou a eficácia e segurança do tratamento com sunvozertinib em dts com exão20ins do EGFR⁹. Foram incluídos 104 dts com CPNPC localmente avançado ou metastatizado, com 1-3 linhas de tratamento prévio, com progressão sob ou após QT baseada em platina. Neste ensaio clínico de braço único, os dts recebiam 300mg de sunvozertinib PO/dia⁹. Em 97 dts avaliados para eficácia, a taxa de resposta objectiva (ORR) foi 60,8% ($n=59$; IC95% (50,4-70,6); $p<0,0001$), 60,8% tiveram resposta parcial, e 26,8% ($n=26$) doença estável (DCR 87,6%). A maioria dos AE foram de graus 1-2, similares a outros TKI, e entre os AE grau 3 destacaram-se a elevação de CPK (17,3%), diarreia (7,7%) e a anemia (5,8%).

Ensaio Clínico de fase 2 SCARLET

O EC fase 2 SCARLET avaliou o tratamento em 1ª linha com sotorasib e QT em dts com CPNPC não escamoso avançado, com mutação KRAS G12C¹⁰, e permitia a inclusão de dts com metástases do sistema nervoso central (SNC) assintomáticas. Neste estudo de braço único, os dts realizavam 4 ciclos de carboplatina, pemetrexedo e sotorasib 960mg/dia, seguidos de sotorasib e pemetrexedo até progressão ou toxicidade. O objetivo principal do estudo era a ORR. Nos 30 dts incluídos, a ORR foi de 88,9% (IC 95% 70,8-97,6), e a PFS 7,6m (investigador) ou 5,7m (BICR - *Blind Independent Central Review*). A mediana da OS não foi atingida, e a taxa de OS aos 6m foi de 87,3%. Ocorreram AE grau 3 em 72,4%, destacando-se anemia (37,9%), trombocitopenia (24,1%), redução da contagem de neutrófilos (24,1%), leucopenia (20,7%) e elevação de AST (6,9%).

Ensaio Clínico de fase 1/2 TRIDENT-1

No EC de fase 1/2 TRIDENT-1, repotrectinib revelou eficácia duradoura em dts com CPNPC avançado ROS1+. Foram apresentados os resultados dos doentes com metastização do SNC¹¹. Doentes com mutação ROS1, metástases no SNC e sem tratamento prévio com TKI ($n=25$) apresentaram uma ORR de 89% (IC95%: 65-99) e uma DOR aos 12 meses de 93% (IC95%: 79-100). Nos dts previamente tratados com um TKI, sem QT prévia ($n=56$), a ORR foi de 33% (IC95% 16-55). O perfil de toxicidade foi similar ao reportado para dts ROS1+ sem metastatização do SNC.

Ensaio Clínico de fase 1/1b CHRYSALIS-2

Numa análise do EC fase 1/1b CHRYSALIS-2, verificou-se que a determinação de NGS no ctDNA não foi preditiva da resposta à terapêutica com lazertinib e amivantamab¹². Contudo, dts com determinação por imunohistoquímica de MET 3+ em 25% das células tumorais, na biópsia, após recorrência e prévia ao tratamento com lazertinib e amivantamab, apresentaram aumento da ORR, 61% (IC 95% 41-79) vs 14% em dts MET neg; e da PFS 12,2m (IC 95% 8 - NA) vs 4,2m nos MET neg.

CPNPC, doença metastática e sem alvos terapêuticos

Ensaio Clínico de 1ª linha, fase 1b TROPION-Lung02

Na doença avançada, os conjugados anticorpo-fármaco (ADC) têm adquirido progressivamente maior relevância, como demonstrado no EC de 1ª linha, fase 1b TROPION-Lung02, que estudou a ação do Datopotamab Deruxtecano (Dato-DXd) associado a pembrolizumab com ou sem associação a QT¹³. Dato-DXd é um ADC constituído por um anticorpo monoclonal dirigido à TROP2. Foram incluídos dts com CPNPC avançado / metastático e sem alvos terapêuticos. Na fase de expansão de dose foram incluídos dts sem tratamento prévio ou uma linha de QT baseada na platina (dependendo das coortes). Em primeira linha a ORR foi 50% (IC95% 32-68) em dts que receberam o duplete (Dato-DXd e pembrolizumab) e 57% (IC 95% 42-70) na associação com QT. Cerca de 28% dos dts sob tratamento com tripleto suspenderam a terapêutica por eventos adversos relacionados com o tratamento, em comparação com 23% no duplete. Os eventos adversos relacionados com o tratamento mais frequentes foram estomatite (35% no tripleto vs 56%), náusea (47% vs 41%), anemia (48% vs 21%) e fadiga (37% vs 31% no duplete)¹³. Decorrente destes resultados, foram desenhados outros ensaios clínicos TROPION-Lung07 e TROPION-Lung08, com a combinação Dato-DXd e pembrolizumab em primeira linha terapêutica¹³.

Ensaio Clínico de fase 3, LUNAR

Neste congresso foi apresentado um conceito inovador de tratamento no CPNPC, a associação do tratamento estado da arte a campos eletromagnéticos - "Tumor Treating Fields" (TTFd). Estes campos exercem um efeito anti-mitótico, induzem a morte celular imunogénica e amplificam a resposta sistémica imune anti-tumoral. O ensaio clínico de fase 3, LUNAR, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de TTFd e o tratamento sistémico de acordo com o estado da arte em comparação com a terapêutica sistémica isolada. Incluiu dts com CPNPC metastatizado, em progressão durante ou após QT baseada em platina e estado geral ECOG 0-2¹⁴. Os dts ($n=276$) foram randomizados (1:1) para TTFd

e terapêutica sistémica (ICI ou docetaxel à escolha do investigador) vs terapêutica sistémica. O objetivo primário do estudo foi OS. A OS foi de 13,2m no grupo de TTFd vs 9,9m (HR 0,74; IC 95% (0,56-0,98); $p=0,035$). No subgrupo de dts que realizou ICI e TTFd ($n=66$) a mediana da OS foi 18,5m vs 10,8m sob ICI (HR 0,63; IC 95% (0,41-0,96)). Globalmente, no grupo de TTFd a ORR foi 20% (IC 95% 14-28) e 17% (IC 95% 11-25) na terapêutica sistémica. A dermatite foi o evento adverso mais frequente no grupo do TTFd, ocorrendo em 43%, sendo de grau ≥ 3 em 2%. A incidência de pneumonite e outros eventos imunorrelacionados foi similar nos dois ramos de tratamento. Estão em curso ensaios clínicos recorrendo a esta opção terapêutica em primeira linha.

Cancro do pulmão de células pequenas (CPPC)

A publicação do estudo IMPOWER 133¹⁷, e posteriormente do estudo CASPIAN¹⁸, acabou com um longo período de 30 anos sem novas estratégias terapêuticas com benefício para a sobrevivência dos dts com CPPC metastáticos. Os benefícios obtidos com a associação de drogas anti-PD1 à QT com platina e etoposido, embora modestos, mantêm-se com o tempo. É importante fazer nota da identificação de alvos moleculares presentes no CPPC, como o DLL3 (um ligando que inibe a via do NOTCH); o TROP2 (antigénio de superfície do trofoblasto, um transdutor de sinais intracelulares de cálcio)¹⁹, CD56 (NCAM, tipicamente um marcador fenotípico de linfócitos “T-nk”)²⁰ e B7-H3 (membro da família de proteínas imunoreguladoras B7)²¹. Desses alvos, destaca-se o DLL3, com dois estudos de fase 3 envolvendo um ADC, que falhou na demonstração de benefícios na OS em primeira (estudo MERU) e segunda linha de tratamento (estudo TAHOE)^{22,23}.

“First-in-human dose-escalation trial of BI 764532, a DLL3/CD3 IgG-like T-cell engager in patients with DLL3- positive small-cell lung cancer and neuroendocrine carcinoma”

Actualmente, encontram-se em desenvolvimento outros ADC e anticorpos bi-específicos (BiTE). A evolução tecnológica mais recentemente alcançada pela indústria tornou possível a produção em escala de BiTEs com interesse clínico, inaugurando uma nova fase de pesquisa para o CPPC, integrando os alvos terapêuticos anteriormente citados, e o conhecimento obtido com os estudos de imunoterapia.

Um exemplo dessa aplicação encontra-se na apresentação do resumo 8502²⁴, em que um BiTE com os alvos DLL3 e CD3 possibilitaria a apresentação tumoral a células T, levando à sua activação. Neste estudo de fase I com 90 dts, dos quais 69% com 2 ou mais linhas de tratamento e 38% com metastização cerebral, com ECOG ≤ 1 , com objectivo de estabelecer a dose recomendada / fracionamento ideal da medicação, observou-se uma ORR de 25%. O estudo permitia a inclusão de dts com car-

cinomas neuroendócrinos de grandes células do pulmão e de carcinomas neuroendócrinos extrapulmonares. Como o fármaco foi bem tolerado (citocine relevantes syndrome com grau 3 ou 4 = 2%), com sinal de eficácia (ORR 33% em $n=24$ dts), podemos esperar por novos estudos em CPPC nos próximos anos.

“Phase II randomized study of maintenance atezolizumab versus atezolizumab + talazoparib in patients with SLFN11 positive extensive stage small cell lung cancer”

O grupo SWOG apresentou um estudo aleatorizado de fase 2, sobre a utilidade da adição de talazoparib, um inibidor PARP, ao atezolizumab, na fase de manutenção após indução com platina / etoposido / atezolizumab, em dts com doença extensa (DE) e com expressão de SLFN11²⁵. O estudo atingiu o seu objetivo primário de PFS, com uma mediana de 4,2m para o braço de estudo versus 2,8m para o grupo controlo. Trata-se de um estudo relevante, pois reconhece a existência de grupos diferentes de CPPC, com biologies diversas, possibilitando o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento.

Recordamos a análise de subgrupos do estudo IMPOWER 133²⁶, e que pode sinalizar o início da era de tratamentos individualizados para os dts com CPPC. A proposta de um subtipo celular com melhor resposta à imunoterapia pode permitir a seleção de dts com mais benefício para imunoterapia, e acreditamos que mais estudos sigam este caminho nos próximos anos.

“TRIDENT: Phase II study of durvalumab plus olaparib as maintenance therapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Preliminary efficacy and safety results.”

Um bom exemplo do que a falta de uma seleção positiva de dts representa no desenvolvimento da terapêutica ficou demonstrada na apresentação dos resultados de segurança e eficácia do estudo de fase 2 “Trident”²⁷. Neste estudo, dts com CPPC-DE em fase de manutenção com durvalumab após quimio-imunoterapia, receberam tratamento de manutenção com durvalumab + olaparib. Com uma população de 60 dts asiáticos, o estudo verificou uma mediana de 3,5 ciclos de olaparib. Embora a natureza agressiva do CPPC e a sua característica prevalência de mutação / deleção do p53 e pRB tornem aliciente a utilização de um iPARP, os resultados do estudo não parecem divergir dos obtidos no estudo CASPIAN^{18,28}.

Chama a atenção uma prevalência maior do que o esperado de não fumadores na população do estudo ($n=11$; 18,3%), e levanta ainda a questão da inclusão de dts com tumores de outras histologias com transformação neuro-endócrina agressiva. De facto, é preciso encontrar não só melhores formas de seriar os dts em estudos dirigidos às especificidades biológicas dos subtipos de CPPC, mas também atentar para que os critérios de inclusão dos estudos espelhem a prática clínica.

“The prognostic value of patient reported outcomes (PROs) and clinical/demographic variables in the CASPIAN study.”

À medida que os dts com CPPC tem maiores sobrevivências, torna-se relevante a avaliação da qualidade de vida dos dts (QoL), bem como a avaliação dos resultados na óptica do utilizador / doente (PROs). Neste sentido, peca por tardia a apresentação dos resultados de QoL do estudo CASPIAN²⁹, mais de 3 anos decorridos da publicação original do estudo. Sabe-se que os PROs são factores de informação prognóstica independente em diversos tumores³⁰, mas a escassez de dados no CPPC é notória. Os dados apresentados, embora sofram de enviesamentos (múltiplos itens não-independentes, como dispneia e astenia) e problemas estatísticos, representam um passo relevante para dar voz a esta população de dts que sofre com a falta de soluções clínicas satisfatórias.

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

O MPM é uma neoplasia rara, de mau prognóstico, e que tem observado uma lenta evolução na terapêutica ao longo do tempo. Nesta doença, a alteração molecular mais frequente é a alteração do número de cópias de genes como NF2, BAP1 e CKN2A, além de relatos pontuais de fusão ALK³¹.

Não havendo terapêuticas dirigidas aos alvos estabelecidos, as opções continuam limitadas ao duplete de platina-pemetrexedo³², em associação ao bevacizumab quando possível³³. Recentemente, o estudo Checkmate 743 demonstrou haver ganho de sobrevivência com nivolumab e ipilimumab (em contraste com o duplete platina-pemetrexedo; HR 0,74 [IC 96-6% 0,60-0,91]; $p=0.002$), representando um acréscimo de aproximadamente 4 meses na mediana da OS³⁴.

“IND227 phase III (P3) study of cisplatin/ pemetrexed with or without pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma: A CCTG, NCIN, and IFCT trial.”

O estudo IND227³⁵ explora a estratégia da associação do pembrolizumab à QT no tratamento do MPM irressecável quando comparado com a QT *standard*. Com 440 dts incluídos no estudo, demonstrou-se um ganho de sobrevivência estatisticamente significativo para a associação com pembrolizumab (med. OS 16,1 vs 17,3m; HR 0.79, IC 95% 0.64-0.98; $p=0.0324$).

A análise de subgrupos deste estudo sugere a existência de um maior benefício (relativo) na instituição da imunoterapia no grupo de dts com subtipo histológico não-epiteloide, à semelhança do que já havia sido relatado no estudo Checkmate 743. Contudo, alertamos para algum desequilíbrio na distribuição dos subtipos histológicos entre os braços de estudo, nomeadamente entre os tipos sarcomatóide e bifásico, não

sendo certo que as diferenças possam ter contribuído para os resultados obtidos.

Na ausência de estudos que confrontem os protocolos citados para o tratamento em 1ª linha do MPM, e embora (felizmente) os dts ganhem mais uma opção terapêutica, os clínicos ganham mais algumas dúvidas, a saber: a) como seleccionar os dts para o tratamento de primeira linha, entre os protocolos de Vogelzang et al, com ou sem bevacizumab (MAPS), com ou sem pembrolizumab, ou duplete de ICI (nivolumab + ipilimumab)?; b) já temos dados suficientes para seleccionar os dts com subtipos não-epitelioides de MPM para os protocolos de imunoterapia, e se sim, qual deles?

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse:

Fernanda Estevinho: participação como palestrante e em Advisory Boards promovidos por: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi.

Marcos Pantarotto: patrocínio para congressos internacionais, participação como orador em eventos da indústria e em treinamentos de pessoal e “advisory boards”, das empresas Astra Zeneca, Roche e Janssen.

Ricardo da Luz: ensaios clínicos, patrocínio para congressos internacionais, participação como orador em eventos da indústria e em formação de pessoal e “advisory boards”, das empresas Astra Zeneca, Roche, Janssen, Amgen, Bristol-Meyers-Squibb, MSD, Astellas.

António Araújo: honorários como consultor /palestrante: Astellas, BMS, Merck, IPSEN, Roche, Eli Lilly, Janssen, Pfizer, Janssen, MSD, Novartis, Roche, Sanofi, Servier.

Referências

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) doi: 10.3322/caac.21660
- Herbst RS, Tsuboi M, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, Wang J, Goldman JW, Lu S, Su W-C, et al. Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* (2023) 41:LBA3-LBA3. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3
- Seitlinger J, Spicer JD. Turning the tides on the perioperative care of resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2023)S0022-5223(23)00184-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.01.034
- Grant C, Hagopian G, Nagasaka M. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* (2023) 190:104080. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104080
- Wakelee HA, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, He J, Gao S, Chen K-N, Dooms CA, Majem M, et al. KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and

- pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC. *J Clin Oncol* (2023) 41:LBA100–LBA100. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA100
6. Lu S, Wu L, Zhang W, Zhang P, Wang W, Fang W, Xing W, Chen Q, Mei J, Yang L, et al. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III NEOTORCH study. *J Clin Oncol* (2023) 41:8501–8501. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8501
 7. Aigner C, Du Pont B, Hartemink K, Wiesweg M, Vanbockrijck M, Darwiche K, Hegedus B, Schramm A, Hautzel H, Maes B, et al. Surgical outcomes of patients with resectable non-small-cell lung cancer receiving neoadjuvant immunotherapy with nivolumab plus relatlimab or nivolumab: Findings from the prospective, randomized, multicentric phase II study NEOpredict-Lung. *J Clin Oncol* (2023) 41:8500–8500. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8500
 8. Yang JC-H, Lee DH, Lee J-S, Fan Y, de Marinis F, Okamoto I, Inoue T, Rodriguez Cid JR, Zhang L, Yang C-T, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study. *J Clin Oncol* (2023) 41:LBA9000–LBA9000. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9000
 9. Xu Y, Yang JC-H, Chiu C-H, Hsu P-C, Mitchell P, Chang C lun, John T, Bazhenova L, Kim TM, Yip CW, et al. Efficacy and safety of sunvozertinib in treatment naïve NSCLC patients with EGFR exon20 insertion mutations. *J Clin Oncol* (2023) 41:9073–9073. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9073
 10. Sakata S, Akamatsu H, Azuma K, Uemura T, Tsuchiya-Kawano Y, Yoshioka H, Osuga M, Koh Y, Morita S, Yamamoto N. The primary endpoint analysis of SCARLET study: A single-arm, phase II study of sotorasib plus carboplatin-pemetrexed in patients with advanced non-squamous, non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation (WJOG14821L). *J Clin Oncol* (2023) 41:9006–9006. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9006
 11. Lin JJ, Drilon AE, Cho BC, Felip E, De Langen A, Yang N, Kim S-W, Lu S, Kao SC-H, Velcheti V, et al. Intracranial and systemic efficacy of repotrectinib in advanced ROS1 fusion-positive (ROS1+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and central nervous system metastases (CNS mets) in the phase 1/2 TRIDENT-1. *J Clin Oncol* (2023) 41:9017–9017. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9017
 12. Besse B, Baik CS, Marmarelis ME, Sabari JK, Goto K, Shu CA, Lee J-S, Ou S-HI, Cho BC, Waqar SN, et al. Predictive biomarkers for treatment with amivantamab plus lazertinib among EGFR-mutated NSCLC in the post-osimertinib setting: Analysis of tissue IHC and ctDNA NGS. *J Clin Oncol* (2023) 41:9013–9013. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9013
 13. Goto Y, Su W-C, Levy BP, Rixe O, Yang T-Y, Tolcher AW, Lou Y, Zenke Y, Savvides P, Felip E, et al. TROPION-Lung02: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) plus pembrolizumab (pembro) with or without platinum chemotherapy (Pt-CT) in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *J Clin Oncol* (2023) 41:9004–9004. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9004
 14. Leal T, Kotecha R, Ramlau R, Zhang L, Milanowski J, Cobo-Dols M, Roubec J, Petruzella LB, Havel L, Kalmadi SR, et al. Tumor Treating Field (TTFields) therapy with standard of care (SOC) in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) following platinum failure: Randomized, phase 3 LUNAR study. *J Clin Oncol* (2023) 41:LBA9005–LBA9005. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9005
 15. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primer* (2021) 7:1–20. doi: 10.1038/s41572-020-00235-0
 16. Chen Y, Paz-Ares L, Reinmuth N, Garassino MC, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüro lu M, Verderame F, Havel L, Losonczy G, et al. Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes With First-Line Durvalumab Plus Platinum-Etoposide in Extensive-Stage SCLC (CASPIAN): A Brief Report. *JTO Clin Res Rep* (2022) 3:100330. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100330
 17. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* (2018) 379:2220–2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064
 18. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüro lu M, Ji JH, et al. 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 Lond Engl* (2019) 394:1929–1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6
 19. Wen Y, Ouyang D, Zou Q, Chen Q, Luo N, He H, Anwar M, Yi W. A literature review of the promising future of TROP2: a potential drug therapy target. *Ann Transl Med* (2022) 10:1403. doi: 10.21037/atm-22-5976
 20. Van Acker HH, Capsomidis A, Smits EL, Van Tendeloo VF. CD56 in the Immune System: More Than a Marker for Cytotoxicity? *Front Immunol* (2017) 8:892. doi: 10.3389/fimmu.2017.00892
 21. Flem-Karlsen K, Fodstad Ø, Tan M, Nunes-Xavier CE. B7-H3 in Cancer – Beyond Immune Regulation. *Trends Cancer* (2018) 4:401–404. doi: 10.1016/j.trecan.2018.03.010
 22. Johnson ML, Zvirbulis Z, Laktionov K, Helland A, Cho BC, Gutierrez V, Colinet B, Lena H, Wolf M, Gottfried M, et al. Rovalpituzumab Tesirine as a Maintenance Therapy After First-Line Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Extensive-Stage-SCLC: Results From the Phase 3 MERU Study. *J Thorac Oncol* (2021) 16:1570–1581. doi: 10.1016/j.jtho.2021.03.012
 23. Blackhall F, Jao K, Greillier L, Cho BC, Penkov K, Reguart N, Majem M, Nackaerts K, Syrigos K, Hansen K, et al. Efficacy and Safety of Rovalpituzumab Tesirine Compared With Topotecan as Second-Line Therapy in DLL3-High SCLC: Results From the Phase 3 TAHOE Study. *J Thorac Oncol* (2021) 16:1547–1558. doi: 10.1016/j.jtho.2021.02.009
 24. Wermke M, Felip E, Yasutoshi Kuboki, Morgensztern D, Sayehli C, Sanmamed MF, Arriola E, Oum'Hamed Z, Song E, Studeny M, et al. First-in-human dose-escalation trial of BI 764532, a delta-like ligand 3 (DLL3)/CD3 IgG-like T-cell engager in patients (pts) with DLL3-positive (DLL3+) small-cell lung cancer (SCLC) and neuroendocrine carcinoma (NEC). *J Clin Oncol* (2023) 41:8502–8502. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8502
 25. Abdel Karim NF, Miao J, Reckamp KL, Gay CM, Byers LA, Zhao Y, Redman MW, Carrizosa DR, Wang W-L, Petty WJ, et al. SWOG S1929: Phase II randomized study of maintenance atezolizumab (A) versus atezolizumab + talazoparib (AT) in patients with SLFN11 positive extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *J Clin Oncol* (2023) 41:8504–8504. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8504
 26. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, Nabet BY, Fujimoto J, Solis LM, Lu W, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell* (2021) 39:346–360.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2020.12.014
 27. Huang Y, Jia J, Wang Q, Liu X, Zhang L. Phase II study of durvalumab plus olaparib as maintenance therapy in extensive-stage small-cell lung cancer (TRIDENT): Preliminary efficacy and safety results. *J Clin Oncol* (2023) 41:8518–8518. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8518
 28. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüro lu M, Ji JH, Garassino MC, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open* (2022) 7:100408. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100408
 29. Ganti AK, Johal S, Jackson D, Medic N, Davey K, Brannman L. The prognostic value of patient reported outcomes (PROs) and clinical/

- demographic variables in the CASPIAN study. *J Clin Oncol* (2023) 41:8516–8516. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8516
- ³⁰ Efficace F, Collins GS, Cottone F, Giesinger JM, Sommer K, Anota A, Schlussek MM, Fazi P, Vignetti M. Patient-Reported Outcomes as Independent Prognostic Factors for Survival in Oncology: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health* (2021) 24:250–267. doi: 10.1016/j.jval.2020.10.017
- ³¹ Tsao AS, Pass HI, Rimner A, Mansfield AS. New Era for Malignant Pleural Mesothelioma: Updates on Therapeutic Options. *J Clin Oncol* (2022) 40:681–692. doi: 10.1200/JCO.21.01567
- ³² Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2003) 21:2636–2644. doi: 10.1200/JCO.2003.11.136
- ³³ Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Molinier O, Corre R, Monnet I, Gounant V, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* (2016) 387:1405–1414. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01238-6
- ³⁴ Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* (2021) 397:375–386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8
- ³⁵ Chu QS, Piccirillo MC, Greillier L, Grosso F, Lo Russo G, Florescu M, Mencoboni M, Bradbury PA, Morabito A, Cecere FL, et al. IND227 phase III (P3) study of cisplatin/pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (PM): A CCTG, NCIN, and IFCT trial. *J Clin Oncol* (2023) 41:LBA8505–LBA8505. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA8505

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

António Quintela¹, Francisco Branco²

Afiliação:

¹ CUF Descobertas

² Hospital Beatriz Ângelo/Joaquim Chaves Saúde

Autor para correspondência:

Francisco Branco
Rua Carlos Alberto da Mota Pinto,
1070-313 Lisboa, Portugal
fpbranco@gmail.com

Recebido/Received: 2023-10-08

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Cancro da Próstata

Best of ASCO 2023

“Prostate Irradiation in Men with De Novo, Low-Volume, Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC): Results of PEACE-1, a Phase 3 Randomized Trial with a 2x2 Design”¹

Durante a ASCO 2023 foram apresentados, pelo Dr. Alberto Bossi, novos resultados do ensaio clínico de fase III PEACE-1. Desta vez, os dados referentes ao papel da irradiação da próstata em homens com cancro da próstata metastático sensível à castração, de novo, de baixo volume (mCSPC). Conduzido pelo Consórcio PEACE, o estudo demonstrou que a adição da irradiação da próstata ao tratamento *standard*, associado à abiraterona, resultou em melhorias estatisticamente significativas da sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS), prolongando a mediana de sobrevivência de 4,4 para 7,5 anos. Embora não tenha apresentado aumento significativo da sobrevivência global (OS), a irradiação do tumor primário associado a abiraterona também aumentou a sobrevivência livre de resistência à castração, sem impacto na toxicidade. Estes resultados sugerem que a irradiação da próstata deve ser ponderada em doentes com mCSPC de baixo volume, de novo, idealmente em combinação com um tratamento sistémico intensificado com abiraterona.

“Impact of PSA Nadir (N) ≥ 0.1 ng/mL Within 6 Months After Completion of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: An Individual Patient-Data Analysis of Randomized Trials from the ICECaP Collaborative”²

O Dr. Praful Ravi apresentou uma análise de dados de mais de 10.000 doentes incluídos em vários ensaios clínicos randomizados da colaboração ICECaP. Este estudo avaliou o impacto prognóstico do nadir de PSA $\geq 0,1$ ng/mL, 6 meses após o término da radioterapia em doentes com cancro da próstata localizado. Os resultados mostraram que um nadir de PSA $\geq 0,1$ ng/mL está associado a um pior prognóstico em termos de sobrevivência livre de metástases (MFS), mortalidade específica por cancro da próstata (PCSM) e OS. Apesar deste estudo não ter conseguido demonstrar que o nadir de PSA 6 meses após radioterapia poderá ser um *surrogate end point* para OS, estes dados permitem identificar potenciais candidatos a intensificação ou desintensificação de tratamentos, dependendo do valor do PSA após radioterapia.

“Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first line (1L) treatment stratified by BRCA status.”³

O Dr. David Olmos apresentou os resultados de uma análise que avaliou a associação da presença de mutações somáticas/germinativas nos genes de reparação de recombinação homóloga (HRR) e o seu impacto na sobrevivência de doentes com mCRPC. Usando a Plataforma de Estudos de Biomarcadores PROCURE, a Coorte 1 deste estudo (CAPTURE), incluiu doentes de vários ensaios clínicos: PROREPAIR-B (todas as terapêutica *standard*), PROSTAC (docetaxel e cabazitaxel), PROSABI (abiraterona + prednisolona) e PROSENZA (enzalutamida). Os doentes foram incluídos de forma prospectiva, num total de 729 doentes. As mutações BRCA1/2 estavam presentes em 13,2% dos doentes, 9,8% e 3,4% tendo mutações somáticas e germinativas, respetivamente. A presença de mutações BRCA1/2 demonstrou estar associada a pior rPFS, PFS2 e OS. Estes resultados sublinham a importância da pesquisa destas mutações, de forma a personalizar tratamentos subsequentes e com isto tentar melhorar o prognóstico deste subgrupo de doentes.

“TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations.”⁴

Os dados do ensaio clínico TALAPRO-2 foram apresentados na ASCO 2023 pelo Prof. Karim Fizazi. Este estudo avaliou o tratamento de primeira linha com talazoparib + enzalutamida versus placebo + enzalutamida em doentes com mCRPC que possuíam alterações genéticas nos genes HRR. A combinação de talazoparib + enzalutamida resultou em um aumento estatisti-

camente significativo da rPFS em comparação com a terapêutica *standard* com enzalutamida. Esta melhoria foi mais evidente em doentes que apresentavam mutações no gene BRCA2. A combinação também mostrou benefícios em outros *endpoints*, como o tempo até à progressão do PSA e taxa de resposta objetiva. Apesar da maior incidência de alguns efeitos adversos, de destacar a anemia, a combinação foi de uma forma geral bem tolerada. Esses resultados indicam que a combinação de talazoparib + enzalutamida poderá ser uma nova opção no tratamento de primeira linha de doentes com mCRPC, principalmente nos que apresentam mutações nos genes HRR.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

1. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, Sargos P, McDermott RS, Flechon A, et al. Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2x2 design. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 17: LBA5000. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA5000
2. Ravi P, Kwak L, Armstrong J, Beckendorf V, Chin J, D’Amico AV, et al. Prognostic impact of PSA nadir (n) ≥ 0.1 ng/mL within 6 months (m) after completion of radiotherapy (RT) for localized prostate cancer (PCa): An individual patient-data (IPD) analysis of randomized trials from the ICECAP collaborative. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 5002. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5002
3. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 5003. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5003
4. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 5004. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5004

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

Pedro Silvestre Madeira¹, Joaquina Maurício², Sandra Custódio³

Afiliação:

1. Assistente Hospitalar Graduado de Oncologia Médica, IPO de Coimbra FG, EPE
2. IPO Porto
3. CHVNG/E

Autor para correspondência:

Pedro Madeira
Av. Bissaya Barreto 98,
3000-075 Coimbra, Portugal
pedromadeira@netcabo.pt

Recebido/Received: 2023-10-15

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Cancro da Bexiga

Best of ASCO 2023

Na área do Cancro da Bexiga foram seleccionados dois Ensaios Clínicos de Fase III (GETUG / AFUV05 VES- PER e 3 THOR), que foram considerados os mais pertinentes apresentados no Congresso da ASCO 2023.

“Multicenter randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (ddMVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Overall survival (OS) data at 5 years in the GETUG / AFUV05 VESPER trial”.¹

O Ensaio Clínic GETUG / AFUV05 VESPER é um estudo de Fase III, multicêntrico, com 493 doentes incluídos, portadores de Carcinoma músculo-invasivo da bexiga, que foram randomizados para receberem em contexto de quimioterapia peri-operatória 4 ciclos de ddMVAC versus 6 ciclos de Gemcitabina e Cisplatino. 88% dos doentes receberam Quimioterapia Neo-adjuvante. Dos doentes randomizados para ddMVAC, só 60% receberam os 6 ciclos previstos. Estudo importante e relevante, porque apresentou um benefício claro em termos do seu *endpoint* primário (Sobrevivência Global), para os doentes que realizaram ddMVAC. 6 ciclos de ddMVAC resultaram num aumento na SG aos 5 anos, de 57% para 66%, quando comparados com 4 ciclos de Gemcitabina e Cisplatino. Para atingir este resultado superior foi importante manter a intensidade de dose preconizada no esquema dose-dense.

“Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt)”²

O Ensaio Clínic 3 THOR é um estudo confirmatório de Fase III, em que se compara a eficácia e segurança de Erdafitinib versus quimioterapia, em doentes com carcinoma urotelial metastizado, portadores de alterações no FGFR. Foram apresentados os resultados relativos ao Cohort 1, relativo a doentes, com progressão de doença com uma linha prévia de Imunoterapia. A população estuada corresponde à grande maioria dos doentes do “mundo real”, que recebem por norma um tratamento de 1ª linha com quimioterapia, seguido de uma 2ª linha com Imunoterapia. Os resultados

apresentados revelaram uma melhoria na Sobrevida Global (na população geral e em todos os subgrupos analisados) e ainda na Sobrevida Livre de Progressão, nos doentes tratados com Erdafitinib. De destacar ainda uma melhoria acentuada na Taxa de Resposta Global (ORR). Existe toxicidade relevante e distinta, associada ao Erdafitinib, mas manejável. Os resultados apresentados demonstram a necessidade uma testagem molecular atempada para alterações FGFR3/2 em todos os doentes com Carcinoma da bexiga músculo-invasivo metastizado.

Na discussão ocorrida após a apresentação destes dois estudos foram ainda destacados os seguintes aspetos:

- papel possível da terapêutica trimodal para alguns doentes elegíveis, em que se pretenda evitar a realização de uma cistectomia radical;
- eventual papel futuro de da Imunoterapia e dos ADCs no tratamento neo-adjuvante do Carcinoma músculo-invasivo da bexiga;
- doentes com carcinoma urotelial metastizado fazem parte de uma população genericamente envelhecida e com múltiplas comorbilidades, sendo que poucos chegam a beneficiar de um tratamento paliativo de 3ª linha;
- vários agentes se evidenciam como possibilidade de 3ª linha de tratamento (Enfortumab Vedontina e Erdafitinib), sendo

que a melhor seleção se deve basear no perfil do doente e nas toxicidades previsíveis dos agentes terapêuticos;

- acreditamos que de futuro os subtipos moleculares do Carcinoma urotelial músculo-invasivo poderão ser importantes na definição da melhor estratégia terapêutica.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

1. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Multicenter randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Overall survival (OS) data at 5 years in the GETUG/AFU V05 VESPER trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 17: LBA4507. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4507
2. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy(chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer(mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 17: LBA4619. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4619

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

Lurdes Batarida¹, Fátima Vaz², Mafalda Casa-Nova³

Afiliação:

- ¹ Centro Clínico Champalimaud
- ² IPO de Lisboa
- ³ Hospital Beatriz Ângelo

Autor para correspondência:

Mafalda Casa-Nova
Rua Carlos Alberto da Mota Pinto,
1070-313 Lisboa, Portugal
mafalda.peres@gmail.com

Recebido/Received: 2023-11-02

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Cancro Ginecológico

Best of ASCO 2023

Na sessão dedicada à Oncologia Ginecológica foram apresentados e discutidos os seguintes trabalhos:

“Dostarlimab for primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): Outcomes by blinded independent central review (BICR) of the RUBY trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY)”¹

O estudo RUBY avaliou a eficácia e segurança do dostarlimab (anti-PD-1) em combinação com o tratamento *standard* de carboplatina e paclitaxel (CP) em comparação com CP isolada, em doentes com carcinoma do endométrio avançado ou recorrente. O *endpoint* primário sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador, foi significativamente superior com dostarlimab associado à quimioterapia em relação à quimioterapia (QT) isolada na população com instabilidade de microssatélites (dMMR/MSI-H) (HR 0,28; IC 95% 0,162-0,495) e também na população global (HR 0,64, IC 95% 0,507-0,800). Na ASCO de 2023 foram apresentados os resultados de PFS avaliada por um *comité* independente de revisão central (BICR), um dos *endpoints* secundários do estudo RUBY, também este a mostrar benefício consistente. Para além da PFS, a taxa de resposta objetiva (ORR), a duração da resposta (DOR) e taxa de controle da doença (DCR) também foram melhores no braço de doentes tratados com a combinação de anti-PD-1 com QT, tornando-se esta uma nova opção eficaz para o tratamento de carcinoma de endométrio primário avançado ou recorrente.

“An international randomized phase III trial comparing radical hysterectomy and pelvic node dissection (RH) vs simple hysterectomy and pelvic node dissection (SH) in patients with low-risk early-stage cervical cancer (LRESCC). A Gynecologic Cancer Intergroup study led by the Canadian Cancer Trials Group (CCTG CX.5-SHAPE)”²

Nas últimas duas décadas, tem-se observado uma tendência em direção a cirurgias menos radicais em doentes com cancro do colo do útero de baixo risco. Este estudo de fase III, que incluiu 700 mulheres de 12 países e 130 centros, comparou a histerectomia radical (RH) com a histerectomia simples (SH) em mulheres com cancro do colo do útero inicial de baixo risco. Os resultados revelaram que a taxa de recorrência pélvica aos 3 anos não foi in-

inferior com a SH, tornando-a esta uma opção segura. Além disso, a SH foi associada a menos complicações cirúrgicas e melhor qualidade de vida em comparação com a RH.

“Final survival analysis of the phase III OVHIPEC-1 trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer after ten year follow-up”³

O estudo OVHIPEC-1, um ensaio clínico randomizado de fase 3, investigou a associação de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) à cirurgia citorrredutora de intervalo em doentes com cancro do ovário epitelial FIGO III que não eram elegíveis para citorredução primária. Após dez anos de *follow-up*, os resultados finais confirmaram que a associação de HIPEC melhora significativamente a sobrevivência livre de recorrência e a sobrevivência global. No grupo que recebeu HIPEC, a sobrevivência livre de recorrência foi de 14,3 meses, em comparação com 10,7 meses no grupo de cirurgia isolada. A sobrevida global foi de 44,9 meses no grupo do HIPEC, enquanto no grupo da cirurgia isolada foi de 33,3 meses. Além disso, não foram observadas diferenças significativas quer na morbilidade cirúrgica, quer nas terapias subsequentes após a recorrência, reforçando a validade do benefício do HIPEC.

“Efficacy of subsequent therapies in patients (pts) with advanced ovarian cancer (AOC) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial according to whether disease progression occurred during or after the end of olaparib maintenance”⁴

No ensaio clínico PAOLA-1/ENGOT-ov25, que avaliou a manutenção de olaparib e bevacizumab em comparação com placebo e bevacizumab em pacientes com cancro do ovário avançado após resposta parcial ou completa a QT com base de platino e bevacizumab, esta análise exploratória revelou que a eficácia da quimioterapia subsequente à progressão depende do momento em que ocorreu a progressão, se durante ou após a suspensão de olaparib. Pacientes que progrediram durante o tratamento com olaparib tiveram um tempo mais curto até à

segunda terapêutica subsequente, em comparação com aqueles que progrediram após o término do tratamento. No entanto, doentes que progrediram após o tratamento com olaparib tiveram resultados semelhantes aos que receberam placebo e bevacizumab. Além disso, esta análise mostrou que a eficácia da quimioterapia subsequente foi independente de fatores prognósticos conhecidos, como o intervalo livre de platina e o risco clínico. Estes resultados destacam a importância da *timing* da progressão em doentes com cancro de ovário avançado que receberam olaparib e bevacizumab como tratamento de manutenção inicial.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

1. Powell MA, Hietanen S, Coleman RL, Monk BJ, Zub O, O'Malley DM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): Outcomes by blinded independent central review (BICR) of the RUBY trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 5503. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5503
2. Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, Ferron G, Maulard A, et al. An international randomized phase III trial comparing radical hysterectomy and pelvic node dissection (RH) vs simple hysterectomy and pelvic node dissection (SH) in patients with low-risk early-stage cervical cancer (LRESCC): A Gynecologic Cancer Intergroup study led by the Canadian Cancer Trials Group (CCTG CX.5-SHAPE). *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 17: LBA5511. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA5511
3. Aronson L, Lopez-Yurda MI, Koole SN, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder H, Hermans R, et al. Final survival analysis of the phase III OVHIPEC-1 trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer after ten year follow-up. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 5509. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5509
4. Harter P, Mouret-Reynier MA, Lorusso D, Cropet C, Guerra EM, Wolfrum-Ristau P, et al. Efficacy of subsequent therapies in patients (pts) with advanced ovarian cancer (AOC) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial according to whether disease progression occurred during or after the end of olaparib (ola) maintenance. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 5550. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5550

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

Joana Godinho¹, José Dinis², José Alberto Teixeira³

Afiliação:

1. Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE
2. IPO Porto
3. Hospital Beatriz Ângelo

ORCID:

Joana Godinho - 0000-0002-1632-8073

Autor para correspondência:

Joana Godinho
joana.bexiga@chedv.min-saude.pt

Recebido/Received: 2023-09-18

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Cancro da Cabeça e Pescoço

Best of ASCO 2023

Introdução

Na área de Cancro da Cabeça e Pescoço foram apresentados 4 estudos que foram considerados os mais relevantes. O carcinoma da nasofaringe assumiu um papel preponderante, tal como a imunoterapia.

De seguida, apresentam-se resumidamente os estudos selecionados.

“PD-1 blockade with Sintilimab plus induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (IC-CCRT) versus IC-CCRT in locoregionally-advanced nasopharyngeal carcinoma (LANPC): a multicenter, phase 3, randomized controlled trial (CONTINUUM).”¹

Neste estudo multicêntrico, chinês, de fase III, foram incluídos 425 doentes com carcinoma da nasofaringe localmente avançado de alto risco, não metastizado (estádios III-IVa, exceto T3-4N0/T3N1) e aleatorizados 1:1 para o ramo da terapêutica *standard* (quimioterapia de indução com Cisplatina e Gemcitabina, 3 ciclos, seguido de quimiorradioterapia com Cisplatina, 3 ciclos) ou para o ramo experimental com Sintilimab em associação ao tratamento *standard* seguido de tratamento adjuvante com Sintilimab por 6 ciclos. Com um *follow-up* de 41,9 meses, este estudo atingiu o seu objetivo primário, tendo demonstrado um benefício significativo na sobrevivência livre de eventos aos 3 anos (76% vs 86,1%, HR 0.59, $p=0.019$), tanto em termos de recorrência locoregional (86,8% vs 93,4%), como de metastização à distância (82,8% vs 90,3%). Não foram encontradas diferenças significativas na sobrevivência global dos doentes dos dois ramos do estudo. Os eventos adversos graus 3-4 foram mais frequentes no ramo experimental (74,2% vs 65,4%), incluindo eventos imuno-relacionados em cerca de 10% dos doentes e tendo ocorrido 2 eventos grau 5 no ramo do Sintilimab e um no ramo do tratamento *standard*. A adesão ao tratamento foi boa, sendo que a proporção de doentes que cumpriu a quimioterapia de indução e a radioterapia foi idêntica entre os dois grupos do estudo e 71% dos doentes completaram os 12 ciclos de Sintilimab. Contudo, no ramo do Sintilimab a dose cumulativa de cisplatina radiosensibilizadora foi ligeiramente menor do que no ramo do tratamento *standard*. Não foram observadas diferenças significativas de qualidade de vida (avaliada pelo EORTC-C30) nos dois ramos do estudo. Os autores reportaram que dos biomarcadores estudados, a presença de estrutura linfóide terciária (TLS) pareceu ser preditiva de benefício do tratamento com Sintilimab.

Os autores concluíram que este estudo demonstrou o benefício da associação de Sintilimab ao tratamento do carcinoma da nasofaringe localmente avançado de alto risco ao reduzir significativamente a sobrevivência livre de recorrência local-regional e à distância aos 3 anos, à custa de um aumento de eventos laterais que foi considerado manejável, configurando um novo *standard of care*.

“Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant cisplatin-gemcitabine versus cisplatin-5-fluorouracil chemotherapy for N2-3 nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial.”²

Perante o elevado risco de recorrência à distância do carcinoma da nasofaringe N2-3, os autores deste estudo de fase III, realizado em 4 centros na China, questionaram qual o melhor esquema de quimioterapia adjuvante após quimiorradioterapia concomitante com cisplatina – se cisplatina / gemcitabina a cada 3 semanas, ou se cisplatina / 5-fluorouracilo a cada 4 semanas.

Incluíram 240 doentes com carcinoma da nasofaringe estadiados como T1–4N2–3M0 que foram aleatorizados 1:1 para o ramo de tratamento com quimiorradioterapia concomitante com cisplatina, 3 ciclos, seguido de quimioterapia adjuvante com cisplatina / gemcitabina, 3 ciclos, ou para o ramo de quimiorradioterapia concomitante com cisplatina, 3 ciclos, seguido de quimioterapia adjuvante com cisplatina / 5-fluorouracilo, 3 ciclos.

Com um *follow-up* mediano de 40 meses, verificaram que a sobrevivência livre de progressão aos 3 anos era significativamente maior no ramo dos doentes tratados com cisplatina / gemcitabina (83,9% vs 71,5%, HR 0,54, $p=0,023$), com redução significativa da falência local (2,6% vs 12,5%) e à distância (10,4% vs 20,1%). A sobrevivência global aos 3 anos foi, contudo, idêntica nos dois ramos do estudo (90,7% vs 94%, HR 1,12, $p=0,779$).

A incidência de eventos adversos e o cumprimento terapêutico durante a fase da quimiorradioterapia foi idêntica nos dois ramos do estudo. Contudo, na fase do tratamento adjuvante, verificou-se maior incidência de eventos agudos graus 3-4 no ramo da cisplatina / gemcitabina, designadamente leucopenia, neutropenia e trombocitopenia, que levaram a que menos doentes completassem os 3 ciclos de adjuvância (61,7% vs 76,7%).

Os autores recomendaram o tratamento adjuvante com cisplatina / gemcitabina face ao benefício na sobrevivência livre de progressão e consideraram a toxicidade previsível, aconselhando ao manuseamento cuidadoso da toxicidade hematológica.

“Results of the multicenter phase II FRAIL-IMMUNE trial evaluating the efficacy and safety of durvalumab combined with weekly paclitaxel carboplatin in first-line in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) not eligible for cisplatin-based therapies.”³

O tratamento de primeira linha *standard* do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço recorrente ou metastático com expressão de PD-L1 positiva baseia-se no tratamento com Pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com platino e 5-fluorouracilo.⁴ O tratamento com a combinação associa-se a um aumento da sobrevivência global, mas também a um aumento substancial da toxicidade graus 3-4 que pode comprometer a sua utilização em doentes considerados frágeis.

Os autores deste estudo francês e suíço pretenderam determinar a eficácia e tolerância do tratamento em 1ª linha do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço recorrente ou metastático com a combinação de Durvalumab e quimioterapia semanal com Carboplatina / Paclitaxel (4 ciclos) seguido de Durvalumab até ao máximo de 9 ciclos, em doentes ineligíveis para Cisplatina com ECOG 0-1.

Os critérios de inelegibilidade para Cisplatina foram definidos como *clearance* da creatinina entre 40 e 60 ml/min e/ou qualquer comorbilidade severa que o investigador considerasse que tornava o doente inelegível para quimioterapia. As razões mais frequentemente apontadas para inelegibilidade foram idade > 70 anos, disfunção renal ou comorbilidades como acima definidas.

Neste estudo de fase II, os autores incluíram 64 doentes, independentemente da expressão de PD-L1 e sendo as neoplasias da orofaringe e laringe as mais frequentes, bem como a doença metastática ao diagnóstico (~55%). Com um *follow-up* mediano de 27,1 meses, a sobrevivência global mediana dos doentes foi de 18 meses, a sobrevivência livre de progressão mediana de 7 meses e a taxa de resposta obtida de 71% com uma duração mediana de 5,9 meses. O perfil de toxicidade foi favorável, sendo que 20,3% dos doentes apresentaram eventos adversos grau ≥ 3 relacionados com o Durvalumab, mas apenas 3,2% descontinuaram este tratamento por toxicidade. Os autores observaram um benefício maior do tratamento quanto maior a expressão de PD-L1 e ainda que, nos doentes com carcinoma da orofaringe, o benefício era independente da presença de HPV.

Foi concluído que a associação de Durvalumab à quimioterapia com Carboplatina / Paclitaxel era eficaz no tratamento de 1ª linha do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço e que tinha um perfil de segurança mais favorável do que o reportado com a combinação de quimio e imunoterapia previamente aprovada.

“Neoadjuvant nivolumab, paclitaxel, and carboplatin followed by response-stratified chemoradiation in locoregionally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): The DEPEND trial.”⁵

O tratamento com intenção curativa do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço localmente avançado é geralmente multimodal e acarreta toxicidade aguda e tardia significativa. Nas neoplasias HPV negativas, a sobrevivência é mais baixa.

Neste estudo de fase II, americano, os autores pretenderam determinar se o tratamento neoadjuvante para os carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço, estádios IVA-B, HPV negativos, com Nivolumab em associação com Carboplatina / Paclitaxel (3 ciclos) seguido de quimiorradioterapia com Cisplatina estratificada de acordo com a resposta ao tratamento neoadjuvante e, seguida de tratamento de consolidação com Nivolumab durante 9 meses era exequível e se levava a redução do volume e/ou dose de radiação de modo a reduzir a toxicidade tardia do tratamento.

Se a resposta ao tratamento neoadjuvante fosse $\geq 50\%$ por RECIST 1.1 (resposta profunda), os doentes seriam submetidos a quimiorradioterapia adaptada à resposta, perfazendo 66 Gy ao GTV (*gross tumour volume*) e poupando volumes ganglionares eletivos. Se a resposta ao tratamento neoadjuvante fosse inferior, seria realizado o tratamento *standard* com doses de 70-75 Gy.

Foram incluídos 36 doentes, na maioria grandes fumadores, sendo mais frequentes as neoplasias da cavidade oral (39%), orofaringe (19%) e laringe (16,7%). A expressão de PD-L1 era positiva (CPS ≥ 1) em 55,6% dos casos. Verificaram-se respostas profundas à quimioimunoterapia neoadjuvante em 54% dos casos (95% CI 0,37-0,72) e a taxa de resposta objetiva ao tratamento neoadjuvante foi de 89%. Com um *follow-up* mediano de 14 meses, a sobrevivência livre de progressão aos 2 anos foi de 64% (95%CI 0,41-0,80) e a sobrevivência global aos 2 anos de 76% (95%CI 0,53-0,89). No grupo de doentes submetidos a quimiorradioterapia adaptada à resposta, a sobrevivência livre de progressão aos 2 anos foi de 79%, a sobrevivência global aos 2 anos de 86%, a taxa de controlo da doença locorregional 85% e a taxa de controlo da doença à distância de 100%. Nos doentes submetidos a quimiorradioterapia com dose *standard*, a sobrevivência livre de progressão aos 2 anos foi de 46% (95%CI 0,41-0,80) e a sobrevivência global aos 2 anos de 67%, a taxa de controlo da doença locorregional 92% e a taxa de controlo da doença à distância de 63%. A expressão de PD-L1 ≥ 1 correlacionou-se com a ocorrência de respostas profundas ao tratamento neoadjuvante de quimioimunoterapia.

O tratamento neoadjuvante foi bem tolerado e as toxicidades expectáveis em relação aos fármacos utilizados. Na fase de quimiorradioterapia, observou-se uma incidência mais eleva-

da de eventos adversos no ramo dos doentes sob tratamento com dose *standard*.

Os autores concluíram então que a associação de Nivolumab se traduziu num aumento das respostas profundas ao tratamento neoadjuvante, o que permitiu a realização de quimiorradioterapia adaptada com redução da dose e do volume irradiado resultando numa sobrevivência favorável, com bom controlo locorregional e melhor perfil de toxicidade aguda do que o tratamento de quimiorradioterapia *standard*.

Discussão e Conclusão

O carcinoma da nasofaringe tem uma distribuição geográfica específica, em relação com a prevalência da infeção por EBV. Apresenta-se frequentemente num estágio localmente avançado e tem propensão para metastizar à distância, sendo o seu prognóstico desfavorável.⁶ Esta neoplasia caracteriza-se histologicamente por apresentar abundante infiltrado linfocitário e expressão elevada de PD-L1, o que a torna potencial candidata a tratamento com imunoterapia.¹

O benefício do tratamento de indução com Cisplatina / Gemcitabina pré-quimiorradioterapia com Cisplatina nos carcinomas localmente avançados, sobretudo de alto risco, foi demonstrado por Zhang Y *et al* e o benefício da associação de anti-PD1 com este esquema de quimioterapia em contexto de doença recorrente ou metastática já tinha também sido demonstrado.^{1,6} Assim, Jun Ma e coautores investigaram o benefício da associação de um novo anti-PD-1 - Sintilimab - com o tratamento de indução com Cisplatina / Gemcitabina seguido de quimiorradioterapia com Cisplatina.¹ Os autores demonstraram um aumento significativo da sobrevivência livre de eventos locorregionais e à distância com a associação de imunoterapia ao tratamento *standard*, à custa de um aumento de toxicidade considerado manejável.¹ Estes resultados necessitam de um *follow-up* mais longo para avaliar um eventual impacto na sobrevivência global dos doentes e demonstram, pela primeira vez, o potencial da imunoterapia em contexto precoce neste tipo de neoplasias.

No segundo estudo selecionado, também em neoplasias da nasofaringe localmente avançadas de alto risco, N2-3, os autores demonstraram a superioridade do esquema Cisplatina / Gemcitabina adjuvante relativamente ao que era considerado convencional (Cisplatina / 5-Fluorouracilo) apesar de um aumento da toxicidade hematológica e menor cumprimento da quimioterapia adjuvante. Neste caso, falta também um *follow-up* mais longo para avaliar vantagem na sobrevivência global. O tratamento preferencial dos carcinomas da nasofaringe localmente avançados de alto risco deverá passar por quimioterapia de indução seguida de quimiorradioterapia e, nos casos em que não tiver sido feita quimioterapia inicialmente, deverá ser utilizada quimioterapia adjuvante após quimiorradioterapia. A associação de imunoterapia com Sintilimab no tratamento das neoplasias de alto risco poderá vir a ser o

regime ideal. O esquema de quimioterapia adjuvante ótimo não é ainda claro dada a toxicidade e compliance reduzida do esquema Cisplatina / Gemcitabina, nomeadamente porque a quimioterapia adjuvante com Capecitabina se caracteriza por um perfil de toxicidade mais favorável e melhor *compliance*.^{7,8}

A pesquisa de biomarcadores para melhor estratificar os doentes e individualizar a estratégia terapêutica é também uma necessidade.

O estudo FRAIL-IMMUNE avaliou a combinação de Durvalumab com Carboplatina / Paclitaxel no tratamento de 1ª linha do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço recorrente ou metastático em doentes ineligíveis para Cisplatina e revelou eficácia clinicamente significativa com um perfil de toxicidade favorável.³ Estes constituem dados potencialmente relevantes para a prática clínica diária, visto incluírem grande número de doentes com > 70 anos e com comorbilidades, contudo são imaturos no sentido em que são produzidos por um ensaio de fase II, com uma amostra relativamente pequena de doentes.

O estudo DEPEND foi muito interessante, porque se debruçou numa estratégia de desintensificação terapêutica no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço localmente avançado, mas HPV negativo. O tratamento em estudo (Nivolumab em associação com Carboplatina / Paclitaxel seguido de quimiorradioterapia com Cisplatina e consolidação com Nivolumab) não só permitiu obter respostas tumorais profundas ao tratamento neoadjuvante na maioria dos casos, como a estratégia de desintensificação da quimiorradioterapia nestes casos de resposta profunda acarretou elevadas taxas de controlo da doença locorregional e à distância, sobrevivências superiores às conseguidas com a realização de quimiorradioterapia *standard* e melhor perfil de toxicidade aguda. Os resultados são promissores, sendo necessário obter dados de *follow-up* mais longo, sobretudo no que diz respeito à ocorrência de toxicidades tardias e à qualidade de vida dos doentes que não se conseguiram obter neste estudo e ainda para confirmação de eficácia. A pesquisa de biomarcadores poderá contribuir para a seleção de doentes que mais beneficiarão da estratégia de desintensificação da quimiorradioterapia.

Nos trabalhos selecionados, percebe-se que a evolução do tratamento do cancro da nasofaringe vai no sentido de encontrar novas estratégias terapêuticas com a introdução da imunoterapia em fase precoce e ainda na tentativa de estabelecer o melhor regime de quimioterapia adjuvante. Relativamente ao carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço recorrente ou metastático procuram-se alternativas terapêuticas para doentes frágeis ou com comorbilidades que impeçam a utilização do tratamento *standard* e, no caso da doença localmente avançada e HPV negativa, procura-se desintensificar a terapêutica sem comprometer a eficácia e obtendo melhor perfil de toxicidade.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

1. Ma J, Sun Y, Liu X, Yang KY, Zhang N, Jin F, et al. PD-1 blockade with sintilimab plus induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (IC-CCRT) versus IC-CCRT in locoregionally-advanced nasopharyngeal carcinoma (LANPC): A multicenter, phase 3, randomized controlled trial (CONTINUUM). *J Clin Oncol* 2023 41:17_suppl, LBA6002-LBA6002. DOI:10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA6002.
2. Tang LQ, Liu LT, Liu H, Huang Y, Jin F, Xie SY, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant cisplatin-gemcitabine versus cisplatin-5-fluorouracil chemotherapy for N2-3 nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2023 41:16_suppl, 6000-6000. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.6000.
3. Fayette J, Cropet C, Gautier J, Toullec C, Burgy M, Bruyas A, et al. Results of the multicenter phase II FRAIL-IMMUNE trial evaluating the efficacy and safety of durvalumab combined with weekly paclitaxel carboplatin in first-line in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) not eligible for cisplatin-based therapies. *J Clin Oncol* 2023 41: 16_suppl, abstr 6003. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.6003.
4. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
5. Rosenberg A, Juloori A, Agrawal N, Cursio J, Jelinek MJ, Cipriani N, et al. Neoadjuvant nivolumab, paclitaxel, and carboplatin followed by response-stratified chemoradiation in locoregionally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): The DEPEND trial. *J Clin Oncol* 2023 41:16_suppl, 6007-6007. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.6007.
6. Zhang Y, Chen L, Hu G-Q, Zhang N, Zhu X-D, Yang K-Y, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381:1124-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1905287.
7. Chen Y-P, Liu X, Zhou Q, Yang K-Y, Jin F, Zhu X-D, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):303-313. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01123-5.
8. Miao J, Wang L, Tan SH, Li J-g, Yi J, Ong EHW, et al. Adjuvant Capecitabine Following Concurrent Chemoradiotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(12):1776-1785. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.4656

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

Paula Ferreira¹, Hugo Nunes², Mariana Inácio³

Afiliação:

1. IPO Porto
2. IPO Lisboa
3. Hospital Espírito Santo de Évora

Autor para correspondência:

Mariana Inácio
Largo Do Sr. Da Pobreza,
7000-811 Évora, Portugal
inacio.mm9@gmail.com

Recebido/Received: 2023-10-14

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Tumores da Pele

Best of ASCO 2023

No tema “Tumores da Pele”, foram selecionados 4 *abstracts*, três dos quais se focam nos doentes com diagnóstico de melanoma localizado e um último acerca da terapêutica com combinação de imunoterapia para o carcinoma de células de Merkel avançado.

No primeiro trabalho, “*External validation and nomogram of risk factors for CNS metastasis in patients with clinically localized melanoma*”, numa parceria entre o MD Anderson Cancer Center e o Melanoma Institute Australia, é apresentado um nomograma para fatores de risco para o desenvolvimento de metastização no Sistema Nervoso Central (SNC), em doentes com diagnóstico de melanoma em estadios precoces.

É conhecido que os doentes com melanoma têm elevada probabilidade de desenvolver metástases no SNC, o que acontece em > 10% dos doentes com estadios precoces e entre 40-60% nos doentes em estadio IV. Surge assim a necessidade de encontrar uma ferramenta que auxilie os clínicos a perceber quais os doentes com diagnóstico de melanoma em estadios precoces que apresentam um maior risco de desenvolver metastização no SNC, e por isso possam beneficiar de uma vigilância clínica ou imagiológica diferente daquela que está atualmente recomendada nas *guidelines* internacionais.

Neste trabalho foram incluídos os dados demográficos, características do tumor primário e eventos clínicos de 4332 doentes de um “*Discovery cohort*” e 3690 doentes de um “*Validation cohort*”, todos com diagnóstico de melanoma estadio I-II segundo a AJCC 8ª edição. Foram então analisados o tempo e a incidência cumulativa para metastização no SNC e criado um nomograma e uma calculadora que permitem calcular a incidência cumulativa para desenvolvimento de metastização no SNC. Estas ferramentas foram submetidas também a validação externa. Foram quatro os fatores de riscos identificados como sendo preditivos de metastização no SNC: localização do tumor primário, subtipo de melanoma, espessura *Breslow* e índice mitótico. O *follow-up* foi de cerca de 89 meses, com a mediana de tempo para o desenvolvimento de metastização do SNC a situar-se nos 44-47 meses e a incidência cumulativa de metastização do SNC a atingir os 11% nestes doentes.

Assim, introduzindo os 4 fatores de risco identificados, a calculadora permite classificar os doentes em baixo ou alto risco, apresentando o risco cumulativo para desenvolvimento de metastização no SNC aos 2, 5 e 10 anos. Os autores acreditam que esta calculadora terá um impacto significativo em termos de personalização da vigilância para os doentes considerados de alto risco.

No segundo trabalho, “*Distant Metastasis-Free Survival Results From the Randomized, Phase 2 mRNA-4157-P201/KEYNOTE-942 Trial*”, são apresentados os resultados da sobrevivência livre de metastização à distância (DMFS) do ensaio KEYNOTE-942. Neste ensaio de fase 2, os doentes com diagnóstico de melanoma em estadios IIIB-IIID e IV, submetidos previamente a ressecção, são randomizados (2:1) para tratamento adjuvante com pembrolizumab em associação com uma vacina de mRNA, durante 9 ciclos, seguido de manutenção com pembrolizumab, vs tratamento de monoterapia com pembrolizumab.

A vacina de mRNA-4157 (V940) é uma terapêutica individualizada desenhada e produzida tendo como alvo neoantígenos originados por mutações tumorais únicas, sendo que neste caso pode codificar até 34 neoantígenos específicos para cada paciente.

Após já terem sido publicados os resultados em termos de sobrevivência livre de recidiva (RFS), com benefício para a combinação, com HR de 0.561, é feita a apresentação dos resultados de DMFS, que aparece como *endpoint* secundário. Aos 18 meses temos então uma DMFS de 91.8% para o braço da combinação vs 76.8% para a monoterapia, com HR de 0.347. Verificou-se ainda uma menor percentagem de doentes com metastização à distância (13.1% vs 20%) com a adição da vacina ao pembrolizumab. Em termos de dados de segurança houve uma maior percentagem de efeitos relacionados com a administração da vacina, que foram leves na sua maioria, mas os efeitos relacionados com o pembrolizumab não foram agravados com a combinação.

A combinação da vacina de mRNA-4157 (V940) e pembrolizumab demonstrou uma melhoria em termos de RFS e DMFS comparativamente com o pembrolizumab em monoterapia, para os doentes de alto risco submetidos a ressecção, com redução de 44% do risco de recorrência ou morte e 65% de redução do risco de DMFS, com um *follow-up* mediano de 2 anos.

É necessário um *follow-up* mais alargado para verificar a manutenção do benefício a longo prazo, bem como um Ensaio de fase 3, que já se encontra a decorrer, nomeadamente em Portugal.

Ainda no contexto do melanoma em estadios iniciais, o terceiro trabalho mostra os resultados finais em termos de DMFS do Ensaio de fase 3, KEYNOTE- 054: “*Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Stage IIB or IIC Melanoma: Final Distant Metastasis-Free Survival Analysis in the Phase 3 KEYNOTE-716 Study*”.

Neste Ensaio os doentes com diagnóstico de melanoma cutâneo ressecado em estadios IIB e IIC foram randomizados (1:1) para tratamento adjuvante com pembrolizumab de 3/3 semanas, vs placebo, durante 17 ciclos. Resultados das análises interinas prévias, aos 12, 18 e 24 meses, evidenciam o benefício com significância estatística, em termos de RFS e DMFS da terapêutica com pembrolizumab neste subgrupo de doentes. Aqui são apresentados então os resultados de eficácia da análise final dos doentes incluídos neste Ensaio.

Com uma mediana de *follow-up* de 39 meses, a DMFS atingiu um HR de 0.59 e a RFS com uma taxa, aos 36 meses, de 76.2% vs 63.4%, um HR de 0.62, comprovando assim a eficácia da

terapêutica com pembrolizumab neste contexto, com benefício para todos os subgrupos. Em termos de segurança, uma taxa de toxicidades Grau 3/4 na ordem dos 17%, semelhante ao que era conhecido do ensaio para doentes em estadio III.

Estes dados suportam assim a aprovação e utilização do pembrolizumab adjuvante em doentes com melanoma em estadios IIB e IIC, aguardando-se ainda os resultados da análise de sobrevivência.

Por último, é apresentado um trabalho relativo a um cancro cutâneo mais raro, o carcinoma de células de Merkel: “*Non-comparative, open-label, international, multicenter phase 1/2 study of nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with recurrent/metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) (CheckMate 358)*”.

O carcinoma de células de Merkel está associado ao poliovírus e à exposição à radiação ultravioleta. Acredita-se que a expressão de antígenos virais e neoantígenos esteja relacionada com a elevada imunogenicidade deste cancro e que haja uma elevada expressão da via do PD-L1 e de *tumor infiltrating lymphocyte* (TILs) em cerca de 50% dos doentes. Não obstante, aproximadamente metade dos doentes tratados com anti-PD-L1 no contexto de primeira linha metastática, adquirem resistência à terapêutica.

Este Ensaio não randomizado incluiu doentes com diagnóstico de carcinoma de células de Merkel estadio IV, tratados no máximo com 2 linhas de tratamento prévio no contexto de doença avançada. Dos 68 doentes incluídos, 43 foram tratados com ipilimumab (6/6 semanas) + nivolumab (2/2 semanas) e 25 doentes fizeram tratamento com nivolumab em monoterapia, de 2/2 semanas. O braço da combinação incluiu mais doentes idosos, mais doentes com pior *performance status* e mais doentes não submetidos previamente a qualquer terapêutica sistémica. A mediana de duração de tratamento foi praticamente o dobro para a monoterapia.

Em termos de resultados de eficácia, a taxa de resposta objetiva foi semelhante nos dois braços, situando-se na ordem dos 60% e relativamente à duração de resposta (DOR), sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS), a monoterapia apresentou melhores resultados. A eficácia do nivolumab em monoterapia foi independente da sua utilização em primeira ou segunda linha, ao contrário da terapêutica de combinação, mais eficaz quando utilizada em primeira linha. Os dados de segurança demonstram uma maior taxa de toxicidades grau 3/4 para a terapêutica de combinação (46.5%) vs monoterapia (28%), com uma taxa de descontinuação também ligeiramente superior.

Os autores concluem que ambas as terapêuticas com nivolumab e ipilimumab + nivolumab estão relacionadas com respostas frequentes e duradouras, e que, embora o facto de não ser um ensaio randomizado limite a comparação dos coortes, a análise de eficácia em termos de DOR, PFS e OS, não parece mostrar eficácia superior com a adição do ipilimumab, para além desta ser uma combinação com maior toxicidade compativamente com a monoterapia.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

1. Hasanov M, Milton DR, Lo SN, Gershenwald JE, Simon J, Long GV, et al. External validation and nomogram for risk factors of CNS metastasis in patients with clinically localized melanoma. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 2012. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2012
2. Khattak A, Weber JS, Meniawy T, Taylor MH, Ansstas G, Kim KB, et al; Moderna Author's Group. Distant metastasis-free survival results from the randomized, phase 2 mRNA-4157-P201/KEYNOTE-942 trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 17: LBA9503. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9503
3. Luke JJ, Ascierto PA, Khattak MA, Merino LC, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 17: LBA9505. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9505
4. Bhatia S, Topalian SL, Sharfman WH, Meyer T, Lao CD, Fariñas-Madrid L, et al. Non-comparative, open-label, international, multicenter phase I/II study of nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with recurrent/metastatic merkel cell carcinoma (MCC) (CheckMate 358). *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 9506. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9506

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

Filipa Carneiro¹, Andreia Costa², Marta Almeida³, Cláudia Caeiro³

Afiação:

1. IPO Porto
2. Centro Hospitalar Universitário de São João
3. Hospital de Braga

Autor para correspondência:

Marta Almeida
Sete Fontes-São Victor,
4710-243 Braga, Portugal
marta.helena.almeida@gmail.com

Recebido/Received: 2023-09-12

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Tumores do SNC

Best of ASCO 2023

No âmbito dos tumores do SNC, foram selecionados 4 trabalhos, que abarcam áreas muito distintas e que se resumem de seguida.

“INDIGO: A global, randomized, double-blinded, phase 3 study of vorasidenib versus placebo in patients with residual or recurrent grade 2 glioma with an IDH1/2 mutation.”¹

Os gliomas de grau 2 com mutação IDH são considerados de baixo grau devido à sua lenta progressão contudo, são tumores que causam grande morbilidade e mortalidade. Após a cirurgia, os doentes podem ficar em vigilância ou realizar tratamentos de radioterapia (RT) e quimioterapia (QT), que acarretam toxicidade significativa.

As mutações nos genes IDH 1/2, que ocorrem nestes gliomas, resultam na desregulação da actividade da isocitrato desidrogenase, activando o processo de oncogénese. O vorasidenib é um inibidor potente de ambos os IDH que atravessa a barreira hemato-encefálica.

O INDIGO é um ensaio multicêntrico de fase 3 que avaliou a eficácia e a tolerância da toma diária oral de vorasidenib 40mg nos doentes com oligodendroglioma ou astrocitoma grau 2 IDH mutado (classificação WHO 2016), com doença residual ou na recorrência, sem indicação para tratamento imediato com RT ou QT. Foram excluídos doentes submetidos previamente a estes tratamentos. O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) e o secundário o tempo desde a randomização até ao tratamento subsequente dirigido à doença (TTNI).

Dos 331 doentes incluídos, 52% tinham oligodendrogliomas e 48% astrocitomas. O tempo mediano desde a cirurgia até à data de randomização foi de 2,4 anos. Foi permitido o *crossover* de placebo para vorasidenib, na progressão. A SLP mediana foi de 27,7 meses no braço do vorasidenib *versus* 11,1 meses no braço do placebo (HR 0.39, IC 95% 0.27, 0.56, $p=0.000000067$). O benefício do vorasidenib foi consistente ao longo dos diferentes subgrupos, independentemente do tempo desde a última cirurgia, o número de cirurgias prévias e a presença ou ausência de co-deleção 1p/19q. O TTNI também favoreceu o braço do vorasidenib, com uma duração mediana não atingida *versus* 17,8 meses no braço do placebo (HR 0.26, IC95% 0.15, 0.43; $p=0.000000019$). Os eventos adversos ocorreram mais frequentemente com o vorasidenib, incluindo o aumento das transaminases e a diarreia, mas verificou-se boa tolerabilidade e um perfil de toxicidade manejável.

Aguardam-se com expectativa os dados de sobrevivência global (SG) no presente estudo. A população candidata a este tratamento limita-se, de mo-

mento, aos gliomas de baixo grau e baixo risco que, após um período de vigilância, apresentarem re-crescimento tumoral. Torna-se premente o estudo do benefício do vorasidenib nos doentes com gliomas IDH 1/2 mutados de alto risco, comparativamente aos tratamentos *standard* combinados de QT e RT, atendendo ao impacto demonstrado na SG por estes últimos. Não foram apresentados os dados de qualidade de vida, avaliação neurocognitiva ao longo do estudo ou a frequência das crises convulsivas, características relevantes nesta população.

“Clinical and analytical validation of a targeted gene expression biomarker predicting meningioma outcomes and radiotherapy responses.”²

O meningioma corresponde a 40% de todos os tumores benignos intracranianos; são tumores localmente infiltrativos que podem invadir a dura-mater, o osso, os seios venosos e, por vezes, o parênquima cerebral. O tratamento consiste na remoção cirúrgica e/ou RT e, actualmente, não existe tratamento sistémico eficaz. A probabilidade de recorrência relaciona-se com a extensão da remoção tumoral. Estão a decorrer dois ensaios de fase III, BN 003 e ROAM/EORTC-1308, que pretendem identificar quais os meningiomas operados que beneficiam de tratamento adjuvante com RT.

Neste estudo, os autores desenvolveram um painel genómico para meningiomas. Definiram uma *discovery cohort* constituída por 173 meningiomas, com um *follow up* de 8,1 anos, e identificaram 34 genes relacionados com a recorrência. O painel genómico foi, posteriormente, aplicados a dois coortes externos: (1) dados clínicos retrospectivos de 866 meningiomas provenientes de 6 instituições com um *follow up* mediano de 5,2 anos; (2) 103 meningiomas do ensaio clínico prospectivo RTOG 0539.

A amostra retrospectiva (1) foi estratificada em baixo, intermédio e alto risco, com taxas de ausência de recorrência local aos 5 anos de 90%, 70% e 20% e SG de 95%, 80% e 40%, respectivamente. O biomarcador constituiu factor de prognóstico independente de SG na análise multivariada.

Ao aplicarem o painel genómico à coorte do estudo RTOG 0539 (2), verificaram que 39,8% dos tumores foram reclassificados, incluindo o *downstaging* de 30,5% de meningiomas de risco intermédio submetidos a RT. Na tentativa de identificar o grupo passível de beneficiar de RT, o modelo foi aplicado aos doentes submetidos a cirurgia, tendo sido os meningiomas estratificados em prognóstico favorável *versus* desfavorável: meningiomas de grau 2 de prognóstico desfavorável beneficiaram de RT pós-operatória; verificou-se o mesmo benefício em todos os tumores incluídos no grupo de prognóstico desfavorável, independentemente do grau da OMS.

Este painel genómico acrescenta valor prognóstico às características clínicas, patológicas e moleculares descritas comumente, podendo reclassificar até 50% dos meningiomas e, possivelmente, identificar os doentes que beneficiam de RT adjuvante.

“Belzutifan treatment for von Hippel-Lindau (VHL) disease – associated central nervous system (CNS) hemangioblastomas (HBs) in the phase 2 LITESPARK-004 study.”³

A doença de VHL confere o risco de desenvolvimento de tumores, incluindo hemangioblastomas (HBs) do SNC. O belzutifan é o primeiro inibidor do HIF-2 α (*hypoxia-inducible factor 2 α*), demonstrando actividade clínica significativa no carcinoma de células renais (RCC) e outras neoplasias associadas à doença de VHL, no ensaio de braço único de fase 2 LITESPARK-004 (NCT03401788). Na ASCO 2023, foram actualizados os resultados referentes ao subgrupo dos HBs do SNC.

Adultos com diagnóstico de doença de VHL, com ≥ 1 RCC mensurável e < 3 cm, sem tumores requerendo intervenção cirúrgica imediata, sem metastização à distância, sem tratamento sistémico prévio para a doença e ECOG PS de 0 ou 1 receberam belzutifan 120 mg/dia. Os objectivos incluíram taxa de resposta (ORR), duração de resposta (DOR), tempo para resposta (TTR), SLP e segurança. Os HBs foram avaliados de 2 formas: 1) doença mensurável (≥ 1 cm) e/ou não mensurável na *baseline*, bem como quistos associados, se presentes; 2) doença mensurável na *baseline*, excluindo-se os quistos associados.

Dos 61 doentes recrutados, 50 (82%) tinham ≥ 1 HB na *baseline* e 22 (59%) haviam sido submetidos a ≥ 1 cirurgia, ao nível do SNC, nos 4 anos precedentes ao início do tratamento. A ORR foi de 44% (95% CI, 30-59) e a taxa de controlo da doença (DCR) de 90% (95% CI, 78-97). O TTR mediano foi de 5,4 meses (2.3-33.1) e quer a DOR mediana (3.7+ - 38.7+ meses), quer a SLP mediana não foram atingidas (95% CI, 38 - NR). Considerando a população com ≥ 1 lesão mensurável e na qual não foram contabilizadas as lesões quísticas (25/50 – 50%), a ORR foi de 76% (95% CI, 55-91) e a DCR de 96% (95% CI, 80-100). O TTR mediano foi de 3,1 meses (2.5-27.8) e, mais uma vez, nem a DOR (3.7+ - 38.7+), nem a SLP medianas foram atingidas (95% CI, 36 - NR). Apenas 1 doente (2%) foi submetido a cirurgia do SNC, após o início de belzutifan. Dois doentes (3%) suspenderam tratamento por efeitos adversos.

O belzutifan demonstrou actividade anti-tumoral em doentes com HBs do SNC, em consonância com o observado noutros tumores associados à doença de VHL. Verificou-se que a diminuição dos HBs ocorreu com e sem a presença de lesões quísticas e que houve uma redução drástica do número de intervenções cirúrgicas após o início do tratamento com belzutifan.

“Anti-telomerase vaccine in patients with newly diagnosed, unmethylated MGMT glioblastoma: A phase II study.”⁴

Os Glioblastomas (GBM) apresentam a maior incidência de mutações ativadoras do promotor do gene TERT (85%), o que o torna um potencial alvo terapêutico nestes tumores.

UCPvax é uma vacina terapêutica composta por peptídeos derivados do TERT. A sua imunogenicidade, segurança e eficácia foram avaliadas em doentes com diagnóstico recente de GBM, sem metilação do gene MGMT, num estudo de fase IIa.

Foram incluídos doentes com KPS \geq 70%, prednisolona < 10 mg/dia e linfócitos $\geq 0.8 \times 10^9/L$. Um mês após terminarem RT concomitante com temozolomida (TMZ), os doentes iniciavam a UCPvax, em monoterapia, aos dias 1, 8, 15, 29, 36 e 43 e, seguidamente, a cada 2 meses até toxicidade ou progressão. O *endpoint* primário foi a resposta imunitária aos 2 meses (medida através do sangue periférico, usando IFN- γ ELISPOT) e os objectivos secundários foram a segurança, a SG e a SLP.

Foram incluídos 31 doentes (idade mediana 61 anos), que receberam vacinas em média durante 4,5 meses (min. 2; max. 14). Foi encontrada resposta imunológica das células T anti-TERT em 29/30 doentes (97%); 48% dos doentes (12/ 25) desenvolveram resposta imunológica contra outros antígenos tumorais. Não se verificou toxicidade severa limitante de dose. Todos os doentes desenvolveram reacções cutâneas no local de administração, 13 referiram dor local e 16 apresentaram astenia transitória. A SLP foi de 8,9 meses (IC 95%: 7.6-10.6) e a SG foi de 17,9 meses. Aos 2 anos após o diagnóstico, 26% dos doentes estão vivos. A SG foi maior nos doentes que desenvolveram resposta imunitária contra outros antígenos tumorais (19,3 vs 15,8 meses, $p=0.03$)

A UCPvax demonstrou ser altamente imunogénica, induzindo resposta imunológica duradoura e com aumento de SG nos GBM não metilados. Estes dados suportam o desenvolvimento de estudos de fase 3, bem como a extensão a toda a população de GBM, independentemente do *status* MGMT.

Resumidamente, estes estudos têm em comum o facto de apresentarem alternativas terapêuticas e diagnósticas com potencial para virem a ter impacto na forma como abordamos estas patologias.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

1. Mellingshoff IK, Van Den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke JL, et al. INDIGO: A global, randomized, double-blinded, phase 3 study of vorasidenib versus placebo in patients with residual or recurrent grade 2 glioma with an IDH1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 17: LBA1. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1
2. Chen WC, Choudhury A, Youngblood M, Polley MY, Lucas CC, Mirchia K; Meningioma Author's Group. Clinical and analytical validation of a targeted gene expression biomarker predicting meningioma outcomes and radiotherapy responses. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 2009. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2009
3. Iliopoulos O, Iversen ABB, Beckermann K, Narayan V, Maughan BL, Oudard S, et al. Belzutifan treatment for von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated central nervous system (CNS) hemangioblastomas (HBs) in the phase 2 LITESPARK-004 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 2008. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2008
4. Carpentier AF, Verlut C, Ghiringhelli F, Bronnimann C, Ursu R, Fumet JD, et al. Anti-telomerase vaccine in patients with newly diagnosed, unmethylated MGMT glioblastoma: A phase II study. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 2005. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2005

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

© Catarina Abreu¹, Catarina Portela², Alexandra Araújo³

Afiliação:

1. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte
2. Hospital de Braga
3. Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Autor para correspondência:

Catarina Abreu
Rua de Santa Marta,
1169-024 Lisboa, Portugal
caterinaabreupm@hotmail.com

Recebido/Received: 2023-10-23

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Imunoterapia e Biologia Tumoral

Best of ASCO 2023

Neste painel discutimos 4 abstracts apresentados na reunião ASCO, onde foram abordados temas sobre biomarcadores para imunoterapia, biomarcadores agnósticos de tumor, relação entre resposta imagiológica e outcomes, e a validação de um biomarcador para doença residual peritoneal.

“Tumor mutational burden (TMB) measurement from an FDA-approved assay and real-world overall survival (rwOS) on single-agent immune checkpoint inhibitors (ICI) in over 8,000 patients across 24 cancer types.”¹

Existe ainda controvérsia sobre a utilidade e aplicabilidade do *Tumor Mutational Burden* (TMB) como preditor de resposta à imunoterapia.

Por outro lado, o teste Foundation Medicine (*FoundationOne CDx*) já foi aprovado pela FDA para avaliação do TMB em vários tumores sólidos.

O ensaio KEYNOTE 158, de fase 2¹, demonstrou benefício na taxa de resposta global e na duração mediana da mesma em doentes tratados com Pembrolizumab e TMB ≥ 10 mut/MB, sustentando a utilização de Pembrolizumab em 2^a linha ou posteriores na população com TMB elevado.

Este estudo pretendeu avaliar de forma retrospectiva, com dados de vida real e numa população alargada, a validade da utilização do TMB pelo teste aprovado pela FDA e a resposta à imunoterapia.

Para o efeito foi utilizada uma base de dados de doentes de vida real (*Flatiron*) que foi cruzada com uma base de dados de doentes que realizaram o teste *FoundationOne CDx* (*Flatiron Health-Foundation Medicine clinico-genomic database - FH-FMI CGDB*) de cerca de 280 clínicas de oncologia nos EUA (incluíram cerca de 800 locais). Foram incluídos doentes com vários tipos de cancro avançado, tratados com imunoterapia. Foi utilizado o *Cox proportional-hazards model* ajustado para vários fatores, nomeadamente a instabilidade microssatélite (MSI).

Foram incluídos 8,440 doentes de 24 tipos de tumores sólidos. Verificou-se uma progressiva diminuição do risco de morte com o aumento do TMB (HR 0.95, IC 95% 0.89-1.02, para TMB 5-10; HR 0.79, IC 95% 0.73-0.85, para TMB 10-20; HR 0.52, IC 95% 0.47- 0.58, para TMB 20+) em doentes tratados com imunoterapia em monoterapia.

Apesar de se tratar de um coorte heterogéneo, o elevado número de doentes incluídos permite uma avaliação robusta entre o aumento do TMB, utilizando o teste aprovado pela FDA, e o aumento da sobrevivência em doentes tratados com imunoterapia. Estes resultados foram independentes de outros fatores de

prognóstico e independentes do *status* MSI. As limitações deste estudo consistiram em validar a utilização de um teste em particular de entre os vários já disponíveis comercialmente, estudar apenas a monoterapia com agente anti-PD-1/anti-PD-L1, não avaliar outros *endpoints* de interesse como a sobrevivência livre de progressão ou a taxa de resposta global e não considerar outros biomarcadores de resposta à imunoterapia como a instabilidade de microssatélites. Os autores encorajam a realização de ensaios controlados e randomizados para validar esta conclusão.

“Evaluation of change in RECIST tumor size and survival in patients with rare cancers treated with checkpoint inhibitor therapy (SWOG S1609).”²

Os critérios RECIST são utilizados em tumores sólidos para avaliar a resposta ao tratamento, sendo utilizados critérios bem-definidos, com base no somatório das lesões alvo e a sua variação em relação ao *baseline* ou ao nadir. Estas respostas são agrupadas, sendo, contudo, uma divisão artificial, uma vez que, no estudo com quimioterapia não foi encontrada uma correlação entre os *outcomes* e estas categorias.

Para esta análise foram usados dados de um *basket trial* e foi avaliada a associação entre a variação do RECIST e a sobrevivência.

A população incluída na análise foi a do ensaio S1609 DART (*Dual Anti-CTLA-4 & Anti-PD-1 blockade in Rare Tumors*), um *basket trial*, que incluiu doentes com cancros raros tratados com imunoterapia em combinação (anti-CTLA4 e anti-PD1). Foram incluídos 638 doentes na análise. Foi analisada a relação entre sobrevivência global (OS) e livre de progressão (PFS) e a variação do tumor entre o *baseline* e a primeira avaliação de resposta. Foi testada a significância estatística, usando pontos de referência temporais que reduzissem o viés de lead-time (relacionado com o desfasamento temporal entre o diagnóstico e o início de tratamento) utilizando *log-rank tests* e *Cox regression models*.

A idade mediana foi 60 anos. Os tumores raros mais frequentes foram gastrointestinais (N= 88), ginecológicos (N= 85), cabeça e pescoço (N=91) e neuroendócrinos (N= 76). A resposta tumoral correlacionou-se de forma linear com a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão; porém, não foi encontrada relação direta com a extensão de resposta (completa, parcial ou doença estável), o que pode dever-se ao reduzido número de doentes.

Esta é a primeira vez que se avalia a relação entre variação numérica, segundo critérios RECIST, e o *burden* tumoral, e a sua correlação com a PFS e OS, em doentes tratados com imunoterapia. De acordo com o que acontece com a quimioterapia, existe uma correlação linear entre resposta e *outcomes* (PFS e OS), não havendo uma correspondência entre sobrevivência e as categorias definidas para avaliação de resposta, segundo os critérios RECIST. Há, no entanto, que considerar que há já critérios adaptados para a avaliação de resposta nos doentes

tratados com imunoterapia (iRECIST) e que apenas foi estudada uma população de características limitadas.

“Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 (DP-02) interim results.”³

As terapêuticas com anticorpo associado a citotóxico têm apresentado uma importância crescente em oncologia, e o trastuzumab deruxtecano, um conjugado anticorpo-citotóxico anti-HER2, demonstrou benefício em cancro da mama e gástrico com sobreexpressão do HER2. O benefício noutros tipos de tumores ainda só foi demonstrado num ensaio de fase 1 (NCT02564900).

O DP-02 é um ensaio de fase 2, *open-label*, com T-DXd (5.4 mg/kg q3w) em doentes com tumores sólidos avançados e com sobreexpressão do HER2 (IHQ 3+ ou IHQ 2+, por avaliação local ou central), que progrediram após pelo menos uma linha prévia. Foram incluídos tumores das vias biliares, bexiga, colo do útero, endométrio, ovário, pâncreas ou outros, e excluídos cancro da mama, gástrico, colorectal e pulmão não pequenas células. O *endpoint* primário foi a resposta global (ORR) avaliada pelo investigador; os secundários incluíram duração de resposta, controlo da doença, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global e segurança. Esta é uma análise interina.

Foram incluídos 267 doentes, com uma mediana de 2 linhas prévias, em que 40% dos doentes tinham feito ≥ 3 linhas e houve 13% dos doentes tratados previamente com terapêutica anti-HER2. Foram incluídos cerca de 40 doentes em cada coorte, excepto no do pâncreas, onde foram incluídos 25 doentes (o recrutamento neste coorte foi suspenso por ausência de eficácia). Houve 125 doentes com marcação IHQ 2+ e 75 doentes com marcação IHQ 3+. A resposta global foi 37.1% (61.3% nos doentes com IHQ 3+) e a mediana de duração de resposta foi 11.8 meses (22.1 meses nos doentes com IHQ 3+). Houve 58.4% dos doentes com efeitos adversos \geq G3 e 11.6% descontinuaram terapêutica devido a efeitos adversos (AEs). A pneumonite ocorreu em 18 doentes (6.7% [G1, n=6; G2, n=11; G5, n=1]). Houve duas mortes (por neutropenia febril com sépsis e pneumonia).

Este foi o primeiro estudo agnóstico de tumor, em que o T-DXd foi avaliado em vários tumores sólidos com sobreexpressão do HER2. Houve uma resposta global significativa, com benefício clínico duradouro (principalmente nos IHQ 3+), com um perfil de segurança controlado, em doentes já previamente tratados. Os resultados de PFS e OS serão analisados num *follow-up* adicional. Estes resultados interinos demonstram que o T-DXd poderá vir a ser uma nova arma terapêutica para doentes com tumores sólidos com sobreexpressão do HER2.

“Detection of peritoneal metastases during cytoreductive surgery using pegsitacianine, a pH sensitive imaging agent: Final results from a phase 2 study.”⁴

A extensão da cirurgia citorrredutora peritoneal é um fator prognóstico determinante, com impacto na sobrevivência global.

O Pegsitacianine é um marcador fluorescente desenvolvido para permitir a identificação intra-operatória de doença residual peritoneal e assim melhorar a eficiência desta cirurgia.

O NCT04950166 foi um ensaio de fase 2, não randomizado, *open-label*, multicêntrico, em que o Pegsitacianine foi administrado *ev* (1 mg/kg), 24-72h antes da cirurgia. No final da cirurgia a cavidade peritoneal foi avaliada para a presença de marcador fluorescente. Uma vez identificado e se fosse detetada doença residual, podia ser feita nova intervenção para completar a cirurgia citorrredutora ou feita uma reclassificação da doença residual (*peritoneal carcinomatosis index*).

Os eventos clinicamente significativos foram considerados, a reexcisão ou reclassificação da doença residual, após a deteção desta com o Pegsitacianine. O objetivo principal do ensaio foi avaliar a frequência destes eventos clinicamente significativos.

Um total de 40 doentes foram incluídos e avaliados para análise. Houve 20 (50%) que tiveram evidência de doença residual confirmada por análise histológica, identificada a partir da marcação por Pegsitacianine. Houve 12.5% falsos positivos (com marcação, mas cuja análise histológica não revelou tumor). Foram incluídos 6 tipos diferentes de tumores (apêndice, colorectal, endométrio, mesotelioma, ovário e pâncreas).

Em termos de segurança, não houve eventos adversos graves. Houve reações infusionais em 26% dos doentes, mas transitórias e não graves.

Concluindo, o Pegsitacianine é bem tolerado e facilita a identificação de doença residual oculta após cirurgia citorrredutora, levando a melhoria da excisão completa da doença peritoneal e assim dos *outcomes* da doença. Pelos resultados deste ensaio, o Pegsitacianine recebeu *Breakthrough Therapy Designation* pela FDA.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

- Gandara DR, Agarwal N, Gupta S, Klempner SJ, Andrews MC, Mahipal A, et al. Tumor mutational burden (TMB) measurement from an FDA-approved assay and real-world overall survival (rwOS) on single-agent immune checkpoint inhibitors (ICI) in over 8,000 patients across 24 cancer types. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 2503. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2503
- Othus M, Patel SP, Chae YK, Dietrich E, Streicher H, Sharon E, Kurzrock R. Evaluation of change in RECIST tumor size and survival in patients with rare cancers treated with checkpoint inhibitor therapy (SWOG S1609). *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 2504. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2504
- Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee SN, Martin AG, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 (DP-02) interim results. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 17: LBA3000. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3000
- Wagner P, Levine EA, Kim A, Shen P, Fleming ND, Westin SN, et al. Detection of peritoneal metastases during cytoreductive surgery using pegsitacianine, a pH sensitive imaging agent: Final results from a phase2 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 3003. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3003

Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2023



Autores:

Filipe Coutinho¹, Matilde Salgado², Teresa Carvalho³

Afiliação:

1. Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar do Médio Ave
2. Serviço de Oncologia Médica, Unidade Local de Saúde de Matosinhos
3. Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil

Autor para correspondência:

Filipe Coutinho
Largo Domingos Moreira
4780-371 Santo Tirso, Portugal
filipeferreiracoutinho@gmail.com

Recebido/Received: 2023-10-05

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Sobrevivência e muito mais

Best of ASCO 2023

O mundo da oncologia está constantemente em evolução, impulsionado por investigações inovadoras e resultados que procuram melhorar a qualidade de vida dos doentes. O evento “Best of ASCO 2023,” organizado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia, reuniu quatro resumos de estudos que oferecem uma visão profunda e multifacetada das abordagens atuais para o tratamento e suporte a doentes com cancro. Num esforço para ir além da simples sobrevivência, esses estudos concentraram-se em aspetos fundamentais dos cuidados oncológicos, como a qualidade de vida, a gestão dos sintomas, o apoio aos cuidadores e a saúde geral dos doentes. Neste artigo, mergulharemos em cada um desses estudos, destacando os seus principais resultados e refletindo sobre suas limitações e oportunidades para a melhoria.

Esta análise crítica desses estudos visa fornecer uma visão abrangente dos avanços e das áreas que necessitam de melhoria nos cuidados oncológicos. Enquanto se enaltecem as conquistas alcançadas, também se reconhece a necessidade contínua de estudo e inovação para melhor corresponder às necessidades dos doentes com cancro e dos seus cuidadores.

“A multicenter randomized controlled trial (RCT) for the effectiveness of Comprehensive Geriatric Assessment (AGG) with extensive patient coaching on quality of life (QoL) in older patients with solid tumors receiving systemic therapy: G-oncoCOACH study.”¹

Introdução

O estudo “G-oncoCOACH” caracteriza-se por uma investigação inovadora que busca melhorar a qualidade de vida (QoL) de adultos mais velhos com tumores sólidos submetidos a terapêutica sistémica. Realizado em múltiplos centros, este ensaio clínico randomizado e controlado (RCT) representa um avanço significativo no campo da oncologia geriátrica.

A avaliação geriátrica global (AGG) é internacionalmente recomendada na abordagem dos adultos mais velhos com cancro. No entanto, há uma carência de ensaios clínicos que avaliem o impacto da AGG na qualidade de vida dos doentes. O objetivo principal do estudo “G-oncoCOACH” era avaliar a eficácia da AGG, coordenada por uma equipa geriátrica, combinada com orientação intensiva do paciente na melhoria da QoL de adultos mais velhos com tumores sólidos que estão sob terapêutica sistémica.

Metodologia

Este estudo multicêntrico foi realizado em dois hospitais académicos na Bélgica e seguiu uma metodologia rigorosa. Os critérios de elegibilidade incluíam doentes com idade superior ou igual a 70 anos, com tumores sólidos, submetidos a terapêutica sistémica com intenção curativa ou não curativa (primeira ou segunda linha) e uma expectativa de vida estimada pelo médico de mais de 6 meses. Os doentes do grupo de intervenção (IG) receberam a AGG coordenada pela equipa geriátrica, em colaboração com a equipa de oncologia. Isso promoveu uma abordagem multidisciplinar e incluiu orientação intensiva do paciente para aumentar a adesão. A intervenção visou empoderar os doentes, melhorar a autoeficácia e apoiar a autogestão de problemas relacionados com a idade. Incluiu sessões individuais de aconselhamento no início da terapêutica sistémica, discussão dos resultados da AGG e determinação das prioridades do paciente, seguidas por sessões individuais organizadas em 2, 4, 5, 8 e 10 meses.

Resultados

Durante o período de outubro de 2019 a setembro de 2021, 212 participantes foram incluídos no estudo, com 107 no grupo de controlo (CG) e 105 no grupo de intervenção (IG). A idade média dos participantes foi de 76,8 anos, com 52,4% sendo mulheres. Os tipos mais comuns de tumores foram do trato digestivo, tórax e urogenital. A terapêutica do cancro foi predominantemente iniciada com intenção não curativa. Após 6 meses, a diferença entre CG e IG na mudança da QoL em relação ao início do tratamento foi de 12,8 pontos a favor do IG. Essa diferença foi composta por uma melhoria de 4,5 pontos em relação ao início do tratamento no IG e uma queda de 8,2 pontos no CG.

Discussão

O estudo apresenta diversas qualidades que o tornam uma contribuição valiosa para o campo da oncologia geriátrica. Primeiramente, a metodologia sólida, baseada num ensaio clínico randomizado, controlado e multicêntrico, confere elevada validade aos resultados obtidos. A inclusão de uma amostra representativa de adultos mais velhos com diferentes tipos de tumores sólidos reflete a diversidade encontrada na prática clínica, aumentando a aplicabilidade dos achados. Outro ponto forte do estudo é o seu foco na qualidade de vida dos adultos mais velhos, um aspeto muitas vezes subestimado. Destaca a importância do bem-estar do paciente como um objetivo central do tratamento. Além disso, a abordagem multidisciplinar adotada no estudo, com a Avaliação Geriátrica Global coordenada por uma equipa geriátrica e a orientação intensiva do paciente, reconhece a complexidade das necessidades dos adultos mais velhos com cancro, proporcionando uma intervenção mais generalista.

No entanto, o estudo também apresenta algumas limitações que podem ser consideradas oportunidades de melhoria. Uma

delas é a avaliação dos resultados apenas até 6 meses após o início do tratamento. Seria valioso alargar o acompanhamento para avaliar a sustentabilidade dos benefícios a longo prazo, fornecendo uma visão mais completa dos efeitos da intervenção. Além disso, o estudo não forneceu informações sobre os custos associados à implementação da intervenção multidisciplinar. Considerar a análise de custo-efetividade permitiria ajudar a determinar a viabilidade financeira da abordagem no contexto dos tratamentos oncológicos.

Conclusões

O estudo “G-oncoCOACH” fornece evidências robustas de que a AGG coordenada por uma equipa geriátrica, combinada com orientação intensiva do paciente, melhora a QoL de adultos mais velhos com cancro em comparação com a AGG coordenada isoladamente por uma equipa de oncologia. Esses resultados são de grande relevância, pois destacam a importância de abordagens multidisciplinares para melhorar o tratamento dos doentes mais velhos com cancro. No entanto, é necessária a realização de mais estudos que avaliem a sustentabilidade dos benefícios a longo prazo e que explorem outras dimensões da qualidade de vida dos doentes. Este estudo é um passo importante em direção a um tratamento mais global e centrado no paciente para a população idosa com cancro.

“Reduced symptom burden after implementation of an electronic symptom management program.”²

O estudo apresentado conduzido por Jessica Bian destaca-se pela sua abordagem inovadora, uma vez que, investigou os benefícios de um programa eletrónico de gestão de sintomas em doentes submetidos a tratamento sistémico para o cancro, assim como, as suas limitações.

Introdução

O estudo foi realizado no âmbito do consórcio SIMPRO, que implementou um programa eletrónico de gestão de sintomas como parte do seguimento clínico de rotina para doentes que recebem tratamento sistémico para o cancro. O objetivo principal era avaliar o impacto deste programa, intitulado de programa eletrónico de gestão de sintomas (eSyM), na qualidade de vida dos doentes, especificamente nos sintomas de depressão, ansiedade, fadiga e impacto da dor.

Metodologia

Para avaliar o impacto do programa eSyM, foram realizadas investigações antes e após a implementação do programa em doentes de oncologia médica e doentes cirúrgicos com can-

cor de origem gastrointestinal, pulmonar e ginecológico. Na base das investigações estavam perguntas sobre a carga sintomática, literacia em saúde e autoeficácia. As respostas foram avaliadas e traduzidas em scores padronizados para depressão, ansiedade, fadiga e interferência na dor.

Resultados

Um total de 498 doentes de oncologia médica antes da implementação do programa e 518 após a implementação, bem como 566 doentes cirúrgicos antes da implementação e 507 após a implementação, participaram do estudo. O subgrupo de oncologia médica relatou scores significativamente mais baixos na depressão, ansiedade, fadiga e interferência na dor após a implementação do programa eSyM em comparação com o grupo que não utilizou o programa. Os doentes cirúrgicos também obtiveram scores mais baixos para depressão, ansiedade e fadiga após a implementação do programa, embora a redução na interferência da dor não tenha sido estatisticamente significativa. A regressão multivariada efetuada confirmou diferenças estatisticamente significativas em quase todas as variáveis observadas originalmente, exceto para a ansiedade nos doentes de Oncologia Médica.

Discussão

O estudo apresenta diversas qualidades notáveis. Destaca-se pela sua abordagem inovadora ao utilizar um programa eletrónico de gestão de sintomas, conhecido como eSyM, como parte integrante da prática clínica de rotina dirigida a doentes com cancro. Esta abordagem reflete a busca por soluções mais acessíveis e eficazes na monitorização e tratamento dos sintomas associados com o cancro. Outro ponto forte é a inclusão de uma amostra significativa de doentes, tanto da oncologia médica como da cirurgia, abrangendo diferentes especialidades médicas e tipos de cancro. Isso amplia a aplicabilidade dos resultados, tornando-os relevantes para uma variedade de contextos clínicos. Além disso, o estudo adotou uma metodologia rigorosa, com a obtenção de dados antes e depois da implementação do programa eSyM. Isto permite uma análise comparativa sólida dos resultados, demonstrando claramente o impacto positivo da intervenção.

Não obstante os seus pontos fortes, o estudo também apresenta limitações que merecem consideração. Uma das limitações é a não significância estatística na redução da interferência da dor em doentes cirúrgicos após a implementação do programa. Isso indica que talvez seja necessário ajustar a abordagem para melhor atender às suas necessidades específicas. Além disso, o estudo não avaliou o impacto a longo prazo do programa eSyM. Uma análise mais prolongada poderia fornecer informações valiosas sobre a sustentabilidade dos benefícios e a possibilidade de melhorias contínuas. Por fim, seria interessante explorar os custos associados à implementação do programa eSyM, considerando uma análise de custo-efetividade. Isso ajudaria a de-

terminar se a implementação do programa é financeiramente viável em diferentes contextos de cuidados de saúde.

Conclusões

A implementação do programa eSyM na prática clínica resultou em uma redução significativa nos sintomas de depressão, ansiedade, fadiga e interferência na dor em doentes com cancro. Esses resultados são extremamente encorajadores pois indicam que a gestão eletrónica de sintomas pode melhorar significativamente a qualidade de vida nesta população.

“Telehealth-based psychological intervention for caregivers of patients with primary malignant brain tumors: A randomized controlled trial.”³

Este estudo focou-se nos desafios enfrentados pelos cuidadores de doentes com tumores cerebrais malignos primários (TCMP).

Introdução

Cuidar de um doente com um TCMP é uma tarefa emocionalmente desafiante devido à natureza progressiva e neurológica da doença. Este estudo foi projetado para avaliar a eficácia de uma intervenção psicológica baseada em telemedicina, chamada NeuroCARE, destinada a aliviar a ansiedade dos cuidadores destes doentes. O objetivo principal era avaliar se a NeuroCARE poderia reduzir significativamente os sintomas de ansiedade nos cuidadores.

Metodologia

O estudo envolveu um ensaio clínico randomizado em que os cuidadores elegíveis encontravam-se nos seis meses iniciais após diagnóstico de TCMP do paciente e manifestavam sintomas clinicamente significativos de ansiedade. Os participantes foram randomizados para receber a intervenção NeuroCARE ou os cuidados *standard*. O NeuroCARE consistia em seis sessões individuais de telemedicina com um profissional de saúde mental, abordando tópicos como a gestão da preocupação, técnicas de comunicação assertiva, otimização do suporte social e promoção do relaxamento e sono saudável. Os participantes responderam a questionários antes do início da intervenção, imediatamente após a intervenção e um mês após a intervenção.

Resultados

Um total de 120 cuidadores (60 em cada grupo) participaram no estudo, com a maioria a cuidar de cônjuges ou companhei-

ros de longa data. Os resultados mostraram que os cuidadores que receberam a intervenção NeuroCARE relataram significativamente menos sintomas de ansiedade, comparado com os do grupo submetidos aos cuidados habituais. Além disso, o grupo NeuroCARE apresentou menor pontuação de sintomas de depressão e maior autoeficácia e estratégias de *coping*. No entanto, não houve diferenças significativas nos níveis de sobrecarga do cuidador, sintomas de Perturbação de Stress Pós-Traumático (PSPT) ou qualidade de vida entre os grupos.

Discussão

Este estudo apresenta várias qualidades significativas que merecem destaque. Primeiramente, sua abordagem inovadora ao utilizar a telemedicina para fornecer intervenção psicológica aos cuidadores é um grande ponto forte. Reconhecer as necessidades específicas desses cuidadores e oferecer suporte à distância demonstra uma adaptação eficaz à crescente demanda por serviços de saúde mental. Outro ponto forte é a metodologia robusta adotada, que incluiu um ensaio clínico randomizado, que eleva a confiabilidade dos resultados e permite conclusões mais sólidas sobre a eficácia da intervenção NeuroCARE. Além disso, o estudo reconheceu a importância de avaliar não apenas os sintomas de ansiedade, mas também os sintomas de depressão e outros aspetos do bem-estar emocional dos cuidadores permitindo uma avaliação mais global das suas necessidades.

Embora o estudo apresente contribuições significativas, também possui algumas limitações. O *endpoint* primário foi avaliado 11 semanas após a intervenção, implicando que efeitos a longo prazo da intervenção na sobrecarga do cuidador, nos sintomas de PSPT e qualidade de vida permanecem desconhecidos. Outra oportunidade de melhoria é avaliar o impacto da intervenção em diferentes subgrupos de cuidadores, levando em consideração fatores como a idade, o género e o relacionamento com o paciente. Isso poderia fornecer informações mais direcionadas sobre como adaptar a intervenção para atender às necessidades específicas de diferentes grupos.

Conclusões

O estudo demonstrou que a intervenção NeuroCARE foi eficaz na redução dos sintomas de ansiedade. Estes resultados são altamente promissores, pois indicam que a telemedicina pode ser uma ferramenta eficaz para apoiar o bem-estar emocional dos cuidadores desta população de doentes.

“Effect of a telephone-based weight loss intervention (WLI) on weight at 12-months in women with early breast cancer: Results from the Breast Cancer Weight Loss (BWEL) trial.”⁴

O estudo focou-se nas mulheres que foram diagnosticadas com cancro de mama em fases precoces, e procurou avaliar o impacto de intervenções por telefone na perda de peso.

Introdução

O cancro de mama é uma das principais preocupações de saúde para as mulheres em todo o mundo. Estudos anteriores mostraram que a perda de peso pode ter um impacto positivo nos resultados clínicos das doentes com cancro de mama. O objetivo deste estudo era avaliar o efeito de uma intervenção de perda de peso baseada em contactos telefónicos a mulheres com cancro de mama inicial.

Metodologia

O ensaio BWEL recrutou mulheres diagnosticadas com cancro de mama inicial, que estavam dentro dos 14 meses após o diagnóstico de cancro de mama de estadio 2-3, haviam concluído a quimioterapia e a radioterapia (se aplicável) e foram randomizadas para receber uma intervenção de perda de peso baseada em contactos telefónicos, ou cuidados habituais como grupo de controlo. A intervenção para a perda ponderal envolveu orientação telefónica sobre restrição calórica e aumento da atividade física. O peso e a altura das participantes foram avaliados no início do estudo e novamente após 12 meses.

Resultados

O estudo incluiu um total de 3181 mulheres, entre agosto de 2016 e fevereiro de 2021, com uma média de idades de 53,4 anos e um índice de massa corporal médio de 34,5 kg/m². Mais de metade (57%) estavam na pós-menopausa e a maioria (80,3%) era de raça caucasiana.

Os resultados indicaram que a intervenção baseada em contactos telefónicos levou a uma diminuição significativa no peso corporal das participantes em comparação com o grupo de controlo. As mulheres pertencentes ao grupo de intervenção perderam, em média, 4,8% do peso corporal inicial após 12 meses, enquanto as do controlo exibiram um ganho médio de peso de 0,8%. Essa diferença foi estatisticamente significativa.

Além disso, os resultados mostraram que a intervenção para a perda de peso foi eficaz em mulheres de diferentes grupos demográficos e com diferentes características tumorais. Isso sugere que a intervenção pode ser benéfica para uma ampla variedade de doentes com cancro de mama.

Discussão

O ensaio BWEL apresenta uma série de pontos fortes que merecem destaque. Em primeiro lugar, a investigação aborda uma questão de saúde fundamental para as mulheres em todo o mundo, o cancro de mama. O foco na perda de peso como uma intervenção potencialmente benéfica é uma abordagem inovadora e relevante, dada a elevada incidência dessa doença.

A inclusão de uma grande amostra de mulheres com cancro de mama inicial fortalece a validade dos resultados, possibilitando a sua generalização para uma população mais alargada de doentes. Além disso, o estudo utiliza um método robusto, o ensaio clínico randomizado, que é considerado um padrão ouro na pesquisa clínica. Isso garante maior robustez na validade dos resultados.

A intervenção baseada em contactos telefónicos é uma estratégia prática que pode ser facilmente implementada na prática clínica. Isso significa que os benefícios potenciais dessa abordagem podem ser aplicados de forma eficaz no seguimento das doentes com cancro de mama.

No entanto, existem algumas limitações no estudo apresentado que merecem consideração. Uma delas é a concentração exclusiva na perda de peso como *outcome* avaliado. Embora a perda de peso seja relevante, o estudo poderia ter sido mais favorecido ao avaliar outros resultados em saúde, como a qualidade de vida, a *performance* física e o bem-estar psicológico das doentes. Isso proporcionaria uma representação mais completa dos efeitos da intervenção.

Além disso, seria benéfico realizar análises de longo prazo para determinar a sustentabilidade dos efeitos da intervenção. Isso ajudaria a entender se a perda de peso alcançada é duradoura e se os benefícios se mantêm ao longo dos anos.

Outra oportunidade de melhoria está na inclusão de um grupo de controle mais rigoroso. Embora o estudo tenha um grupo de controle, considerar a inclusão de um grupo placebo ou com cuidados habituais mais rigorosos poderia fornecer uma comparação mais sólida dos efeitos da intervenção.

Conclusões

O estudo apresentado fornece evidências de que uma intervenção baseada em contactos telefónicos pode ser eficaz na promoção da perda de peso em mulheres com cancro de mama em estadio precoce. Essa descoberta é relevante, pois a perda de peso pode ter impactos positivos na saúde e no prognóstico destas doentes.

Reflexão final

Este artigo apresenta uma análise crítica de quatro resumos apresentados no *Best of ASCO 2023* na categoria *Survivorship*, organizado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia. Cada resumo abordou questões cruciais relacionadas ao tratamento e seguimento de doentes com cancro.

O primeiro estudo, o “G-oncoCOACH,” destacou a importância da Avaliação Geriátrica Global (AGG) com orientação intensiva do paciente na melhoria da qualidade de vida de idosos com tumores sólidos em tratamento sistémico. Este estudo demonstrou um avanço significativo na coordenação da equipa médica e no envolvimento do paciente, mas necessita de análises de resultados a longo prazo para uma avaliação mais completa.

O segundo estudo, que implementou um programa eletrónico de monitorização de sintomas, mostrou uma redução substancial na carga de sintomas em doentes que receberam tratamento sistémico para cancro. Esta abordagem inovadora através da telemedicina oferece uma melhoria tangível na sua qualidade de vida, mas os benefícios a longo prazo precisam ser avaliados com mais atenção.

O terceiro estudo focou-se nos cuidadores de doentes com tumores cerebrais malignos primários, revelando que uma intervenção telefónica específica para essa população resultou numa redução significativa dos sintomas de ansiedade e depressão. Esta pesquisa enfatiza a importância de apoiar os cuidadores e suas necessidades emocionais únicas.

Por fim, o quarto estudo explorou a perda de peso nas mulheres com cancro de mama inicial por meio de uma intervenção telefónica. Os resultados demonstraram uma perda de peso significativa, ressaltando a relevância dessa intervenção para melhorar a saúde.

Em resumo, estes estudos oferecem *insights* valiosos para a prática clínica em Oncologia Médica. Eles demonstram a importância de abordagens inovadoras, como a telemedicina, na melhoria da qualidade de vida dos doentes e cuidadores. No entanto, é fundamental continuar a investigação para entender os benefícios a longo prazo e a sustentabilidade das intervenções. Estes estudos destacam o compromisso contínuo da comunidade médica em aprimorar o tratamento e o suporte dos doentes com cancro e dos seus cuidadores.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

Referências

1. Kenis C, Peeters L, Laethem L, De Cock J, Degol L, Compté N, et al. A multicenter randomized controlled trial (RCT) for the effectiveness of comprehensive geriatric assessment (CGA) with extensive patient coaching on quality of life (QoL) in older patients with solid tumors receiving systemic therapy: G-oncoCOACH study. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16:12000. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.12000
2. Bian JJ, Ahrens P, Tramontano A, Cronin C, Wong SL, Osarogiagbon RU, et al. Reduced symptom burden after implementation of an electronic symptom management program. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 12006. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.12006
3. Forst DA, Podgurski AF, Strander SM, Datta S, Pintro K, Horick NK,

et al. Telehealth-based psychological intervention for caregivers of patients with primary malignant brain tumors: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 12008. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.12008

⁴. Ligibel JA, Ballman KV, McCall LM, Goodwin PJ, Weiss A, Delahanty

L, et al. Effect of a telephone-based weight loss intervention (WLI) on weight at 12-months in women with early breast cancer: Results from the Breast Cancer Weight Loss (BWEL) trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41 Suppl 16: 12001. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.12001

Artigo de
revisão
integrativa

Terapia Fotodinâmica Ativada por Raios X por Intermédio de Nanopartículas Cintiladoras: Revisão Integrativa

X-Ray-Activated Photodynamic Therapy Through Scintillating Nanoparticles: Integrative Review

Autores:

© Cristian Lovatto¹, © Tobias Soares Gomes², © Solange Binotto Fagan³

Afiliação:

1. Física Médica, Universidade Franciscana, Santa Maria, RS, Brasil
2. Mestrado Profissional em Proteção Radiológica, Instituto Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil
3. Programa de Pós-Graduação em Nanociências, Universidade Franciscana, Santa Maria, RS, Brasil

ORCID:

Cristian Lovatto - 0000-0002-0157-583X
Tobias Soares Gomes - 0000-0002-7635-8880
Solange Binotto Fagan - 0000-0001-7878-1212

Autor para correspondência:

Solange Binotto Fagan
Universidade Franciscana, Rua dos Andradas,
1614, Centro, Santa Maria, RS, Brasil
Cep: 97010-032.
Telefone: +55 (55) 3.220-1200 - ramal 1212.
E-mail: sfagan@ufn.edu.br ou solange.fagan@gmail.com

Recebido/Received: 2023-09-11

Aceite/Accepted: 2023-10-24

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Resumo

A Terapia Fotodinâmica (PDT) constitui uma modalidade terapêutica de grande importância, com elevado potencial de seletividade celular no tratamento de tumores superficiais. No entanto, a PDT depara-se com uma limitação na sua aplicação em tecidos celulares mais profundos, uma vez que utiliza a luz visível como fonte de ativação, que é incapaz de penetrar em profundidades superiores a 10 mm. Com a ajuda de nanopartículas cintiladoras, enquanto agentes transdutores, os raios X podem funcionar como uma fonte ideal de energia para a PDT, alcançando maior profundidade nos tecidos biológicos. A presente investigação consiste numa revisão do estado da arte de uma abordagem inovadora para a PDT, que permitirá o seu uso terapêutico em tumores profundos, denominada PDT Ativada por Raios X (X-PDT). A PDT requer a administração de uma substância fotossensibilizadora, que é ativada por luz com comprimento de onda correspondente ao seu espectro de absorção. Com a nova abordagem, nanopartículas conjugadas podem converter a energia absorvida de raios X, que são mais penetrantes, em luminescência, atuando como uma fonte de luz a qualquer profundidade tecidual. Estas nanopartículas podem ainda ter diversas aplicações terapêuticas, atuando não apenas na terapêutica, mas também como agentes de contraste em imagens radiológicas de tomografia computadorizada e ressonância magnética, além de permitirem a sua integração com a radioterapia no tratamento do cancro. A X-PDT surge como um aprimoramento da terapia convencional, significando um avanço promissor no tratamento do cancro profundo, com o potencial de se mostrar uma terapêutica eficaz, com baixa dosagem de radiação e possivelmente menores efeitos secundários aos tecidos saudáveis.

Palavras-chave: Inovação terapêutica, Terapia fotodinâmica; Nanopartícula cintiladora; Raios X; Teranóstica.

Abstract

Photodynamic Therapy (PDT) constitutes a therapeutic modality of great importance, with a high potential for cellular selectivity in treating superficial tumors. However, PDT encounters a limitation in its application to deeper cellular tissues, as it employs visible light as an activation source, which is unable to penetrate depths greater than 10 mm. With the aid of scintillating nanoparticles as transducer agents, X-rays can function as an ideal energy source for PDT, reaching greater depths within biological tissues. The current research consists of a state-of-the-art review of an innovative approach to PDT, which will allow its therapeutic

use in deep tumors, called X-Ray-Activated PDT (X-PDT). PDT necessitates the administration of a photosensitizing substance, which is activated by light with a wavelength corresponding to its absorption spectrum. With the new approach, conjugated nanoparticles can convert absorbed energy from X-rays, which are more penetrating, into luminescence, serving as a light source at any tissue depth. These nanoparticles can also have various theranostic applications, acting not only in therapy but also as contrast agents in radiological images from computed tomography and magnetic resonance, in addition to enabling integration with radiotherapy for cancer treatment. The X-PDT emerges as an enhancement of conventional therapy, signifying a promising breakthrough in the treatment of deep cancer, with the potential to prove an effective treatment, with low radiation dosage and possibly fewer side effects on healthy tissues.

Keywords: Therapeutic innovation; Photodynamic therapy; Scintillating nanoparticle; X-ray; Theranostics.

Introdução

O cancro é uma das causas de morte mais dominantes a nível mundial e, de acordo com as estimativas de incidência e mortalidade do relatório *Globocan 2020* da IARC, agência intergovernamental especializada em investigação do cancro da Organização Mundial da Saúde, em 2020 ocorreram cerca de 19,3 milhões de novos casos de cancro no mundo e 10 milhões de mortes.¹ Neste cenário, o apoio à investigação, tanto para o desenvolvimento de novos tratamentos, como para o aprimoramento das terapias oncológicas vigentes no combate ao cancro, é fundamental.²

A terapia fotodinâmica (PDT, do inglês *photodynamic therapy*), considerada uma importante modalidade terapêutica em diversas áreas médicas, em especial no combate ao cancro, vem demonstrando excelentes resultados no tratamento de tumores malignos em combinação com imunoterapia.³ A PDT é um tipo de tratamento pouco invasivo que se caracteriza pelo seu elevado potencial de seletividade celular, apresentando efeitos secundários reduzidos quando usada como terapia adjuvante no tratamento do cancro.⁴

Este tipo de tratamento requer a administração de uma substância fotossensibilizadora, que é ativada por fótons de luz com comprimento de onda correspondente ao seu espectro de absorção. A partir disso, este agente farmacológico passa por transições eletrónicas, dando início a uma série de reações fotoquímicas que levam à geração de espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) no ambiente tumoral, como o oxigénio singlete (1O_2) e outras espécies radiculares. Estas espécies são prejudiciais às células cancerígenas, podendo levá-las à morte por necrose, apoptose ou autofagia.^{2,5,6}

No entanto, as fontes excitatórias para a sua ativação, como radiação ultravioleta (UV) e luz visível, não penetram com grande profundidade nos tecidos biológicos, devido ao espa-

lhamento e à absorção da luz nos tecidos. Em vista disso, a PDT acaba por ter aplicabilidade somente em lesões localizadas até 10 mm abaixo da pele.^{2,4}

Nesse sentido, a solução pode ser encontrada em pequenos transdutores, nanopartículas cintiladoras (ScNPs, do inglês *scintillating nanoparticles*) capazes de converter a energia absorvida de raios X em luminescência. Os raios X são mais penetrantes que os fótons de luz, podendo atravessar o tecido biológico e atingir regiões mais profundas. Dessa forma, os nanocintiladores podem atuar como uma fonte de luz em qualquer profundidade tecidual e ativar os fotossensibilizadores em regiões mais internas do corpo.²

No contexto apresentado, este trabalho é o resultado de um estudo de revisão com o propósito de compilar os avanços acerca da PDT ativada por raios X (X-PDT, do inglês *X-ray activated photodynamic therapy*) por intermédio de ScNPs. Essa nova terapia surge para transpor a limitação de penetração da luz visível, característica da PDT convencional, alcançando assim tecidos celulares mais internos e viabilizando o seu uso terapêutico em tumores profundos.

Metodologia

Esta investigação trata-se de uma revisão integrativa de periódicos que abrangiu estudos originais sobre a X-PDT, realizando-se um levantamento do estado da arte sobre o tema de investigação na base de dados de resumos e citações da Scopus. As palavras-chave utilizadas foram os termos em inglês: *X-ray*, *photodynamic*, *photosensitiz** e *scintillat**. O gráfico a seguir (**Fig. 1**) relaciona o número de publicações indexadas na base de dados com o ano de publicação, onde é possível visualizar uma tendência crescente sobre o tema de investigação.

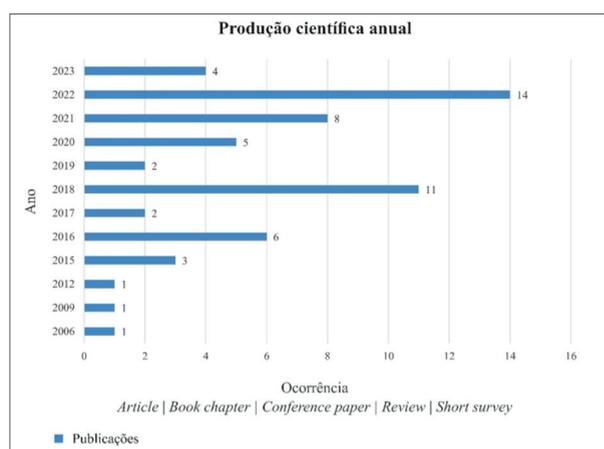


Figura 1. Gráfico da produção científica gerado a partir de dados da biblioteca *bibliometrix*⁷.

Fonte: Elaboração própria (2023).

O estudo retornou os registos da produção científica no período de 01/01/2006 até 01/08/2023, totalizando 58 publicações,

sendo que 30 destas atenderam aos critérios de elegibilidade, conforme apresentado no diagrama da **Fig. 2**.

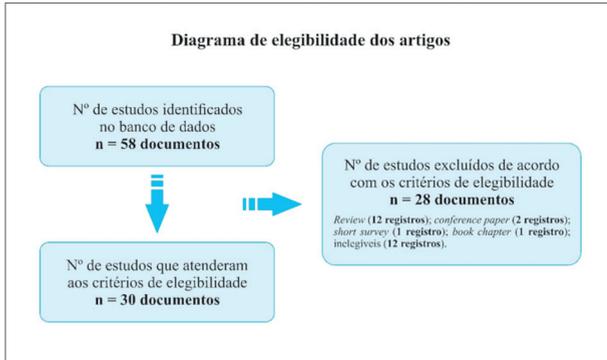


Figura 2. Avaliação dos documentos de acordo com os critérios de elegibilidade.

Fonte: Elaboração própria (2023).

A elaboração da pergunta de investigação, que norteou esta revisão integrativa, fundamentou-se em estudos que exploraram a aplicação dos raios X como fonte de energia para a PDT, levantando a seguinte questão: “Quais os avanços experimentais na utilização de ScNPs na X-PDT, com o propósito de alcançar maior penetrabilidade no tecido biológico em tratamentos de tumores profundos?”

Resultados e Discussão

Na X-PDT, tal como na terapia convencional, os fotossensibilizadores passam por diversos estados excitados que culminam na produção de ROS.⁸ Um esquema dos estados energéticos da X-PDT pode ser acompanhado no diagrama de *Jablonski* apresentado na **Fig. 3**.

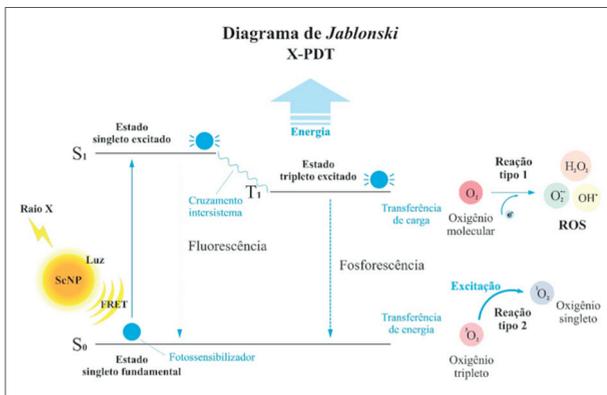


Figura 3. Diagrama de *Jablonski* dos estados energéticos da X-PDT.

Fonte: Elaboração própria (2023).

Conforme demonstrado no diagrama, os raios X excitam as ScNPs que emitem luz com comprimento de onda correspon-

dente ao espectro de absorção principal do fotossensibilizador. Essa energia é transferida ao fotossensibilizador por meio do processo de transferência de energia por ressonância de Förster (FRET, do inglês *Förster resonance energy transfer*).⁸ O mecanismo de Förster consiste na transferência não radiativa de energia, com a sobreposição dos espectros de emissão do dador excitado e de absorção do recetor. Esta transferência ressonante leva o fotossensibilizador do estado singlete fundamental S_0 para o estado singlete excitado S_1 , que é mais energético.⁹

Uma vez no estado S_1 , o fotossensibilizador pode regressar ao estado S_0 por duas vias distintas: emissão de fluorescência por meio de decaimento radioativo ou dissipação de energia na forma de calor, num processo vibracional não radioativo. Contudo, esse ainda pode realizar um cruzamento intersistema do estado S_1 para o estado tripleto excitado T_1 , de menor energia, ocorrendo uma inversão do *spin* do elétron.⁶

Este estágio excitado possui um tempo de vida mais prolongado, o que lhe confere tempo suficiente para realizar as reações químicas necessárias, que não seriam possíveis no estado singlete excitado. Deste modo, o fotossensibilizador regressa gradualmente ao estado fundamental S_0 , emitindo fosforescência ou calor por conversão interna e, durante o decorrer desse processo, interage com as moléculas do ambiente por meio de reações dos tipos 1 e 2, de grande interesse para a PDT.⁵

Na reação de tipo 1, o fotossensibilizador transfere carga elétrica para o oxigênio molecular (O_2), o que leva à formação de ROS como o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), o anião superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o radical hidroxilo (OH^{\cdot}). Já na reação de tipo 2, ocorre uma transferência de energia para o oxigênio tripleto (3O_2) do meio, levando à geração de 1O_2 .⁶

Um dos desafios no desenvolvimento da X-PDT reside na produção de nanocintiladores que sejam biologicamente estáveis perante as condições fisiológicas. Bekah *et al.*¹⁰ (2016) apresentaram uma solução para esta questão com a síntese de nanopartículas de trifluoreto de lantânio (LaF_3) dopadas com cério (Ce^{3+}) e térbio (Tb^{3+}).

Essas nanopartículas foram superficialmente modificadas com alendronato, permitindo a conjugação estável do polímero polietilenoglicol (PEG) e dos fotossensibilizadores clorina-e6 (Ce6) e rosa bengala (RB). Biomoléculas como peptídeos, por exemplo, podem ser conjugadas às nanopartículas para melhorar o direcionamento, tal como moléculas fluorescentes para a geração de imagens.¹⁰ A funcionalização superficial com ligantes de direcionamento, como anticorpos, peptídeos e oligonucleótidos, é um método estratégico para melhorar a precisão na entrega de nanopartículas em células alvo.¹¹

Micheletto, Guidelli e Costa-Filho¹² (2021) propuseram a conjugação de proteínas fototóxicas geneticamente codificadas, *KillerOrange* (KO), *KillerRed* (KR) e *enhanced Green Fluorescent Protein* (eGFP), com nanopartículas luminescentes de $LaF_3:Tb^{3+}$ para a X-PDT. O uso destas proteínas apresenta vantagens em comparação com os fotossensibilizadores sintéticos, devido à sua expressão exclusiva no interior das células tumorais e acu-

mulação nas células-alvo, o que conduz a danos celulares mais precisos, com a geração de ROS.

Na **Tabela 1**, estão elencadas as formulações propostas para o desenvolvimento de nanopartículas destinadas à X-PDT, juntamente com as referências de indexação na base de dados.

As nanopartículas desenvolvidas para a X-PDT também podem ter aplicações teranósticas. Este conceito baseia-se na integração do diagnóstico por imagem e da terapêutica num único agente.^{4,17,23} Polozhentsev *et al.*³⁶ (2022) produziram nanopartículas para a X-PDT que também podem ser utilizadas como agentes de contraste para imagens de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Isto se deve ao elevado número atômico e às propriedades magnéticas do Gd³⁺, um dos elementos constituintes do seu nanocomposto de fluoreto de gadolínio dopado com térbio. Este nanocomposto foi revestido com polietilenoglicol e conjugado com o fotossensibilizador RB (GdF₃:Tb³⁺@RB/PEG), apresentando uma eficiente transferência de energia FRET.

Dinakaran *et al.*²³ (2020) desenvolveram nanopartículas teranósticas biocompatíveis para a X-PDT, capazes de potencializar a radioterapia em tumores profundos, para além de servirem como contraste em TC. Estas nanopartículas são compostas por nanoesferas biodegradáveis de PEG-PLGA como transportadoras para o nanocintilador LaF₃:Ce³⁺ e o fotossensibilizador PpIX, apresentando um tamanho aproximado de 100 nm e uma produção significativa de ¹O₂.

O tamanho das nanopartículas é ideal para a distribuição in vivo, pois após a inoculação e distribuição sistêmica pelo organismo, podem ser capturadas pelos grandes poros das vasculaturas tumorais, via efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR, do inglês *enhanced permeability and retention effect*), e acumularem-se nessa área vascularizada do tumor (**Fig. 4**).²³

A proliferação rápida e desordenada das células tumorais acaba por gerar uma compressão dos vasos linfáticos, podendo levar ao colapso de grande parte destes vasos, o que resulta num sistema linfático deficitário. Dessa forma, macromoléculas acabam

Tabela 1. Relação de nanopartículas, fotossensibilizadores e referências dos autores.

Referência	Nanopartícula	Fotossensibilizador
Tang <i>et al.</i> ¹³ (2015)	LaF ₃ :Tb	Rosa bengala (RB)
Bekah <i>et al.</i> ¹⁰ (2016)	LaF ₃ :(Ce ³⁺ , Tb ³⁺)/PEG	Clorina-e6 (Ce6) Rosa bengala (RB)
Popovich <i>et al.</i> ¹⁴ (2016)	CeF ₃ :Tb ³⁺ /SiO ₂	Protoporfirina IX (PpIX)
Bakhshizadeh <i>et al.</i> ¹⁵ (2017)	MIP-MAA@TiO ₂	Mitoxantrona (MX)
Chen <i>et al.</i> ¹⁶ (2017)	LaF ₃ :Tb	Meso-tetra (4-carboxifenil) porfirina (MTCP)
Dou <i>et al.</i> ¹⁷ (2018)	NSC@mSiO ₂ -SNO	Indocianina verde (ICG)
Hsu, Lin e Chang ⁴ (2018)	NaLuF ₄ :Gd(35%), Eu(15%)@NaLuF ₄ :Gd(40%)@NaLuF ₄ :Gd(35%), Tb(15%)	Rosa bengala (RB)
Popovich <i>et al.</i> ¹⁸ (2018)	LuAG:Pr ³⁺ @SiO ₂	Protoporfirina IX (PpIX)
Sengar <i>et al.</i> ¹⁹ (2018)	Y _{2,99} Pr _{0,01} Al ₃ O ₁₂ (YP) (YPMS@PpIX@FA)	Protoporfirina IX (PpIX)
Wang <i>et al.</i> ²⁰ (2018)	LiLuF ₄ :Ce@SiO ₂ @Ag ₃ PO ₄ @Pt(IV)	Ag ₃ PO ₄
Yefimova <i>et al.</i> ²¹ (2018)	CaCO ₃ @GdVO ₄ :Eu ³⁺	Azul de metileno (MB)
Procházková <i>et al.</i> ²² (2019)	ZnO:Ga@SiO ₂	Protoporfirina IX (PpIX)
Dinakaran <i>et al.</i> ²³ (2020)	LaF ₃ :Ce ³⁺ /(PEG-PLGA) <i>poly(ethylene glycol) methyl ether-block-poly(lactide-co-glycolide)</i>	Protoporfirina IX (PpIX)
Maiti <i>et al.</i> ²⁴ (2020)	POMo@CS/PEG	Rosa bengala (RB)
Orsi <i>et al.</i> ²⁵ (2020)	CeF ₃ /SiO ₂	ZnO
Park <i>et al.</i> ²⁶ (2020)	NaGdF ₄ :Tb,Ce@NaGdF ₄ com esporos <i>C. Novyi-NT</i>	Rosa bengala (RB)
Gadzhimagomedova <i>et al.</i> ²⁷ (2021)	BaGdF ₄ :Eu ³⁺ @SiO ₂	Azul de metileno (MB)
Maksimchuk <i>et al.</i> ²⁸ (2021)	LaF ₃ :Tb ³⁺	Rosa bengala (RB)
Micheletto, Guidelli e Costa-Filho ¹² (2021)	LaF ₃ :Tb ³⁺	<i>KillerOrange</i> (KO) <i>KillerRed</i> (KR) <i>Enhanced Green Fluorescent Protein</i> (eGFP)
Rafatian <i>et al.</i> ²⁹ (2021)	LaF ₃ :Tb ³⁺	Meso-tetra (4-carboxifenil) porfirina (MTCP), CuMTCP
Villa <i>et al.</i> ³⁰ (2021)	Mg ₃ Si ₂ O ₇ (OH) ₄	Eritrosina B (ErB) Rosa bengala (RB) Meso-tetra (4-sulfonatofenil) porfirina (H ₂ TPPS ⁺)
Zhao <i>et al.</i> ³ (2021)	NaYF ₄ :Gd,Tb@NaYF ₄ /Zr-MOF	Rosa bengala (RB)
Feng <i>et al.</i> ³¹ (2022)	NaErF ₄ :0.5%Tm@NaYF ₄ @NaGdF ₄ :15%Tb	Rosa bengala (RB)
Isikawa e Guidelli ³² (2022)	GdF ₃ :Eu	Azul de metileno (MB)
Jiang <i>et al.</i> ³³ (2022)	CsI(Na)@MgO	Ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)
Liu <i>et al.</i> ³⁴ (2022)	Lu ₃ Al ₅ O ₁₂ :Mn/Ca-Ce6@SiO ₂	Clorina-e6 (Ce6)
Maiti <i>et al.</i> ³⁵ (2022)	NaYF ₄ :Tb	Rosa bengala (RB)
Polozhentsev <i>et al.</i> ³⁶ (2022)	GdF ₃ :Tb ³⁺ /PEG	Rosa bengala (RB)
Wang <i>et al.</i> ³⁷ (2022)	9,9'-(6-iodophenoxy-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(9H-carbazole)	Clorina-e6 (Ce6)
Jiang <i>et al.</i> ³⁸ (2023)	SiO ₂ @Zn ₃ SiO ₄ :Mn ²⁺ , Yb ³⁺ , Li ⁺	Rosa bengala (RB)

Fonte: Elaboração própria (2023).

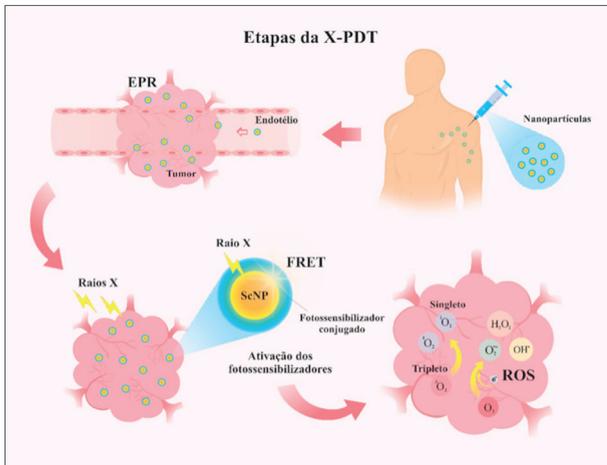


Figura 4. Etapas da X-PDT com ScNPs como estratégia de entrega de energia FRET.

Fonte: Elaboração própria (2023).

por ficar retidas no tumor por um período prolongado, o que conduz a concentrações mais elevadas no tumor do que noutros tecidos.³⁹ Uma vez acumuladas nas células tumorais, a região alvo é irradiada com raios X. As nanopartículas localizadas no tumor acabam por absorver essa energia, dando início ao encadeamento energético descrito no diagrama de Jablonski.⁵ Dentre as formulações analisadas nesta revisão, destaca-se a predominância do nanocompósito iónico LaF₃ (Fig. 5). Este

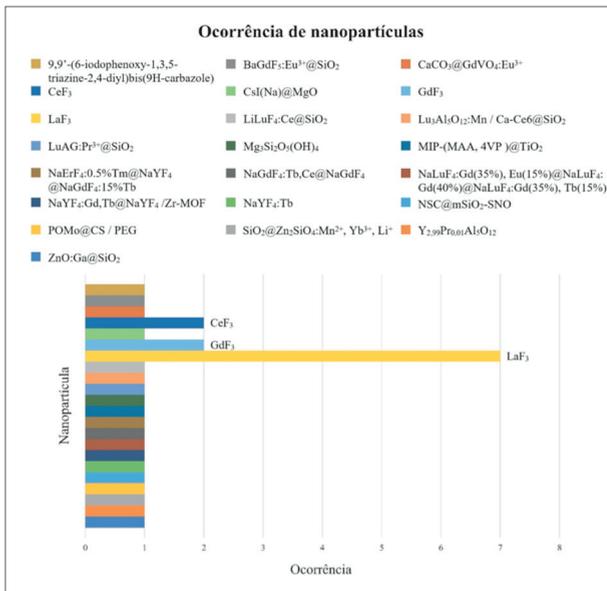


Figura 5. Gráfico de ocorrência das nanopartículas nas formulações.

Fonte: Elaboração própria (2023).

facto deve-se à sua alta capacidade de interação com a radiação ionizante, característica de nanopartículas constituídas por metais de terras raras.⁴⁰ Estas nanopartículas foram dopadas com os elementos químicos térbio e cério. Os elementos da série dos lantanídeos são adotados devido às suas característi-

cas químicas e ópticas, apresentando intensa luminescência.²⁹ Os agentes fotossensibilizadores mais frequentemente utilizados foram o corante RB, seguido pelo composto orgânico PpIX (Fig. 6). A conjugação destes fotossensibilizadores resultou numa alta eficiência de transferência energética FRET e num elevado potencial de geração de ¹O₂, conforme relatado nas investigações de Tang *et al.*¹³ (2015) e Maksimchuk *et al.*²⁸ (2021) com o fotossensibilizador RB, e por Dinakaran *et al.*²³ (2020) no seu trabalho com PpIX.

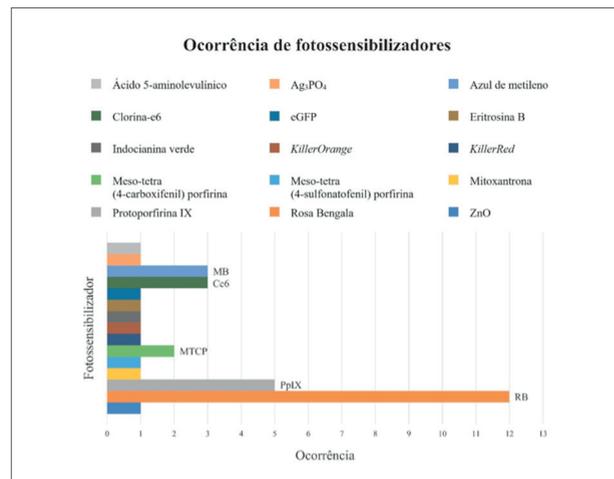


Figura 6. Gráfico de ocorrência dos fotossensibilizadores nas formulações.

Fonte: Elaboração própria (2023).

Considerações Finais

A PDT, uma modalidade terapêutica de grande importância no tratamento de cancro superficial, está a experimentar avanços significativos por meio da nanociência e da utilização de ScNPs. Estes avanços têm permitido alcançar regiões mais profundas do corpo, o que anteriormente estava limitado devido à baixa capacidade de penetração da radiação UV, da luz visível e do infravermelho próximo nos tecidos biológicos, restringindo o tratamento a lesões mais superficiais, localizadas até 10 mm abaixo da pele.

A utilização de raios X como fonte de energia para a PDT, por meio de nanopartículas transdutoras, revelou-se uma excelente estratégia de entrega de luz intersticial, devido ao poder de penetração dos fótons de raios X, alcançando profundidades maiores para a efetivação da terapia. Estas nanopartículas podem também servir como agente de contraste para imagens de TC e RM, além de viabilizarem a sua integração com a radioterapia no tratamento do cancro.

O nanocompósito iónico LaF₃ foi o mais frequentemente encontrado nas formulações, com dopagens dos lantanídeos térbio e cério, devido às suas características químicas e ópticas. Entre os fotossensibilizadores, o corante RB, seguido do composto orgânico PpIX, apresentaram maior ocorrência e

um elevado potencial de geração de 1O_2 , espécie reativa que é nociva às células tumorais.

A X-PDT surge como um aprimoramento da PDT convencional com importantes aplicabilidades na nanomedicina teranóstica. Esta nova abordagem terapêutica representa um avanço promissor no tratamento de cânceros profundos, com o potencial de se mostrar uma terapêutica eficaz e selectiva, com baixa dosagem de radiação e possivelmente menores efeitos secundários aos tecidos saudáveis.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Cristian Lovatto - pesquisa e revisão bibliográfica e elaboração do manuscrito.

Tobias Soares Gomes - pesquisa e revisão bibliográfica e elaboração do manuscrito.

Solange Binotto Fagan - redação, revisão e aprovação final do manuscrito.

Cristian Lovatto - research and bibliographic review and preparation of the manuscript.

Tobias Soares Gomes - research and bibliographic review and preparation of the manuscript.

Solange Binotto Fagan - writing, review and final approval of the manuscript.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

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

Ethical Disclosures

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

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

¹ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of

incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49. doi: 10.3322/caac.21660.

2. Alves LA, Ferreira LB, Pacheco PF, Mendivelso EAC, Teixeira PCN, Faria RX, et al. Pore forming channels as a drug delivery system for photodynamic therapy in cancer associated with nanoscintillators. *Oncotarget.* 2018;9:25342-54. doi: 10.18632/oncotarget.25150.
3. Zhao X, Li Y, Du L, Deng Z, Jiang M, Zeng S. Soft X-ray stimulated lanthanide@MOF nanoprobe for amplifying deep tissue synergistic photodynamic and antitumor immunotherapy. *Adv Healthc Mater.* 2021;10:2101174. doi: 10.1002/adhm.202101174.
4. Hsu CC, Lin SL, Chang CA. Lanthanide-doped core-shell-shell nanocomposite for dual photodynamic therapy and luminescence imaging by a single X-ray excitation source. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10:7859-70. doi: 10.1021/acsami.8b00015.
5. Vatansever F, de Melo WCMA, Avci P, Vecchio D, Sadasivam M, Gupta A, et al. Antimicrobial strategies centered around reactive oxygen species - bactericidal antibiotics, photodynamic therapy, and beyond. *FEMS Microbiol Rev.* 2013;37:955-89. doi: 10.1111/1574-6976.12026.
6. Yu H, Chen B, Huang H, He Z, Sun J, Wang G, et al. AIE-active photosensitizers: manipulation of reactive oxygen species generation and applications in photodynamic therapy. *Biosens.* 2022;12:348. doi: 10.3390/bios12050348.
7. Aria M, Cuccurullo C. Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *J Informetr.* 2017;11:959-75. doi: 10.1016/j.joi.2017.08.007.
8. Kirsanova DY, Gadzhimagomedova ZM, Maksimov AY, Soldatov A V. Nanomaterials for deep tumor treatment. *Mini Rev Med Chem.* 2021;21:677-88. doi: 10.2174/138955752066620111161705.
9. Souza ER, Sigoli FA. Princípios fundamentais e modelos de transferência de energia inter e intramolecular. *Quim Nova.* 2012;35:1841-7. doi: 10.1590/S0100-40422012000900024.
10. Bekah D, Cooper D, Kudinov K, Hill C, Seuntjens J, Bradforth S, et al. Synthesis and characterization of biologically stable, doped LaF3 nanoparticles co-conjugated to PEG and photosensitizers. *J Photochem Photobiol A Chem.* 2016;329:26-34. doi: 10.1016/j.jphotochem.2016.06.008.
11. Wang AZ, Gu F, Zhang L, Chan JM, Radovic-Moreno A, Shaikh MR, et al. Biofunctionalized targeted nanoparticles for therapeutic applications. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:1063-70. doi: 10.1517/14712598.8.8.1063.
12. Micheletto MC, Guidelli EJ, Costa-Filho AJ. Interaction of genetically encoded photosensitizers with scintillating nanoparticles for X-ray activated photodynamic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13:2289-302. doi: 10.1021/acsami.0c19041.
13. Tang Y, Hu J, Elmenoufy AH, Yang X. Highly efficient FRET system capable of deep photodynamic therapy established on X-ray excited mesoporous LaF3:Tb scintillating nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015;7:12261-9. doi: 10.1021/acsami.5b03067.
14. Popovich K, Procházková L, Pelikánová IT, Vlk M, Palkovský M, Jarý V, et al. Preliminary study on singlet oxygen production using CeF3:Tb3+@SiO2-PpIX. *Radiat Meas.* 2016;90:325-8. doi: 10.1016/j.radmeas.2016.01.033.
15. Bakhshizadeh M, Sazgarnia A, Seifi M, Hadizadeh F, Rajabzadeh G, Mohajeri SA. TiO2-based mitoxantrone imprinted poly (methacrylic acid-co-polyacrylonitrile diacrylate) nanoparticles as a drug delivery system. *Curr Pharm Des.* 2017;23:2685-94. doi: 10.2174/1381612823666170214122413.
16. Chen MH, Jenh YJ, Wu SK, Chen YS, Hanagata N, Lin FH. Non-invasive photodynamic therapy in brain cancer by use of Tb3+-doped LaF3 nanoparticles in combination with photosensitizer through X-ray irradiation: A proof-of-concept study. *Nanoscale Res Lett.* 2017;12:62. doi: 10.1186/s11671-017-1840-3.

17. Dou Y, Liu Y, Zhao F, Guo Y, Li X, Wu M, et al. Radiation-responsive scintillating nanotheranostics for reduced hypoxic radioresistance under ROS/NO-mediated tumor microenvironment regulation. *Theranostics*. 2018;8:5870-89. doi: 10.7150/thno.27351.
18. Popovich K, Tomanová K, ũba V, Procházková L, Pelikánová IT, Jakubec I, et al. LuAG:Pr³⁺-porphyrin based nanohybrid system for singlet oxygen production: Toward the next generation of PDTX drugs. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2018;179:149-55. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.01.015.
19. Sengar P, Juárez P, Verdugo-Meza A, Arellano DL, Jain A, Chauhan K, et al. Development of a functionalized UV-emitting nanocomposite for the treatment of cancer using indirect photodynamic therapy. *J Nanobiotechnol*. 2018;16:19. doi: 10.1186/s12951-018-0344-3.
20. Wang H, Lv B, Tang Z, Zhang M, Ge W, Liu Y, et al. Scintillator-based nanohybrids with sacrificial electron prodrug for enhanced x-ray-induced photodynamic therapy. *Nano Lett*. 2018;18:5768-74. doi: 10.1021/acs.nanolett.8b02409.
21. Yefimova SL, Tkacheva TN, Maksimchuk PO, Bepalova II, Hubenko KO, Borovoy IA, et al. Porous CaCO₃ carriers loaded with scintillation nanoparticles and photosensitizer molecules for photodynamic activation. *Microporous Mesoporous Mater*. 2018;263:128-34. doi: 10.1016/j.micromeso.2017.12.020.
22. Procházková L, Pelikánová IT, Mihóková E, D dic R, ũba V. Novel scintillating nanocomposite for X-ray induced photodynamic therapy. *Radiat Meas*. 2019;121:13-7. doi: 10.1016/j.radmeas.2018.12.008.
23. Dinakaran D, Sengupta J, Pink D, Raturi A, Chen H, Usmani N, et al. PEG-PLGA nanospheres loaded with nanoscintillators and photosensitizers for radiation-activated photodynamic therapy. *Acta Biomater*. 2020;117:335-48. doi: 10.1016/j.actbio.2020.09.029.
24. Maiti D, Zhong J, Zhang Z, Zhou H, Xion S, Dong Z, et al. Polyoxomolybdate (POM) nanoclusters with radiosensitizing and scintillating properties for low dose X-ray inducible radiation-radiodynamic therapy. *Nanoscale Horiz*. 2020;5:109-18. doi: 10.1039/C9NH00374F.
25. Orsi D, Bernardi D, Giovanardi G, Rossi F, Szczepanowicz K, Cristofolini L. Rationale design of a layer-by-layer nanostructure for X-ray induced photodynamic therapy. *Colloid Interface Sci Commun*. 2020;39:100327. doi: 10.1016/j.colcom.2020.100327.
26. Park W, Cho S, Kang D, Han JH, Park JH, Lee B, et al. Tumor microenvironment targeting nano-bio emulsion for synergistic combinational X-Ray PDT with oncolytic bacteria therapy. *Adv Healthc Mater*. 2020;9:1901812. doi: 10.1002/adhm.201901812.
27. Gadzhimagomedova Z, Polyakov V, Pankin I, Butova V, Kirsanova D, Soldatov M, et al. BaGdF₅ nanophosphors doped with different concentrations of Eu³⁺ for application in X-ray photodynamic therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22:13040. doi: 10.3390/ijms222313040.
28. Maksimchuk PO, Hubenko KO, Bepalova II, Sorokin A V, Borovoy IA, Yefimova SL. LaF₃:Tb³⁺ - Bengal Rose nanocomplexes for X-ray activated ROS generation. *J Mol Liq*. 2021;330:115653. doi: 10.1016/j.molliq.2021.115653.
29. Rafatian G, Zargar SJ, Safarian S, Sadjadpour S, Mozdoori N. LaF₃:Tb³⁺ nanoparticles show adaptability to targeted therapy for a safer cancer cell treatment. *Chem Pap*. 2021;75:5793-801. doi: 10.1007/s11696-021-01750-4.
30. Villa I, Villa C, Crapanzano R, Secchi V, Tawfilas M, Trombetta E, et al. Functionalized scintillating nanotubes for simultaneous radio- and photodynamic therapy of cancer. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2021;13:12997-3008. doi: doi.org/10.1021/acsami.1c02504.
31. Feng Y, Liu X, Li Q, Mei S, Wu K, Yuan J, et al. A scintillating nanoplatform with upconversion function for the synergy of radiation and photodynamic therapies for deep tumors. *J Mater Chem C*. 2022;10:688-95. doi: 10.1039/D1TC04930E.
32. Isikawa M, Guidelli E. Microfluidic synthesis of theranostic nanoparticles with near-infrared scintillation: Toward next-generation dosimetry in X-ray-induced photodynamic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022;14:324-36. doi: 10.1021/acsami.1c20689.
33. Jiang F, Lee C, Zhang W, Jiang W, Cao Z, Chong HB, et al. Radiodynamic therapy with CsI(Na)@MgO nanoparticles and 5-aminolevulinic acid. *J Nanobiotechnology*. 2022;20:330. doi: 10.1186/s12951-022-01537-z.
34. Liu B, Liu C, Zhang X, Yao S, Wang Z, Liu Z, et al. X-ray triggered pea-shaped LuAG:Mn/Ca nano-scintillators and their applications for photodynamic therapy. *J Mater Chem B*. 2022;10:6380-91. doi: 10.1039/D2TB01080A.
35. Maiti D, Yu H, Kim BS, Naito M, Yamashita S, Kim HJ, et al. Rose Bengal decorated NaYF₄:Tb nanoparticles for low dose X-ray-induced photodynamic therapy in cancer cells. *ACS Appl Bio Mater*. 2022;5:5477-86. doi: 10.1021/acsabm.2c00801.
36. Polozhentsev OE, Pankin IA, Khodakova D V, Medvedev P V, Goncharova AS, Maksimov AY, et al. Synthesis, characterization and biodistribution of GdF₃:Tb³⁺@RB Nanocomposites. *Materials*. 2022;15:569. doi: 10.3390/ma15020569.
37. Wang X, Sun W, Shi H, Ma H, Niu G, Li Y, et al. Organic phosphorescent nanoscintillator for low-dose X-ray-induced photodynamic therapy. *Nat Commun*. 2022;13:1-9. doi: 10.1038/s41467-022-32054-0.
38. Jiang X, Gao X, Li L, Zhou P, Wang S, Liu T, et al. Enhancement of light and X-ray charging in persistent luminescence nanoparticle scintillators Zn₂SiO₄:Mn²⁺, Yb³⁺, Li⁺. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023;15:21228-38. doi: 10.1021/acsami.3c00664.
39. Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle delivery of cancer drugs. *Annu Rev Med*. 2012;63:185-98. doi: 10.1146/annurev-med-040210-162544.
40. Townley HE, Kim J, Dobson PJ. In vivo demonstration of enhanced radiotherapy using rare earth doped titania nanoparticles. *Nanoscale*. 2012;4:5043-50. doi: 10.1039/C2NR30769C.

Artigo Original - Estudo Transversal

Marital Status and Sexual Health in Women with Breast Cancer

Status Marital e Saúde Sexual em Mulheres com Cancro de Mama

Autores:

Leonor Vasconcelos de Matos¹, Sara Teixeira², Sandra Ponte³, Vasco Fonseca¹, Leonor Fernandes¹, Helena Miranda¹, Ana Martins¹

Afiliação:

1. Medical Oncology Department, Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Portugal
2. Clinical Psychologist, Psycho-Oncology, Psychiatry and Adults Mental Health Department, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Portugal
3. Day Hospital of Medical Oncology, Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Portugal

ORCID:

Leonor Vasconcelos de Matos - 0000-0001-9568-238X
Vasco Fonseca - 0000-0002-3504-1991
Leonor Fernandes - 0000-0001-6655-0986

Autor para correspondência:

Leonor Vasconcelos de Matos
Hospital São Francisco Xavier,
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental
Estrada Forte do Alto Duque,
1499-005 Lisboa, Portugal
analeonormatos9@gmail.com

Recebido/Received: 2023-07-14

Aceite/Accepted: 2023-09-07

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Resumo

Introdução: Este estudo pretendeu avaliar o *status* marital e a saúde sexual (SS) nas sobreviventes de cancro de mama (CM).

Métodos: Estudo transversal, com entrega de questionário validado consecutivamente a mulheres com CM há ≥ 12 meses. SS foi definida pelo resultado composto: satisfação sexual, prazer sexual e vida sexual ativa.

Resultados: Analisados questionários de 200 mulheres. Divórcio após o diagnóstico de CM foi reportado por 12%, predominantemente dos 51-65 anos e 54% apontou o CM como causa. Um $>$ tempo de relação (> 20 anos) ($p=0.04$) e ausência de SS ($p=0.003$) foram preditores de divórcio, enquanto que $<$ idade ($p=0.001$), $<$ tempo desde o diagnóstico ($p=0.042$) e apoio do parceiro ($p=0.002$) foram preditores de SS.

Discussão: Reconhecer e antecipar as dificuldades conjugais decorrentes do diagnóstico de CM é essencial para prevenir que se convertam em disfunções maritais.

Palavras-chave: Cancro de Mama; Divórcio; Sexualidade; Sobreviventes

Abstract

Introduction: This study aimed to evaluate marital status and sexual health in BC survivors.

Methods: Cross-sectional study, with an anonymous questionnaire delivered to women with BC ≥ 12 months. Sexual health was defined by the composite outcome: sexual satisfaction, sexual pleasure and active sex life.

Results: Total of 200 analyzed questionnaires. After BC diagnosis, divorce was reported by 12%, predominantly between 51-65 years and 54% pointed it as the cause. The relationship duration (>20 years) ($p=0.04$) and absence of sexual health ($p=0.003$) were independent predictors of divorce. Lower age ($p=0.001$), less time since diagnosis ($p=0.042$) and partner support ($p=0.002$) were predictors of sexual health.

Discussion: This study ascertains BC survivors and their marital framework. Recognition of warning signs is essential to prevent marital dysfunctions.

Keywords: Breast Cancer; Divorce; Sexuality; Survivorship

Background

Breast Cancer (BC) represents the most frequent neoplasia diagnosed in women, regardless of age, with around 6000 new cases diagnosed in Portugal every year, being also the main cause of death attributable to cancer in women. It is foreseen that its incidence and prevalence will rise in forthcoming years, due to a higher life expectancy, the investment in screening programs and therapeutic innovation, that will translate into increased survival¹.

BC diagnosis represents a tremendous challenge, not only for the woman, but also to the marital dynamics, being a frequent cause of great anxiety and distress. The adjustment to a new reality, surgical and/or systemic treatments, that might entail physical, psychological, cognitive and social changes, is often daunting and represents an enormous challenge for the couple. A systematic review by Portuguese authors regarding marital adjustment after BC diagnosis highlights an open and constructive communication, better social support and ability to adapt to complex situations as factors associated with matrimonial satisfaction².

However, there is an installed public perception of a link between cancer diagnosis and marital dissolution³⁻⁶. Likewise, in our daily practice in the Oncology Department and among health care practitioners in the field, the understanding that divorce is an event that tends to be more prevalent with BC diagnosis is consensual.

Despite this, evidence in the field is lacking and data is conflicting. Some studies suggest that divorce is not more common among women diagnosed with BC when compared to controls⁷⁻¹². Additionally, experts in the field that routinely follow women with BC, consider that not only partners do not abandon their wives, but that relationships become strengthened^{9,13}. However, the heterogeneity of these studies regarding the inclusion criteria, methodology and study design, hampers a comparative analysis and the establishment of definite conclusions on the subject.

The dissemination of the idea that marital unions may not resist to a BC diagnosis, often spread by the social media, especially if unfounded and misleading, can translate in higher concealing of the disease, potentially delaying diagnosis and treatment, with a notorious impact in the probability of cure and survival.

On the other hand, most risk factors for BC are not easily modifiable, depending on prolonged exposure to endogenous hormones¹. However, some studies suggest a link between stressful life events, including marital dissolution, and a higher incidence of BC¹⁴⁻¹⁶. As a matter of fact, this is an event that triggers anxiety, emotional and psychosocial anguish, as well as feelings of abandonment and depression^{17,18}. However, the data relating to this causality is not always consistent¹⁹.

This pilot study aimed to primarily assess the prevalence of divorce in Portuguese women, after the diagnosis of BC. Secondly, this study aimed to: evaluate the sexual health of

these women and their relationship with the marital *status*; understand the perception of these women in relation to the impact of the diagnosis of BC on their relationship and on the separation/divorce event; analyze divorce related factors after the diagnosis and sexual health predictors. In an exploratory way, we also intended to determine the prevalence of divorces/separations in the 5 years preceding the diagnosis of breast cancer.

If a higher incidence of divorces is identified in this population, then this should be a subject to be anticipated and addressed by health care professionals, including the development of psychosocial intervention strategies in order to minimize the impact on women that face this disease⁹.

Material and Methods

This was a pilot, cross-sectional, descriptive and single-center study, carried out in the Medical Oncology Department of a tertiary hospital with academic duties, in Lisbon. All women with more than 18 years of age and histological diagnosis of breast cancer for at least 12 months, followed in the Medical Oncology of a tertiary General Hospital in Lisbon, Portugal, were eligible for inclusion in the study. The 12-month cut-off was set according to the minimum period for performing or ending therapy directed at early stage BC (surgery, radiotherapy or chemotherapy). The physical or cognitive inability to fill out the questionnaire and the previous filling of said questionnaire were set as exclusion criteria.

For the collection of data, the questionnaire "Marital Status Analysis" was drawn up and was consecutively delivered to women who met the eligibility criteria. This questionnaire was adapted from two existing questionnaires, drawn up by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): the Sexual Health questionnaire (EORTC SHQ-C22)²⁰ and the EORTC module for breast cancer (EORTC QLQ-BR45)²¹. The answers to the questions were drawn up in accordance with a four-point Likert scale (Not at all, A little, Quite a bit, Very Much). Moreover, questions were added for the collection of demographic data and for the characterization of the disease and treatment, as well as questions regarding the marital relationship (**Table 1**). For the purpose of the analysis of predictive factors, the composite result of Sexual Health was outlined, including sexual satisfaction (which refers to contentment with the level of intimacy), sexual pleasure (concerning the fulfillment achieved with the sexual experience) and active sex life. Sexual health was considered to be present when the patient scored it as existing (any of the three options: "A little", "Quite", "A lot") in the 3 items. If it scored "No" in at least one of these, sexual health was then considered "not present", so as to obtain a dichotomous variable that could be analyzed by its predictors. Altogether, the questionnaire comprises 23 questions, whose goal for the desirable completion time was less than five minutes.

Table 1. Components included in the questionnaire “Marital Status Analysis”.

Component	%	Parameter
Demography	17%	Age; Education; Children.
Diagnosis and Treatment	13%	Date of Diagnosis; Diseases staging; Treatment.
Marital Status	35%	Partner and time of relationship at time of diagnosis; Role of the partner fundamental in the course of the disease.
Sexuality	26%	Questionnaires “Sexual Health”, from EORTC (EORTC SHQ-C22) and Breast Cancer module - EORTC QLQ-BR45
Others	9%	
Total questions: 23		

Subsequently, content validation and facial validation of the questionnaire were carried out in two phases. The first phase included the approval by the group of expert specialists dedicated to Breast Cancer working at the study Hospital. The second phase underwent the assessment of consistency and validity by a psychometric specialist. The pilot test was then carried out, which took place over the course of three months, to assess adherence to the questionnaire and its feasibility. By the end of this period, the data analysis took place and slight adjustments were made until the final version of the questionnaire was achieved. Both the questionnaire and the data collection process were carried out so as to ensure total anonymity and confidentiality. The desirable completion time of the questionnaire was fulfilled in the pilot test.

The data collection was held between December 2018 and September 2020, a longer timeframe than the one stipulated by the initial protocol due to assistance constraints associated with the COVID-19 pandemic, namely the requirement to implement teleconsultation, and hence the adjustment of the questionnaire’s format from paper to digital.

Considering a divorce rate of 58.7% in Portugal (PORDATA 2018), it was considered necessary to have a sample of 200 women, for a statistical power of 80%, in order to detect a 9,5% difference between the divorce rate among the general population in comparison with women with BC, with a significance level (α) of 0.05.

Total anonymity was assured and informed consent was waived to the study participants. This study was approved by the Ethical Committee for Health and by the Executive Board of the Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (Approval Number 20170700050, 11th February 2019), and is in accordance with all national and international guidelines for good research and publication practices. It was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and good clinical practice.

The data analysis was conducted using descriptive statistics, to describe the characteristics of the population (calculation of frequencies regarding the categorical variables and calculation of measures of central tendency, dispersion and amplitude in the case of continuous variables). The prevalence of divorces/separations was analyzed and stratified by risk factors, using a logistic regression model. Statistical analysis was carried out by the Stata IC 15.1 (StataCorp LLC) software. All

results with a significance level (p -value) lower than 0.05 were considered statistically significant.

Results

This study included 200 women with BC who completed the questionnaire “Marital Status Analysis”. The median age was 54 years of age (28-91), 28% had a bachelor’s degree and 8% had an even higher degree (masters and/or doctorate). The vast majority of women (84%) had children and less than a third (23%) had metastatic disease. The more frequently held treatments were, as expected, surgery (98%), in which more than half (58%) underwent mastectomy; radiotherapy in 72%, chemotherapy in 77% and hormone therapy in 82%. These data may be reviewed in **Table 2**. Most women included in the analysis had been diagnosed with BC less than 5 years before (median 36 months, 0-288).

Table 2. Características demográficas da amostra.

Variables	Study Population (n=200)
Age (years)	
Median	54
min-max	28-91
Education (n) (%)	
Primary School	68 (34%)
Secondary School	60 (30%)
Higher Education	55 (28%)
Master/Doctoral Program	15 (8%)
Metastatic Disease (n), (%)	43 (23%)
Children (n), (%)	168 (84%)
Treatment (n), (%)	
Surgery	193 (98%)
Lumpectomy	78 (40%)
Mastectomy	111 (58%)
Radiotherapy	137 (72%)
Chemotherapy	146 (77%)
Hormone therapy	149 (82%)
Time since diagnosis	
< 2 years	59 (29.5%)
2-5 years	75 (37.5%)
6-10 years	37 (18.5%)
> 10 years	28 (14%)

Marital Status

Divorce after diagnosis was reported by 24 women (12%). Of these, more than half (54%) pointed out BC as the cause for separation. Divorce in the 5 years prior to diagnosis, assessed in this study in an exploratory way, was reported by 12% of the subjects. Of the women that reported marital dissolution, 17% assumed to be in a new relationship.

After univariate analysis, a multivariate analysis model for divorce predictors was built (Table 3). This model showed that a longer relationship, with statistical significance after 20 years of age (OR 0.002, CI 95% 0.01-0.73, $p=0.04$), was an independent predictor of non-occurrence of divorce after the diagnosis of BC. Likewise, the presence of sexual health was an important independent predictor of non-occurrence of divorce (OR 0.01, CI 95% 0.01-0.08, $p=0.003$).

When the divorce events were grouped by age group, it was possible to assess that none occurred at ages below 35 years, with the highest prevalence among the 51-65 age group (50%), 42% in the 35-50 age group and only 2 divorces after 65 years of age.

Financial challenges, a very pressing issue when talking about cancer survivors, was also briefly touched upon in this question-

naire, with more than half the patients reporting some degree of financial problems brought on by the diagnosis of BC.

Sexual Health

With respect to sexuality matters, it is interesting to note the results and their respective scores in each item. Analyzing Figure 1, it is possible to see that more than half the women disclosed a certain degree of deterioration in the sexual relationship after the diagnosis of BC and 45% revealed some degree of insecurity in the sexual relationship. Likewise, almost 50% mentioned not feeling sexual satisfaction, not having sexual pleasure and/or not having an active sex life nor interest in sex. Regardless of these scores, 46% rated partner support from diagnosis as essential.

After a univariate analysis of potential sexual health predictors, the multivariate model displayed on table 4 was designed. One may note that increasing age, analyzed continuously, was a predictor of lack of sexual health (OR 0.91, CI 95%, 0.86-0.96, $p=0.001$). Conversely, a shorter period since diagnosis, namely < 5 years (OR 5.01, CI 95% 1.06-23.59, $p=0.042$), as well as partner support (OR 12.14, CI 95% 2.42-60.78, $p=0.002$) were independent predictors of sexual health.

Table 3. Multivariate model of divorce predictors.

Variable	Odds Ratio	95% CI	p-value
Age (years)	0.93	0.76-1.12	0.47
Duration of Relationship (years)			
2-5	1.15	0.01-265.14	0.96
6-10	0.26	0.01-87.28	0.65
11-20	0.14	0.01-20.49	0.44
> 20	0.002	0.01-0.73	0.04
Mastectomy (yes)	0.06	0.01-1.17	0.06
Hormone therapy (yes)	1	-	-
Chemotherapy (yes)	0.57	0.01-11.42	0.72
Metastatic Disease (yes)	0.04	0.01-1.79	0.09
Sexual Health	0.01	0.01-0.08	<0.01

Age was analyzed as a continuous variable.

Table 4. Multivariate Model of predictors of the composite result of Sexual Health (sexual satisfaction, sexual pleasure, active sex life).

Variable	Odds Ratio	95% CI	p-value
Age (years)	0.91	0.86-0.96	<0.001
Time since diagnosis (years)			
2-5	5.01	1.06-23.59	0.042
6-10	0.36	0.08-1.51	0.16
> 10	0.63	0.13-3.19	0.58
Duration of Relationship (years)			
2-5	4.44	0.19-98.81	0.35
6-10	1.06	0.09-13.03	0.96
10-20	1.27	0.13-12.49	0.84
> 20	2.09	0.22-20.24	0.52
Partner support (yes)	12.14	2.42-60.78	<0.01

Age was analyzed as a continuous variable.

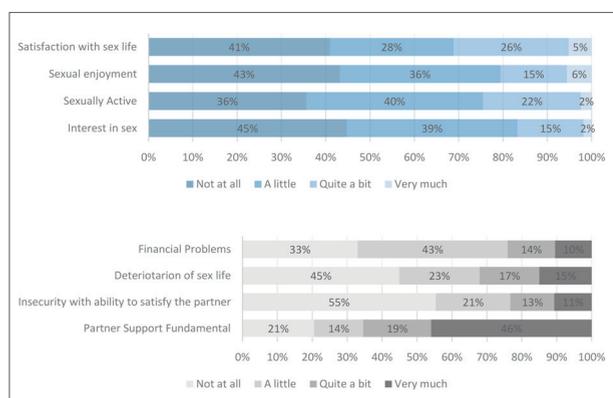


Figure 1. Analysis of the responses to the “Marital Status Analysis” questionnaire.

Treatment-related predictors of decreased sexual health were also analyzed, did not show a statistically significant impact in the logistic regression models, as use of chemotherapy (present or absent), radiotherapy (present or absent) and endocrine therapy (present or absent), with borderline significance for type of surgical procedure (breast-conserving surgery vs mastectomy, OR 0.52, $p=0.055$, 95% CI 0.25-1.01).

Discussion

This study aimed to attain evidence regarding the prevalence of divorces/separations in women with BC in Portugal, as well as assess the sexual health of this population.

Breast cancer has a strong impact on women on various levels. Regarding self-image, this disease affects an organ strongly attached to femininity that has, namely in occidental societies, a heavy sexual connotation and is linked to the capacity to attract a partner, which means that the alteration or the absence of a breast can be perceived as something unattractive and unpleasant. Moreover, the side effects of many of the systemic treatments performed on these women are known: ovarian dysfunction, sexual dysfunction, fertility problems, loss of libido and neurocognitive dysfunction, which may represent sequelae prone to negatively impact the quality of life.

These changes will inexorably be reflected in the family nucleus, namely in the marital dynamic. It is therefore imperative that, alongside the outline of a therapeutic strategy targeting the oncological disease, a plan is set to prevent or mitigate toxicities in a truly holistic way. This should encompass not only the physical side effects that may surface over the course of these therapies, but also the psychological, social and sexual ones that may, in the medium and long term, entail a strong impact for these women. It will consequently be the responsibility of the team of healthcare professionals who monitor these women, to properly assess and approach potential effects that the disease and its treatments may have on the marital dynamic and on a sexual level, in a timely, coordinated and maintained way.

Our study is, to our knowledge, the first to seek evidence-based data on the marital *status* of women with breast cancer. To date, evidence focused on the impact of cancer diagnosis on the occurrence of divorce or marital separation, as well as of its contributing factors, is scarce and not very robust, and the literature that has been concerned with studying the prevalence of different marital *status* does not compare these groups^{7,9,10}. However, it had previously been reported that women dissatisfied with their relationships 3 months after the cancer diagnosis would have a higher likelihood of going through a separation or divorce in the following 8 years, compared to women satisfied with their relationships 3 months after the diagnosis⁷.

Our results show, encouragingly, that the divorce rate does not appear to be higher in the population of women with breast cancer. The prevalence of divorce reported in this study is similar to the general rate found in the literature regarding divorce after cancer (5-16%)^{7,8,11,22,23}. However, when this event occurs it is predominantly attributed to the oncological disease, but it is important to recognize other alarm signs or, on the contrary, seemingly “protective” factors, such as the length of the relationship, and consider that other explanations for this result, mainly cultural ones related to sexual health, may coexist.

Financial constraints brought by cancer diagnosis was briefly approached within the questionnaire, since financial issues are an important predictor of divorce, which however showed no statistical significance in our univariate analyses^{24,25}.

The data regarding sexual health deserves our inevitable attention and concern, highlighting the high percentage of a certain degree of insecurity in the sexual relationship and the high prevalence of sexual dysfunction. It is important to remark that a shorter time since diagnosis was a predictor of sexual health in this analysis. This fact brings to light one of the most important prominences associated with living with an oncological disease diagnosis: the important and impactful changes brought on by this diagnosis guide the patient and his family in the search for a cure or, at least, for the management of an illness that is inexorably feared by today’s society. This focusing on the disease, exams and following treatments leads to the lack of a timely perception of the changes that have occurred in the marital dynamics. Difficulties show up in a gradual manner that is hardly assimilated by the couple, and are overshadowed by the immediacy of other topics, eventually becoming dysfunctions.

Contrarily to what would be expected²⁶, type of cancer-directed treatments did not significantly affect outcomes related to sexual health. Some explanations can exist to justify these results. We have included patients with at least 12 months since diagnosis, and median time of 3 years, which may dilute the effects that anticancer treatments may have on sexual-related outcomes. The small sample size of patients not undergoing systemic treatments may also limit the ability to detect small effect differences. Only the breast surgical procedure was bor-

derline significant for an effect of performing a mastectomy in sexual-health impairment, which can be obviously understandable since this is a long-lasting alteration that chronically impacts body image.

This study has some important limitations. First of all, its design without an adequate comparative group hinders an incidence analysis, which would be of particular interest given the subject that is being analyzed. On the other hand, the sample size could limit the analysis of the results thus increasing the probability of a type 2 error. The recall bias is also an inherent limitation related with the collection of data in the form of a questionnaire, relating to past events. Lastly, for the majority of the population included in this study less than 5 years had passed since the diagnosis of BC, which may be an insufficient time frame to assess the impact that diagnosis and treatment have on the marital *status*.

Conclusions

We recognize the importance of this pilot study, which now aims to expand so as to substantiate the results obtained so far. The increase in sample size and time since diagnosis through a multicenter project that can be extended to primary health care; the development of a case-control study, already designed in the initial protocol of this research; and the preparation of an action protocol with an evaluation algorithm that allows for a timely referral, will be the next steps of this project, which therefore aims to lead to the improvement of the care provided to women that survived breast cancer.

Acknowledgments

We acknowledge the important contribution of the women' willingness to collaborate in this study.

Availability of data and material: All data are available upon request to the author.

Previous awards and presentations

ESMO Congress 2020: Poster session.

SPO Congress 2021: Plenary Session: Viver com Cancro.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Leonor Vasconcelos de Matos: Pesquisa bibliográfica, metodologia, análise estatística, escrita do manuscrito original, Sara Teixeira: Metodologia, Conceptualização, Escrita: Revisão e Edição; Sandra Ponte: Concetualização, Investigação, Validação, Escrita: Revisão e Edição; Vasco Fonseca: Concetualização, Visualização, Supervisão; Leonor Fernandes: Concetualização,

Visualização, Supervisão; Helena Miranda: Metodologia, Recursos; Ana Martins: Visualização, Supervisão, Administração de Projeto.

Leonor Vasconcelos de Matos: Bibliographic review, methodology, writing of the original manuscript; Sara Teixeira: Methodology, Conceptualization, Writing: Review and Editing; Sandra Ponte: Conceptualization, Investigation, Validation, Writing: Review and editing; Vasco Fonseca: Conceptualization; Visualization, Supervision; Leonor Fernandes: Conceptualization, Visualization, Supervision; Helena Miranda: Methodology; Resources; Ana Martins: Visualization; Supervision; Project Administration.

Responsabilidades Éticas

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

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

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: O estudo foi realizado de acordo com as orientações da Declaração de Helsínquia e aprovado pela Comissão Institucional ou de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Data confidentiality: Throughout the investigation process, the confidentiality of patient data was ensured.

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

Protection of People and Animals: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional or Ethics Committee of Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

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

Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;394-424.

2. Brandão T, Pedro J, Nunes N, Martins M V., Costa ME, Matos PM. Marital adjustment in the context of female breast cancer: A systematic review. *Psychooncology*. 2017;26(12):2019–29.
3. Abreu. F. Na saúde e na doença. Até que o cancro os separe. *J Not*. 2018;
4. Cancer Survivors Network. Divorce After Cancer [Internet]. Available from: <https://csn.cancer.org/node/137860>
5. Haywood L. SICK AND SINGLE We survived cancer ... but our marriages didn't. *sun*. 2012;
6. Barton D. Women's illness more likely to lead to divorce, research shows,. *Globe Mail*. 2014;
7. Dorval M, Maunsell E, Taylor-Brown J, Kilpatrick M. Marital stability after breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(1):54–9.
8. Laitala VS, Saarto T, Einiö EK, Martikainen P, Silventoinen K. Early-stage breast cancer is not associated with the risk of marital dissolution in a large prospective study of women. *Br J Cancer*. 2015;113(3):543–7.
9. Taylor-brown J, Kilpatrick M, Maunsell E. Partner Abandonment of Women with Breast Cancer Myth or Reality? *Cancer Pract*. 2000;8(4):160–4.
10. Northouse LL, Templin T, Mood D, Oberst M. Couples' adjustment to breast cancer and benign breast disease: A longitudinal analysis. *Psychooncology*. 1998;7(1):37–48.
11. Carlsen K, Dalton SO, Frederiksen K, Diderichsen F, Johansen C. Are cancer survivors at an increased risk for divorce? A Danish cohort study. *Eur J Cancer*. 2007;43(14):2093–9.
12. Maunsell E, Brisson J, Deschênes L, Frasure-Smith N. Randomized trial of a psychologic distress screening program after breast cancer: effects on quality of life. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Oct;14(10):2747–55.
13. Dorval M, Guay S, Mondor M, Mâsse B, Falardeau M, Robidoux A, et al. Couples who get closer after breast cancer: Frequency and predictors in a prospective investigation. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3588–96.
14. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: A cohort study. *Am J Epidemiol*. 2003;157(5):415–23.
15. Ewertz M. Bereavement and breast cancer. *Br J Cancer*. 1986;53(5):701–3.
16. Levav I, Kohn R, Iscovich J, Abramson JH, Tsai WY, Vigdorovich D. Cancer incidence and survival following bereavement. *Am J Public Health*. 2000;90(10):1601–7.
17. Hald GM, Cipri A, Sander S, Strizzi JM. Anxiety, depression and associated factors among recently divorced individuals. *J Ment Health*. 2020 Apr;1–9.
18. Rosenström T, Fawcett TW, Higginson AD, Metsä-Simola N, Hagen EH, Houston AI, et al. Adaptive and non-adaptive models of depression: A comparison using register data on antidepressant medication during divorce. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179495.
19. Schoemaker MJ, Jones ME, Wright LB, Griffin J, McFadden E, Ashworth A, et al. Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: A cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom. *Breast Cancer Res [Internet]*. 2016;18(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0733-1>
20. Oberguggenberger AS, Nagele E, Inwald EC, Tomaszewski K, Lancelley A, Nordin A, et al. Phase 1–3 of the cross-cultural development of an EORTC questionnaire for the assessment of sexual health in cancer patients: the EORTC SHQ-22. *Cancer Med*. 2018;7(3):635–45.
21. Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, et al. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Feb;31(2):283–8.
22. Glantz MJ, Chamberlain MC, Liu Q, Hsieh CC, Edwards KR, Van Horn A, et al. Gender disparity in the rate of partner abandonment in patients with serious medical illness. *Cancer*. 2009;115(22):5237–42.
23. Joly F, Héron JF, Kalusinski L, Bottet P, Brune D, Allouache N, et al. Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: a population-based case-control study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Jan;20(1):73–80.
24. Anderson JD. DigitalCommons @ USU All Graduate Theses and Dissertations Financial Problems as Predictors of Divorce : A Social Exchange Perspective. Utah State Univeristy All Grad Theses Diss. 2000;
25. Dew J, Britt S, Huston S. Examining the Relationship Between Financial Issues and Divorce. *Fam Relat [Internet]*. 2012 Aug 8;61(4):615–28. Available from: <http://www.jstor.org/stable/23324469>
26. Franzoi M et al. Dissecting sexual health after breast cancer (BC) by longitudinal assessment of patient reported outcomes. *Ann Oncol*. 2022;(33 (supl_7) S713-S742. 10.1016/annonc/annonc1075).

Artigo Original - Estudo Retrospectivo

Autores:

Filipe Veiga¹, Rafael Marques¹, Yolanda Martins²

Afiliação:

¹ Interno de Formação Específica de Oncologia, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

² Assistente Hospitalar, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

ORCID:

Filipe Veiga (FV) - 0009-0000-4108-9951
Rafael Marques (RM) - 0000-0003-3447-1989
Yolanda Martins (YM) - 0009-0003-2519-6484

Autor para correspondência:

Filipe Veiga
Hospital de São Sebastião,
Rua Dr. Cândido Pinho,
4520-220 Santa Maria da Feira, Portugal
filipe.veiga@chedv.min-saude.pt

Recebido/Received: 2023-05-15

Aceite/Accepted: 2023-09-05

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Infeções e Antibioterapia no Doente Oncológico Internado no Serviço de Medicina Interna

Infections and Antibiotic Therapy in Cancer Patients Admitted to the Internal Medicine Service

Resumo

Objetivos: Caracterizar a patologia infecciosa, a prescrição de antibioterapia e os *outcomes* clínicos (mortalidade, demora mediana e readmissões hospitalares) nos doentes oncológicos admitidos no Serviço de Medicina Interna num hospital público português em 2021.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes oncológicos admitidos no Serviço de Medicina Interna em 2021. Foram revistos dados de prescrição de antibióticos e *outcomes* clínicos. A análise estatística foi executada com SPSS®v.28, considerando $p < 0.05$ como estatisticamente significativo.

Resultados: Dos 446 doentes oncológicos admitidos, 60.1% eram do sexo masculino, com idade mediana de 78 anos. As neoplasias mais frequentes foram as genitourinárias (24.7%) e gastrointestinais (18.4%). Foram administrados antibióticos em 71.1% dos internamentos, totalizando 441 prescrições. Registou-se prescrição empírica em 76.3% dos casos. As infeções da comunidade foram as mais frequentes (50.8%), seguindo-se as infeções associadas a cuidados de saúde (37.1%). O foco mais comum foi o respiratório (47.2%). Os antibióticos mais prescritos foram as penicilinas (48.3%) e as cefalosporinas (19.7%). Os carbapenemos corresponderam a 5.7% das prescrições. A duração mediana dos ciclos de antibioterapia foi 7 dias. Os doentes sob antibioterapia tiveram maiores mortalidade intra-hospitalar (24% vs. 10.9%, $p < 0.05$) e demora mediana (7 vs. 4 dias, $p < 0.05$).

Conclusão: Neste estudo constatou-se uma maior percentagem de infeções associadas a cuidados de saúde relativamente a dados de 2017 na população geral internada. Também se objetivou um aumento do recurso aos carbapenemos comparando com dados de 2016 do mesmo centro. Assim, sublinha-se a importância de aprofundar o conhecimento sobre prevenção e tratamento adequado das infeções, considerando o risco de resistência microbiana, por forma a melhorar os cuidados prestados ao doente oncológico.

Palavras-chave: Neoplasias; Antibacterianos; Infecção Hospitalar; Resistência Microbiana a Medicamentos; Medicina Interna

Abstract

Objectives: To characterize infectious diseases, antibiotic prescription and clinical outcomes (mortality, length of stay and readmissions) in cancer patients admitted to the Internal Medicine Service of a Portuguese public hospital in 2021.

Methods: Retrospective study of the cancer patients admitted to the Internal Medicine Service in 2021. Data from antibiotic prescription and clinical outcomes were revised. Statistical analysis was executed with SPSS®v.28, considering

$p < 0.05$ as statistically significant.

Outcomes: Of the 446 cancer patients admitted, 60.1% were male, with a median age of 78 years. The most frequent neoplasms were genitourinary (24.7%) and gastrointestinal (18.4%). Antibiotic therapy was administered in 71.1% of hospitalizations, making up a total of 441 prescriptions. Empirical prescriptions occurred in 76.3% of the cases. Community-acquired infections were the most frequent (50.8%), followed by healthcare associated infections (37.1%) The most common foci of infection was respiratory (47.2%). The most prescribed antibiotics were penicillins (48.3%) and cephalosporins (19.7%). Carbapenems were 5.7% of the prescriptions. The median duration of antibiotic therapy cycles was 7 days.

Patients on antibiotic therapy had higher in-hospital mortality (24% vs. 10.9%, $p < 0.05$) and median length of stay (7 vs. 4 days, $p < 0.05$).

Conclusions: This study found a higher percentage of healthcare associated infections compared to 2017 data in the general hospitalized population. It was also found an increase in the use of carbapenems compared to 2016 data from the same center. Thus, the importance of deepening knowledge about prevention and adequate treatment of infections is underlined, considering the risk of microbial resistance, to improve the care provided to cancer patients.

Keywords: Neoplasms; Anti-Bacterial Agents; Cross Infection; Drug Resistance, Microbial; Internal Medicine.

Introdução

As doenças infecciosas, particularmente as infeções bacterianas, continuam a ser uma importante causa de mortalidade em todo o mundo¹. Estima-se que, em 2019, as infeções respiratórias baixas tenham levado à morte de cerca de 2.6 milhões de pessoas, correspondendo à quarta causa de morte nesse ano¹.

A prescrição inadequada de antibióticos, a incidência das infeções adquiridas em meio hospitalar, assim como o desenvolvimento de microorganismos resistentes, são problemas de saúde pública e têm gerado uma preocupação acrescida nas últimas décadas². Cerca de 1.270.000 pessoas terão morrido em todo o mundo devido a infeções resistentes a antimicrobianos no ano de 2019³.

Durante os anos de 2020 e 2021, coincidentes com a altura de maior impacto epidemiológico da COVID-19, assistiu-se à redução de incidência de infeções bacterianas e do consumo de antibióticos em ambulatório na Europa e nos EUA^{4,5}. No entanto, a diminuição do impacto epidemiológico da COVID-19, associada a levantamentos das restrições de circulação e a maior acessibilidade dos doentes aos cuidados de saúde, pode ajudar a reverter esta tendência decrescente.

Nos doentes oncológicos, as intercorrências infecciosas são comuns e as bactérias são os agentes mais frequentes de infeção⁶⁻⁷. A agressividade do cancro e dos próprios tratamentos oncológicos tornam os doentes oncológicos mais vulneráveis e, portanto, mais suscetíveis ao desenvolvimento de infeções bacterianas graves.

A infeção associada a cuidados de saúde (IACS) define-se como «infeção em doente internado pelo menos durante dois dias nos 90 dias precedentes ou que resida em instituição de cuidados prolongados, tenha sido submetido a quimioterapia, terapêutica antibiótica endovenosa, tratamento de feridas ou visita a centro de hemodiálise nos 30 dias precedentes ou que conviva com um indivíduo infetado com microorganismos multirresistentes»⁸. A infeção hospitalar define-se como infeção que ocorre após as primeiras 48 horas de internamento e que «não estava em incubação na altura da admissão»⁸. Assim, o acesso frequente dos doentes oncológicos aos cuidados de saúde aumenta o risco de IACS e de infeções hospitalares e, por conseguinte, de surgimento de microorganismos resistentes. As complicações infecciosas no doente oncológico são motivo frequente de internamento nos serviços de Medicina Interna, havendo, nestes casos, especial necessidade de uma prescrição ponderada de antibioterapia, não colocando em causa o prognóstico do doente numa situação de infeção aguda, e sem contribuir para o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos.

Apesar da existência de auditorias internas do uso de antibióticos em meio hospitalar, verifica-se uma escassez de estudos descritivos nesta área, especialmente tendo como foco o doente oncológico internado. Assim, atendendo à importância epidemiológica do cancro (segunda causa de morte em todo o mundo⁹), torna-se imperiosa a existência de estudos mais aprofundados no que respeita às complicações infecciosas e uso de antibioterapia nos doentes oncológicos.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi caracterizar a patologia infecciosa, a prescrição de antibioterapia e os *outcomes* clínicos (mortalidade, demora de internamento e readmissões hospitalares) nos doentes oncológicos internados no serviço de Medicina Interna de um hospital público português.

Métodos

Foram revistos, retrospectivamente, dados clínicos e *outcomes* de doentes oncológicos internados no serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga no ano de 2021. Os dados clínicos colhidos foram os seguintes: género, idade, ECOG, comorbilidades, tipo de neoplasia e tipo de tratamento antineoplásico, presença de infeção bacteriana (bem como, foco e local de aquisição) e antibioterapia prescrita. Os *outcomes* clínicos colhidos foram demora de internamento, mortalidade intra-hospitalar, mortalidade e readmissões hospitalares (na Urgência e no Internamento) nos 30 dias após alta. Todos os dados obtidos foram alvo de análise estatística com SPSS®v.28, considerando $p < 0.05$ como estatisticamente significativo.

Este trabalho de investigação foi avaliado e autorizado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga (registo CES n° 20_2023).

Resultados

Características da amostra e outcomes

Foram incluídos 378 doentes neste estudo, totalizando 446 episódios de internamento em 2021. A percentagem de doentes do género masculino foi 58.2%. As idades variaram entre os 32 e os 99 anos (mediana: 78 anos).

Em termos de capacidade funcional, 233 doentes (61.6%) foram classificados como ECOG 0, 1 ou 2, e 145 doentes (38.4%) como ECOG 3 ou 4.

As neoplasias mais frequentes foram as genitourinárias (n=95, 25.1%), gastrointestinais (n=69, 18.3%) e hematológicas (n=60, 15.9%). A frequência de neoplasias metastizadas foi 37.3% (n=141). No que respeita ao tratamento da doença oncológica à data do internamento, 47 doentes (12.4%) estavam sob tratamento curativo, 96 doentes (25.4%) sob tratamento paliativo e 235 doentes (62.2%) estavam sem tratamento ativo. Nesta amostra, 90 doentes (23.8%) estavam sob quimioterapia (QT), 9 doentes (2.4%) sob radioterapia (RT) e 60 doentes (15.9%) sob outros tipos de tratamento antineoplásico.

As comorbilidades mais frequentes foram as cardiovasculares (n=320, 84.7%) e respiratórias (n=101, 26.7%).

Na **tabela 1**, apresentam-se os principais dados demográficos da amostra estudada.

Tabela 1. Características demográficas da amostra.	
Características demográficas	Total
Idade mediana, anos (mín.-máx.)	78 (32-99)
Género, n (%)	
Masculino	220 (58.2%)
Feminino	158 (41.8%)
ECOG, n (%)	
0-2	233 (61.6%)
3-4	145 (38.4%)
Neoplasias, n (%)	
Genitourinárias	95 (25.1%)
Gastrointestinais	69 (18.3%)
Hematológicas	60 (15.9%)
Pulmão	33 (8.7%)
Hepatobiliopancreáticas	23 (6.1%)
Cabeça e Pescoço	23 (6.1%)
Sistema Nervoso Central	5 (1.3%)
Outros	70 (18.5%)
Metastização, n (%)	
Tratamento da doença oncológica, n (%)	
Curativo	47 (12.4%)
Paliativo	96 (25.4%)
Sem tratamento ativo	235 (62.2%)
Comorbilidades, n (%)	
Cardiovasculares	320 (84.7%)
Respiratórias	101 (26.7%)
Renais	57 (15.1%)
Genitourinárias	48 (12.7%)

A medida de tendência central usada para a demora de internamento foi a mediana, visto que a amostra não seguiu um padrão de distribuição normal. Assim, considerando a amostra de todos os doentes oncológicos, a demora mediana de internamento foi 6 dias (mínimo: 0; máximo: 79). A mortalidade intra-hospitalar foi 20.2% (n=90). No que respeita ao período de 30 dias após alta, a mortalidade foi 18.3% (n=65), a percentagem de readmissões no serviço de Urgência foi 39.6% (n=141) e a percentagem de reinternamentos foi 24.4% (n=87).

Características e outcomes do grupo de doentes com prescrição de antibioterapia

A ocorrência de infeções bacterianas foi descrita em 315 episódios de internamento (70.6%). Registaram-se 441 prescrições de antibióticos em 273 doentes oncológicos (82.5%), correspondendo a 312 episódios de internamento (70.0%). Em 93 episódios (29.8%), foram prescritos dois antibióticos diferentes e, em 16 episódios (5.1%), foram prescritos três ou mais antibióticos diferentes. As associações de antibioterapia ocorreram em 46 episódios (14.7%), contabilizando-se as associações amoxicilina/ácido clavulânico e azitromicina (n=34, 10.9%), cefuroxima e metronidazole (n=9, 2.9%) e ceftriaxona e metronidazole (n=3, 0.9%). O tempo mediano de antibioterapia foi 7 dias (mínimo: 1; máximo: 35).

No que respeita aos doentes com pelo menos uma prescrição de antibiótico em internamento, a maioria era do género masculino (n=162, 59.3%), a idade mediana foi 78 anos (mínimo: 36; máximo: 99) e o estado funcional foi classificado como ECOG entre 0 e 2 em 163 doentes (59.7%). As neoplasias mais frequentes destes doentes foram as genitourinárias (n=74, 27.1%) e gastrointestinais (n=47, 17.2%), registando-se neoplasia metastizada em 109 doentes (39.9%).

Quanto ao tipo de tratamento da doença oncológica, 27 doentes (9.9%) estavam sob tratamento curativo, 72 doentes (26.4%) sob tratamento paliativo e 174 doentes (63.7%) sem tratamento ativo. O número de doentes sob QT foi 66 (24.2%) e de doentes sob RT foi 6 (2.2%); 39 doentes (14.3%) estavam sob outros tipos de tratamentos antineoplásicos.

Verificou-se que as comorbilidades cardiovasculares foram significativamente mais frequentes nos doentes com prescrição de antibiótico (n=237, 86.8%), relativamente aos doentes sem antibioterapia (n=82, 78.0%), $p=0.036$. Nas restantes comorbilidades (respiratórias, renais e genitourinárias) não se verificaram diferenças significativas. Na **tabela 2**, apresentam-se as características dos dois subgrupos (doentes com e sem prescrição de antibioterapia) da amostra.

A demora mediana dos internamentos de doentes oncológicos sob antibioterapia foi 7 dias (mínimo: 0; máximo: 79), significativamente superior à demora mediana nos internamentos de doentes oncológicos sem prescrição de antibioterapia (4 dias; mínimo: 0; máximo: 29), $p<0.001$. A mortalidade intra-hospitalar também foi significativamente superior nos

Tabela 2. Características dos doentes oncológicos com e sem prescrição de antibioterapia.

	Doentes oncológicos com pelo menos uma prescrição de antibiótico em internamento	Doentes oncológicos sem prescrição de antibioterapia em internamento	<i>p</i>
Total, n (%)	273 (82.5%)	105 (27.8%)	
Idade mediana, anos (mín.-máx.)	78 (36-99)	75 (32-96)	<i>p</i> =0.260
Género, n (%)			<i>p</i> =0.469
Masculino	162 (59.3%)	58 (55.2%)	
Feminino	111 (40.7%)	47 (44.8%)	
ECOG, n (%)			<i>p</i> =0.066
0-2	163 (59.7%)	70 (66.7%)	
3-4	110 (40.3%)	35 (33.3%)	
Neoplasias, n (%)			<i>p</i> =0.747
Genitourinárias	74 (27.1%)	21 (20.0%)	
Gastrointestinais	47 (17.2%)	21 (20.0%)	
Hematológicas	46 (16.8%)	14 (13.3%)	
Pulmão	22 (8.1%)	11 (10.5%)	
Hepatobiliopancreáticas	16 (5.9%)	7 (6.7%)	
Cabeça e Pescoço	14 (5.1%)	8 (7.6%)	
Sistema Nervoso Central	3 (1.1%)	2 (1.9%)	
Outros	51 (18.7%)	21 (20.0%)	
Metastização, n (%)	109 (39.9%)	35 (33.3%)	<i>p</i> =0.237
Tratamento da doença oncológica, n (%)			<i>P</i> =0.325
Curativo	27 (9.9%)	20 (19.1%)	
Paliativo	72 (26.4%)	24 (22.8%)	
Sem tratamento ativo	174 (63.7%)	61 (58.1%)	
Comorbilidades, n (%)			
Cardiovasculares	237 (86.8%)	82 (78.0%)	<i>p</i> =0.036
Respiratórias	68 (24.9%)	34 (32.4%)	<i>p</i> =0.143
Renais	44 (16.1%)	9 (8.6%)	<i>p</i> =0.155
Genitourinárias	39 (14.3%)	11 (10.5%)	<i>p</i> =0.327

internamentos de doentes sob antibioterapia ($n=72$ (23.1%) vs. $n=18$ (13.4%), $p=0.020$). As readmissões no serviço de Urgência nos 30 dias após alta não diferiram significativamente entre internamentos com prescrição de antibioterapia ($n=95$, 39.6%) e sem prescrição ($n=46$, 39.7%), $p=0.899$. Também no que respeita ao período de 30 dias após alta, não houve diferenças significativas na mortalidade ($n=43$, 17.9% (sob antibioterapia) vs. $n=22$, 19.0% (sem antibioterapia), $p=0.810$) e nos reinternamentos ($n=62$, 25.8% (sob antibioterapia) vs. $n=25$, 21.6% (sem antibioterapia), $p=0.378$).

A mortalidade intra-hospitalar foi significativamente superior nos doentes sem tratamento ativo ($n=65$, 24.3%), comparando com os doentes sob tratamento curativo ($n=5$, 8.5%) e paliativo ($n=20$, 16.8%), $p=0.013$. Também se verificou esta tendência na mortalidade nos 30 dias após alta, registando-se nos doentes sem tratamento ativo uma percentagem de 21.2% ($n=43$), nos doentes com tratamento curativo 5.6% ($n=3$) e com tratamento paliativo 19.2% ($n=19$), $p=0.029$. As readmissões no SU nos 30 dias após alta foram superiores nos doentes sob tratamento paliativo ($n=48$, 48.5%), comparativamente à taxa de readmissões nos doentes sob tratamento curativo ($n=14$, 25.9%) e sem tratamento ativo ($n=79$, 38.9%), $p=0.023$. As percentagens de reinternamentos não variaram de

forma estatisticamente significativa entre os doentes sem tratamento ativo ($n=50$, 24.6%), sob tratamento curativo ($n=8$, 14.8%) e sob tratamento paliativo ($n=29$, 29.3%), $p=0.137$. Não se registaram diferenças significativas em termos de demora mediana de internamento entre doentes sem tratamento ativo (6 dias) e doentes sob tratamento curativo (7 dias) e paliativo (6 dias), $p=0.289$.

Nesta amostra, também se verificou que a mortalidade intra-hospitalar foi significativamente superior nos internamentos de doentes sem QT ativa ($n=76$, 22.5% vs. $n=14$, 13.0%). A demora mediana de internamento foi de 7 dias para doentes sob QT ativa e 6 dias para os restantes, $p=0.407$. No que respeita ao período de 30 dias após alta, nos doentes sob QT ativa, a percentagem de readmissões no SU foi 39.4% ($n=37$) (vs. $n=104$, 39.7%; $p=0.955$), a percentagem de reinternamentos foi 23.4% ($n=22$) (vs. $n=65$, 24.8%; $p=0.786$) e a mortalidade foi 19.1% ($n=18$) (vs. $n=47$, 17.9%; $p=0.794$).

Características das infeções e antibioterapia prescrita

Os focos mais frequentes de infeção foram o respiratório ($n=148$, 47.0%) e o urinário ($n=106$, 33.7%). Outros focos

infeciosos documentados foram o abdominal (n=25, 7.9%) e pele e tecidos moles (n=3, 0.9%). Em 33 casos (10.5%) não foi identificado o foco de infeção (fig. 1). As infeções mais frequentes foram as infeções adquiridas na comunidade (n=160, 50.8%), seguindo-se as IACS (n=117, 37.1%) e as infeções hospitalares (n=38, 12.1%) (fig. 2).

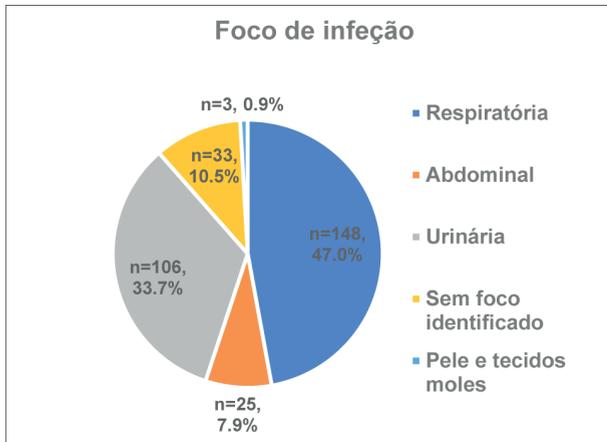


Figura 1. Frequência dos focos infecciosos.

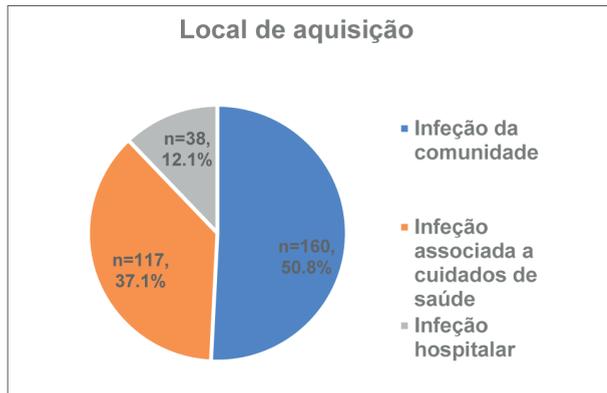


Figura 2. Frequência das infeções em relação ao local de aquisição.

A antibioterapia foi iniciada empiricamente em 237 casos (76.0%), tendo sido administrados antibióticos de forma dirigida em 73 casos (23.4%) e de forma profilática em 2 casos (0.6%) (fig. 3).

As classes de antibióticos mais frequentemente prescritas foram as penicilinas (n=213, 48.3%), as cefalosporinas (n=87,

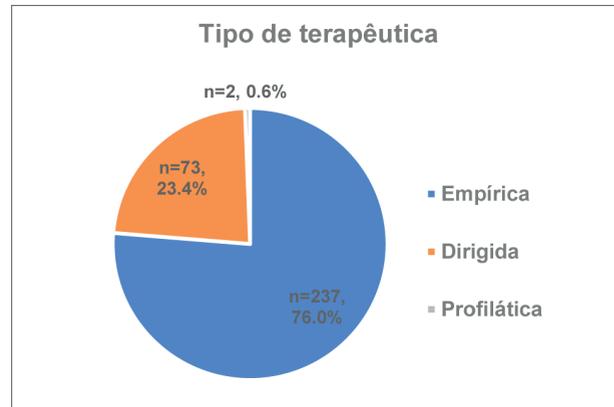


Figura 3. Frequência da antibioterapia prescrita de formas empírica, dirigida e profilática.

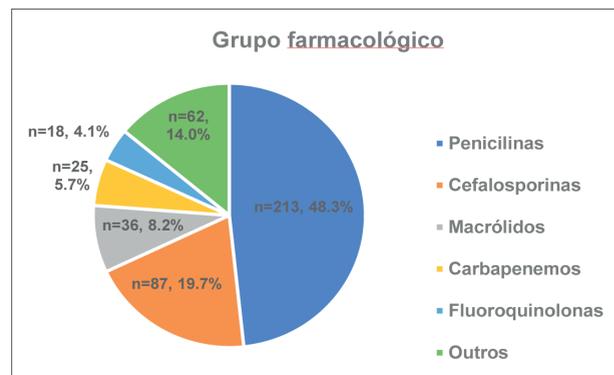


Figura 4. Frequência da antibioterapia prescrita consoante classe farmacológica.

19.7%) e os macrólidos (n=36, 8.2%) (fig. 4). Houve 25 prescrições de carbapenemos (5.7%).

As infeções adquiridas na comunidade foram as mais comuns dentro de todos os focos infecciosos, exceto no caso de infeções sem foco identificado, onde as IACS tiveram maior proporção (n=16, 48.5%) (tabela 3).

A mortalidade intra-hospitalar foi significativamente superior nos doentes com infeções respiratórias (n=47, 32.6%), comparando com doentes com infeções urinárias (n=13, 12.4%), abdominais (n=5, 20.0%), cutâneas/tecidos moles (n=0, 0.0%) e sem foco identificado (n=7, 21.2%), $p=0.004$ (tabela 4). Não houve diferenças estatisticamente significativas na demora mediana, na mortalidade e nas readmissões nos 30 dias após alta entre os diferentes focos de infeção (tabela 4).

Tabela 3. Frequências dos focos infecciosos consoante local de aquisição da infeção.

	Infeção adquirida na comunidade	Infeção associada a cuidados de saúde	Infeção hospitalar	Total (por foco)
Infeção respiratória	77 (52.0%)	52 (35.1%)	19 (12.8%)	148 (47.0%)
Infeção urinária	52 (49.1%)	41 (38.7%)	13 (12.3%)	106 (33.7%)
Infeção abdominal	17 (68.0%)	7 (28.0%)	1 (4.0%)	25 (7.9%)
Infeção pele/tecidos moles	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)
Infeção sem foco identificado	12 (36.4%)	16 (48.5%)	5 (15.2%)	33 (10.5%)
Total (por local de aquisição)	160 (50.8%)	117 (37.1%)	38 (12.1%)	315 (100%)

Tabela 4. Outcomes clínicos nos diferentes focos infecciosos e locais de aquisição de infeção.

	Demora mediana, dias (mín-máx)	Mortalidade intra-hospitalar, n (%)	Readmissões no serviço de Urgência nos 30 dias após alta, n (%)	Reinternamentos nos 30 dias após alta, n (%)	Mortalidade nos 30 dias após alta, n (%)
Infeções respiratórias	7 (0-49)	47 (32.6)	39 (40.2)	32 (33.0)	19 (19.6)
Infeções urinárias	7.5 (0-63)	13 (12.4)	40 (43.5)	24 (26.1)	19 (19.6)
Infeções abdominais	9 (0-33)	5 (20.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
Infeções cutâneas/tecidos moles	12 (2-19)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infeções sem foco identificado	8 (1-79)	7 (21.2)	11 (42.3)	4 (15.4)	3 (11.5)
Infeções adquiridas na comunidade	6 (0-79)	35 (21.9)	42 (33.9)	24 (19.4)	14 (11.3)
Infeções associadas a cuidados de saúde	8 (0-33)	28 (23.9)	38 (42.7)	26 (29.2)	24 (27.0)
Infeções hospitalares	9.5 (2-49)	13 (34.2)	14 (56.0)	12 (48.0)	5 (20.0)

Tabela 5. Antibióticos prescritos consoante local de aquisição e focos de infeção. IC: Infeções adquiridas na comunidade; IACS: Infeções associadas a cuidados de saúde; IH: Infeções hospitalares.

		Infeções respiratórias, n (%)			Infeções urinárias, n (%)			Infeções abdominais, n (%)			Infeções pele/tecidos moles, n (%)			Infeções sem foco, n (%)			Total de prescrições por antibiótico, n (%)
		IC	IACS	IH	IC	IACS	IH	IC	IACS	IH	IC	IACS	IH	IC	IACS	IH	
Penicilinas, n (%)	Amoxicilina/ácido clavulânico	53 (51.5)	23 (31.9)	8 (25.8)	8 (14)	8 (14.3)	2 (9.5)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	8 (44.4)	3 (10.7)	1 (14.3)	117 (26.5%)
	Piperacilina/tazobactam	9 (8.7)	27 (37.5)	13 (41.9)	5 (8.8)	12 (21.4)	5 (23.8)	1 (3.7)	2 (14.3)	1 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	3 (16.7)	11 (39.3)	3 (42.9)	93 (21.1%)
	Flucloxacilina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7.1)	0 (0)	2 (0.5%)
	Penicilina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	0 (0)	1 (0.2%)
Cefalosporinas, n (%)	Cefuroxima	0 (0)	1 (1.4)	2 (6.5)	19 (33.3)	12 (21.4)	6 (28.6)	9 (33.3)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	1 (14.3)	52 (11.8%)
	Ceftriaxona	2 (1.9)	1 (1.4)	1 (3.2)	13 (22.8)	6 (10.7)	0 (0)	2 (7.4)	3 (21.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (16.7)	0 (0)	0 (0)	31 (7.0%)
	Ceftazidima	1 (1)	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.5%)
	Cefotaxima	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2%)
	Cefixima	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2%)
Macrólidos, n (%)	Azitromicina	26 (25.2)	9 (12.5)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	36 (8.2%)
Carbapenemos, n (%)	Meropenem	1 (1)	2 (2.8)	2 (6.5)	0 (0)	4 (7.1)	3 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	5 (17.9)	1 (14.3)	19 (4.3%)
	Ertapenem	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (7.1)	1 (4.8)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (1.4%)
Fluoroquinolonas, n (%)	Ciprofloxacina	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (4.8)	2 (7.4)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (16.7)	1 (3.6)	0 (0)	11 (2.5%)
	Levofloxacina	4 (3.9)	2 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (1.4%)
	Norfloxacina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2%)
Nitroimidazóis, n (%)	Metronidazole	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (37)	2 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (2.7%)
Glicopeptídeos, n (%)	Vancomicina	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11.1)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)	11 (2.5%)
Derivados do ácido fosfónico, n (%)	Fosfomicina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (12.2)	3 (5.4)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (2.5%)
Sulfonamidas, n (%)	Trimetoprim/sulfametoxazole	1 (1)	0 (0)	1 (3.2)	3 (5.3)	1 (1.8)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1.8%)
Lincosamidas, n (%)	Clindamicina	2 (1.9)	4 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (1.6%)
Aminoglicosídeos, n (%)	Amicacina	0 (0)	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)	4 (7.1)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (1.4%)
	Gentamicina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2%)
Tetraciclina, n (%)	Doxiciclina	2 (1.9)	1 (1.4)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.6%)
Oxazolidonas, n (%)	Linezolid	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2%)
Total de prescrições por foco infeccioso, n (%)		103 (100)	72 (100)	31 (100)	57 (100)	56 (100)	21 (100)	27 (100)	14 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	18 (100)	28 (100)	7 (100)	439 (99.5%)*

* Não estão incluídas nesta tabela duas prescrições de antibióticos que foram administrados de forma profilática.

A demora mediana diferiu de forma estatisticamente significativa consoante o local de aquisição de infeção. Nas infeções da comunidade foi de 6 dias (mínimo: 0; máximo: 79), nas IACS foi de 8 dias (mínimo: 0; máximo: 33) e nas hospitalares foi de 9.5 dias (mínimo: 2; máximo: 49), $p < 0.001$. Registaram-se, também, diferenças estatisticamente significativas na mortalidade aos 30 dias após alta, sendo de 11.3% (n=14) nas infeções da comunidade, 27% (n=24) nas IACS e 20.0% (n=5) nas hospitalares, $p = 0.013$. A taxa de reinternamentos nos 30 dias após alta foi significativamente maior nas infeções hospitalares (n=12, 48.0%) e nas IACS (n=26, 29.2%), comparando com as infeções da comunidade (n=24, 19.4%), $p = 0.008$ (tabela 4).

A mortalidade intra-hospitalar foi de 21.9% (n=35) nas infeções da comunidade, 23.9% (n=28) nas IACS e 34.2% (n=13) nas infeções hospitalares, $p = 0.279$. A taxa de readmissões no serviço de Urgência foi de 33.9% (n=42) nas infeções da comunidade, 42.7% (n=38) nas IACS e 56.0% (n=14) nas hospitalares, $p = 0.087$ (tabela 4).

O antibiótico mais frequentemente prescrito nas infeções respiratórias da comunidade foi a amoxicilina/ácido clavulânico (n=53, 51.5%). Nas infeções respiratórias associadas a cuidados de saúde e nas infeções hospitalares, o antibiótico mais prescrito foi a piperacilina/tazobactam (n=27, 37.5%; n=13, 41.9%, respetivamente) (tabela 5).

Nas infeções urinárias da comunidade, a cefuroxima foi o antibiótico mais vezes prescrito. As penicilinas foram os antibióticos mais usados nas infeções associadas a cuidados de saúde (n=20, 35.7%) e hospitalares (n=7, 33.3%), com preponderância da piperacilina/tazobactam.

Cerca de 48% (n=12) das prescrições de carbapenemos foram em contexto de infeções urinárias (IACS e hospitalares) (tabela 5).

Discussão

Neste estudo procurou-se caracterizar as infeções e analisar a prescrição de antibioterapia, bem como os *outcomes* clínicos, numa amostra de doentes oncológicos internados.

Na comparação de *outcomes* entre internamentos com e sem prescrição de antibioterapia, verificou-se que os doentes oncológicos sob antibioterapia em internamento tiveram maior demora mediana. Por um lado, a necessidade de administração de antibióticos por via parentérica implicou, em vários casos, hospitalizações mais demoradas. Por outro lado, a mortalidade intra-hospitalar também foi superior nos doentes sob antibioterapia, pelo que a gravidade dos quadros infecciosos também pode ajudar a explicar esta diferença na demora de internamento.

As infeções respiratórias foram as mais comuns e as que causaram maior mortalidade intra-hospitalar. Verificou-se, também, que a percentagem de prescrições dirigidas é baixa, presumindo-se, a partir deste dado, uma baixa taxa de isolamentos microbiológicos. Nesta amostra, a percentagem de internamentos com ocorrência de IACS foi 26.2%. Trata-se de uma percentagem su-

perior quando comparado com dados de 2017 da população geral internada em Portugal (7.8%)¹⁰. Registou-se, também, que as IACS e infeções hospitalares nos doentes oncológicos relacionaram-se com maior demora mediana, maior percentagem de reinternamentos e de mortes nos 30 dias após alta.

Pela definição de infeção associada a cuidados de saúde, a probabilidade de uma infeção aguda no doente oncológico ser classificada como IACS é maior, visto que muitos dos doentes oncológicos desta amostra estavam sob quimioterapia e o doente oncológico, sendo mais vulnerável, terá risco acrescido de maior frequência e gravidade de intercorrências infecciosas, implicando mais admissões hospitalares e administração de antibióticos pela via endovenosa. Nesta perspetiva, é possível justificar a ocorrência de piores *outcomes* clínicos, nomeadamente demora mediana, mortalidade e reinternamentos aos 30 dias após alta, neste tipo de infeções.

Os antibióticos mais usados foram as penicilinas, as cefalosporinas e os macrólidos. Dentro destas classes, foram usados maioritariamente antibióticos de menor espetro. Estas classes farmacológicas são também as mais prescritas na população geral em contexto de internamento nos hospitais portugueses, não havendo dados sobre amostras compostas exclusivamente por doentes oncológicos¹⁰.

Os carbapenemos totalizaram 5.7% de todas as prescrições. Esta percentagem é superior à percentagem de prescrição de carbapenemos neste serviço de Medicina Interna, segundo dados de 2016 (aproximadamente, 3%)¹¹. Esta diferença é explicada também pela maior percentagem de IACS e infeções hospitalares, que implicam, em muitos casos, a prescrição de antibióticos de espetro de ação mais alargado. Contudo, pode-se considerar a percentagem de uso de carbapenemos relativamente baixa, atendendo à elevada taxa de IACS e infeções hospitalares nesta amostra. Isto pode ser explicado pelo recurso dos profissionais de saúde à carta microbiológica do hospital, que ajuda a adequar os antibióticos aos microorganismos isolados de acordo com os seus perfis de sensibilidade aos antimicrobianos.

As principais limitações deste estudo prendem-se com a sua natureza retrospectiva e com a necessidade de consulta de registos por vezes com informações omissas nos processos clínicos dos doentes. A colheita de dados acerca da presença de dispositivos médicos (como sondas vesicais e cateteres venozos centrais), do tipo de tratamento antineoplásico ativo (nomeadamente, fármacos usados na QT) e de possíveis efeitos adversos associados (como a toxicidade hematológica e a imunossupressão), bem como a análise da ocorrência de infeções víricas e fúngicas concomitantes, permitiria uma caracterização mais pormenorizada do contexto de desenvolvimento de infeções bacterianas agudas.

Conclusões

A prescrição adequada de antibioterapia nos doentes oncológicos está diretamente associada à melhoria da prestação de

cuidados de saúde. A estratégia no presente e que se deverá perpetuar no futuro passa, essencialmente, por reduzir a incidência e prevalência das infeções, com especial foco nas IACS e infeções hospitalares, apostando na prevenção, e diminuir o impacto em termos de morbilidade e mortalidade das infeções agudas através de estratégias terapêuticas mais eficazes.

Neste sentido, é necessário aprofundar a investigação sobre possíveis fatores que estejam implicados no desenvolvimento de infeções e nos outcomes clínicos. Esta análise passa pela caracterização dos isolamentos microbiológicos, relacionando-os com os diferentes tipos de neoplasias e tratamentos respetivos, e pelo estudo dos benefícios e riscos associados ao uso de antibioterapia de largo espectro. Também a compreensão do impacto do microbioma humano no risco infeccioso poderá permitir determinar biomarcadores de disbiose e individualizar o tratamento e prevenção secundária das infeções bacterianas, tratando-se esta de uma forma de potenciar a aplicação da medicina de precisão no doente oncológico¹².

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

FV: desenho e execução do estudo, análise e interpretação de dados, elaboração do manuscrito.

RM: desenho e execução do estudo, análise e interpretação de dados.

YM: desenho e execução do estudo, análise e interpretação de dados; revisão crítica e alterações ao manuscrito.

Responsabilidades Éticas

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

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

Fontes de Financiamento: Não existiram 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.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Data confidentiality: Throughout the investigation process, the confidentiality of patient data was ensured.

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

Protection of People and Animals: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations established by the heads of the Clinical Research and Ethics Committee and in accordance with the Declaration of Helsinki revised in 2013 and the World Medical Association.

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

Referências

- World Health Organization. (n.d.). The top 10 causes of death. World Health Organization. Consultado em janeiro 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Stein Richard A. (2011). Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control. JAMA, 305(14), 1488. doi:10.1001/jama.2011.439
- Murray C JL, Ikuta K S, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar G R, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: Lancet. 2022 1;400(10358):1102. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Current report. Centers for Disease Control and Prevention. Consultado em janeiro 2023. URL: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/current.html>
- Paiva J A, Lebre A, Silva M G, Valente M, Pacheco P. Infeções E Resistências Aos Antimicrobianos: Relatório Anual Do Programa Prioritário PPCIRA, 2021. Direção-Geral da Saúde. Lisboa, 2022
- Rolston KV. Infections in cancer patients with solid tumors: a review. Infect Dis Ther. 2017;6:69-83. doi:10.1007/s40121-017-0146-1
- Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. Cancer Treat Res. 2014;161:43-89. doi:10.1007/978-3-319-04220-6_2
- Guimarães C, Lares Santos C, Costa F, Barata F. Pneumonia associada aos cuidados de saúde versus pneumonia adquirida na comunidade: entidades diferentes, abordagens distintas [Pneumonia associated with health care versus community acquired pneumonia: different entities, distinct approaches]. Rev Port Pneumol. 2011;17(4):168-71. Portuguese. doi: 10.1016/j.rppneu.2011.01.001. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21703809.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022, September 6). FASTSTATS - leading causes of death. Centers for Disease Control and Prevention. Consultado em 2023. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>
- Rodrigues MR, Lebre A, Alves A, Félix AM, Cruz A P, Palos C, et al. Programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos 2017. Direção-Geral da Saúde. Lisboa, 2017. ISSN: 2184-1179.
- Martins Y, Ribeiro H, Tavares LP. Antibioterapia no Serviço de Medicina Interna. Poster apresentado no XXII Congresso Nacional de Medicina Interna, Viana do Castelo, 2016.
- Galloway-Peña J, Brumlow C, Shelburne S. Impact of the Microbiota on Bacterial Infections during Cancer Treatment. Trends Microbiol. 2017 Dec;25(12):992-1004. doi: 10.1016/j.tim.2017.06.006. Epub 2017. PMID: 28728967.

Caso Clínico

Autores:

Sara Simões¹, Sofia Ramos¹, Maria Adelina Costa², Carlos Fardilha¹, Paulo Costa^{1,2}

Afiliação:

1. Serviço de Radioncologia do Hospital de Braga – Braga, Portugal
2. Serviço de Radioncologia Júlio Teixeira SA – Instituto CUF– Porto, Portugal

ORCID:

Sara Simões - 0009-0007-3473-7149

Autor para correspondência:

Sara Alexandra Freitas Simões
Rua Professor Doutor João Carvalho n 41
fração 4.5 real
4700-289 Braga, Portugal
Sarinha_freitas24@hotmail.com

Recebido/Received: 2023-05-25

Aceite/Accepted: 2023-10-18

Published/Publicado: 2023-11-20

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Radioterapia estereotáxica no tratamento de adenocarcinoma da ampola de Vater metastizado: a propósito de um caso clínico.

Stereotactic radiotherapy for metastatic ampullary adenocarcinoma: a case report

Resumo

Adenocarcinoma da ampola de Vater é uma malignidade rara e agressiva. O tratamento habitual para a doença metastática assenta em quimioterapia sistémica. A radioterapia estereotáxica (SBRT) é uma nova opção de tratamento que administra altas doses de radiação a um alvo pequeno, minimizando danos aos tecidos circundantes. Este caso clínico sugere que a SBRT pode ser eficaz no controlo de sintomas e na melhoria da sobrevivência em pacientes selecionados com adenocarcinoma da ampola de Vater metastático.

Palavras-chave: Adenocarcinoma da ampola metastizado; Radioterapia estereotáxica.

Abstract

Ampulla of Vater adenocarcinoma is a rare and aggressive malignancy. The standard treatment for metastatic disease is systemic chemotherapy. Stereotactic radiotherapy (SBRT) is a newer treatment option that delivers high doses of radiation to a small target with minimal damage to surrounding tissue. This case report suggests that SBRT may be effective in controlling symptoms and improving survival in selected patients with metastatic ampullary adenocarcinoma.

Key-words: Metastatic ampullary adenocarcinoma; Stereotactic radiotherapy.

Introdução

Os tumores da ampola de Vater são raros e apresentam mau prognóstico, com taxas de sobrevivência aos 5 anos de 5 a 15%.

A doença metastática é encontrada frequentemente ao diagnóstico e localiza-se mais comumente no fígado e peritoneu e, em menor escala, nos pulmões, pleura e outros órgãos.

O tratamento sistémico é o *standard* na doença em estadio IV, com baixa sobrevivência global. Faltam evidências suficientes no que diz respeito à segurança e eficácia dos tratamentos ablativos locais, como cirurgia e radioterapia estereotáxica no contexto de carcinoma da ampola de Vater oligometastizado.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, com antecedentes de adenocarcinoma da ampola de Vater aos 55 anos, submetido a duodeno-pancreatectomia cefálica

em novembro de 2011, com estadiamento patológico T2G-3N1M0, correspondendo a estadiamento IIB. Tratava-se de um tumor pouco diferenciado, com invasão da parede duodenal e múltiplas metástases ganglionares, com 13 gânglios envolvidos de um total de 21 excisados. Realizou 2 ciclos de quimioterapia adjuvante com Gencitabina e Oxaliplatina até janeiro de 2012, 2 ciclos de Gencitabina até abril de 2012 e reinício de Gencitabina e Oxaliplatina em maio de 2012.

Após um período de 1 mês, foram detetadas três lesões metastáticas a nível ósseo, hepático e ganglionar (mesentérico superior). No contexto de doença oligometastática, em doente com bom estado geral, foi proposto tratamento de radioterapia estereotáxica (SBRT) às três metástases, que realizou em junho de 2012, na dose de 36Gy em 3 frações, com boa tolerância, retomando posteriormente a quimioterapia.

Por persistência da doença, efetuou novo tratamento de radioterapia estereotáxica abdominal, a nível hepático (segmento VI) e mesentérico (ganglionar), mesmo esquema, que terminou em fevereiro de 2013, com boa tolerância.

Após 9 meses, em novembro de 2013, foi submetido a novo tratamento de radioterapia estereotáxica à região supraclavicular esquerda na dose total de 60 Gy, em 8 frações de 7,5 Gy. Além disso, tratou com a mesma técnica, simultaneamente, dois focos metastáticos na região torácica e abdominal, na dose total de 50 Gy em 10 frações de 5 Gy, com boa tolerância.

A PET-CT de março de 2014, revelou resposta completa nas áreas tratadas.

Após 7 meses, faz novo tratamento de SBRT por recidiva a nível abdominal, nomeadamente a duas lesões localizadas na região peri-pancreática e lombo-aórtica. Terminou em junho de 2014, tendo efectuado uma dose total de 36 Gy, em 3 frações de 12 Gy. Tolerou bem o tratamento, referindo pela primeira vez queixas de astenia acentuada.

5 meses depois regressa para outro curso de tratamento por metastização cerebral, tendo sido submetido a radioterapia holocraniana com técnica de intensidade modulada (IMRT) com preservação dos hipocampos, na dose total de 40 Gy em frações de 2,5 Gy. O doente terminou em novembro de 2014, data do último *follow-up*, e tolerou razoavelmente bem o tratamento, mantendo-se em tratamento de manutenção com gencitabina, referindo queixas de astenia. Em março de 2015 por enfarte agudo do miocárdio o doente faleceu. Não há registos de qualquer toxicidade tardia.

Conclusão

O papel ablativo da SBRT no cenário de metastização é objeto de crescente atenção nos últimos anos devido à sua segurança, não invasividade e eficácia demonstrada por vários estudos em diferentes cenários.

Enquanto o tratamento sistémico continua a ser a base da abordagem terapêutica neste tipo de doença, a radioterapia

com doses ablativas de todas as metástases poderia potencialmente melhorar o seu resultado, tal como foi verificado no presente caso clínico. Na era da gestão multidisciplinar, a SBRT deve configurar uma importante opção no seu controlo local. No entanto, serão necessários mais estudos prospetivos para avaliar a integração da SBRT no tratamento destes doentes.

A SBRT representou um tratamento não invasivo, eficaz e seguro. Este relato apresenta, assim, um doente que obteve uma boa resposta clínica e imagiológica após tratamento de SBRT, com resposta praticamente completa nas áreas tratadas com SBRT, permitindo um aumento do controlo local e da sobrevivência deste doente.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

SS: Writing an article and conducting a literature review.

SR,MAC: Suggestions for changes to the text and literature review.

CF and CP: Contribution to the literature review.

SS: redação do artigo e pesquisa bibliográfica.

SR, MAC: sugestões de alterações no texto e pesquisa bibliográfica.

CF e PC: contribuição na revisão bibliográfica.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they

have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD, Conlon KC, Brennan MF. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg.* 1998;228:87-94.
2. Kimura W, Futakawa N, Zhao B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11:223-231.
3. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 8-10
4. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 878-886.
5. Fode MM, Hoyer M. Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. *Radiother Oncol.* 2015
6. Salama JK, Milano MT. Radical irradiation of extracranial oligometastases. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 2902-2912
7. Kamada T, Saitou H, Takamura A, Nojima T, Okushiba SI. The role of radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer: an analysis of 145 consecutive patients treated with intraluminal and/or external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34:767-774.
8. Sikora SS, Balachandran P, Dimri K, Rastogi N, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Adjuvant chemo-radiotherapy in ampullary cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:158-163.
9. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230:776-782; discussion 782-784.
10. Acharya A, et al. Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2017;104(7):814-22.
11. Bonet M, et al. Adjuvant therapy for true ampullary cancer: a systematic review. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(8):1407-13.
12. Kamarajah SK. Adjuvant radiotherapy following pancreaticoduodenectomy for ampullary adenocarcinoma improves survival in node-positive patients: a propensity score analysis. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(9):1212-8.
13. Smeenk HG, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg.* 2007;246(5):734-40.
14. Krishnan S, et al. Role of adjuvant chemoradiation therapy in adenocarcinomas of the ampulla of Vater. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):735-43.

Errata

Revista Portuguesa de Oncologia

Volume 6 | Número 2 | Abr.-Jun. 2023

Página 1 (Índice)

Onde se lê:

Artigos de revisão sistemática

- [Locally advanced/metastatic gastric cancer: Real-world data on first-line treatment with platin-based doublets](#)
Helena Luna País, André Mansinho, Teresa Raquel Pacheco, Patrícia Miguel Semedo, Soraia Lobo-Martins,
Raquel Lopes-Brás, Cecília Melo Alvim, Rita Paiva, Sara Dâmaso, Inês Pinho, Leonor Matos, Leonor Fernandes,
Gonçalo Fernandes, Francisco Branco, Luís Costa, Leonor Ribeiro 55
- [Real-world data of ribociclib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. A pharmaceutical analysis for therapeutic optimization.](#) Daniela Brandão, Ana Magalhães Ferreira 62
- [Clinical features and management strategies for primary bone sarcomas: experience of a Portuguese Sarcoma Center](#)
Joaquim Soares do Brito, Miguel Esperança Martins, Rodrigo Goes, André Spranger, Paulo Almeida, Isabel Fernandes, José Portela 68

Deve lêr-se:

Artigos originais

- [Locally advanced/metastatic gastric cancer: Real-world data on first-line treatment with platin-based doublets](#)
Helena Luna País, André Mansinho, Teresa Raquel Pacheco, Patrícia Miguel Semedo, Soraia Lobo-Martins,
Raquel Lopes-Brás, Cecília Melo Alvim, Rita Paiva, Sara Dâmaso, Inês Pinho, Leonor Matos, Leonor Fernandes,
Gonçalo Fernandes, Francisco Branco, Luís Costa, Leonor Ribeiro 55
- [Real-world data of ribociclib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. A pharmaceutical analysis for therapeutic optimization.](#) Daniela Brandão, Ana Magalhães Ferreira 62
- [Clinical features and management strategies for primary bone sarcomas: experience of a Portuguese Sarcoma Center](#)
Joaquim Soares do Brito, Miguel Esperança Martins, Rodrigo Goes, André Spranger, Paulo Almeida, Isabel Fernandes, José Portela 68

Páginas 55, 62 e 68

Onde se lê:

Artigo de revisão sistemática

Deve lêr-se:

Artigo original

