



Especial
European Society for Medical Oncology — ESMO

**CÂNCER RENAL METASTÁTICO TEM
NOVA OPÇÃO TERAPÊUTICA**

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carlos Augusto Vasconcelos
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RJ



André Fay
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RS



Luiz Flávio Coutinho
Oncologista Clínico
Oncocentro - Oncoclínicas MG



Diogo Rosa
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RJ

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Mariane Fontes
Oncologista Clínica
Oncoclínicas RJ



Diogo Rosa
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RJ

CÂNCER RENAL METASTÁTICO TEM NOVA OPÇÃO TERAPÊUTICA

Combinação de nivolumabe e cabozantinibe, avaliada no estudo CheckMate 9ER, tem bons resultados em primeira linha de tratamento

O câncer renal, ou carcinoma de células renais (CCR), é uma doença silenciosa, muitas vezes descoberta por acaso em exames de rotina ou solicitados por outras razões. As manifestações mais comumente relacionadas ao CCR são dor abdominal, hematúria e massa palpável no exame do abdome, mas essas três manifestações só se apresentam juntas em cerca de 10% dos casos. Neste cenário, o desafio é encontrar alternativas de tratamento para o CCR, com muitos tumores diagnosticados em estágio avançado. No Congresso ESMO 2020, um estudo chamou atenção, o CheckMate 9ER. Os resultados apresentados no evento sugerem mais uma opção eficaz para pacientes com câncer de rim metastático candidatos a tratamento em primeira linha.

O estudo de fase III avaliou 651 pacientes comparando duas terapias: inibidor de checkpoint nivolumabe mais o inibidor de multiquinase cabozantinibe versus sunitinibe, um inibidor de tirosina quinase, para tratamento de primeira linha de carcinoma de células claras renais avançado. No braço experimental, foi oferecido um esquema composto por nivolumabe 240 mg a cada duas semanas associado ao cabozantinibe 40 mg diários. O grupo controle fez uso do sunitinibe na dosagem preconizada na prática clínica.

Ao final do estudo, foi constatado que o grupo experimental apresentou uma sobrevida livre de progressão de 16,6 meses contra 8,3 meses no grupo controle. Os resultados preliminares da sobrevida global também foram

estatisticamente diferentes nos dois braços do estudo, favorecendo o grupo experimental. A taxa de resposta do esquema cabozantinibe + nivolumabe foi de 55,7% contra 27,1% do sunitinibe. “Os resultados são muito animadores e vêm corroborar com a superioridade do uso de combinações (imunoterapia + imunoterapia ou imunoterapia + TKI) em primeira linha para pacientes com câncer de rim metastático do tipo células claras”, comenta Mariane Fontes, coordenadora do grupo de uro-oncologia e oncologista da Oncoclínicas RJ. “Com uma mediana de seguimento de 18,1 meses, observou-se uma redução de 49% no risco de progressão com a combinação quando comparado com sunitinibe. Os outros desfechos secundários de eficácia também foram positivos, com uma redução do risco de morte de 40% e uma taxa de resposta objetiva de 55,7% versus 27,1%”, diz Mariane.

Diogo Rosa, oncologista clínico da Oncoclínicas RJ e diretor educacional do LACOG GU, lembra que há outras combinações disponíveis e que a classificação em grupos prognósticos é essencial para decidir a melhor opção de tratamento. “Muitas medicações foram testadas

isoladamente, porém as combinações de alguns desses agentes parecem ser mais eficazes. A classificação em grupos prognósticos é essencial na decisão terapêutica dos pacientes com carcinoma renal metastático. Ela é feita a partir da anamnese e de exames laboratoriais simples, em que utilizamos os critérios de Motzer ou os critérios de Heng para essa definição”, comenta. Atualmente, destaca o oncologista, o tratamento se baseia em duas classes de drogas: as orais, como o sunitinibe, o pazopanibe, o axitinibe e o cabozantinibe, e os imunoterápicos inibidores de checkpoint, como o ipilimumabe, o nivolumabe, o pembrolizumabe e o avelumabe.

O estudo CheckMate 9ER também relatou que os eventos adversos relacionados ao tratamento foram comuns em ambos os grupos: 96,6% entre aqueles que receberam nivolumabe mais cabozantinibe e 93,1% entre os que receberam sunitinibe. As incidências de diarreia, hipertensão e síndrome mão-pé foram, respectivamente, de 57%, 30% e 38% no braço experimental, contra 43%, 33% e 40% no braço controle. Os eventos de alto grau (grau 3 ou superior) foram um pouco maiores no grupo que recebeu

nivolumabe mais cabozantinibe (60,6% vs 50,9%). “É importante ressaltar que já dispomos de outros esquemas que combinam inibidores de tirosina quinase com imunoterápicos no cenário do CCR metastático, então, por se tratar de uma combinação semelhante a outras já utilizadas, os efeitos colaterais se apresentaram dentro do esperado,” lembra Diogo.

Os oncologistas veem como promissora a utilização da nova proposta terapêutica diante dos resultados apresentados no CheckMate 9ER. “Passamos a ter mais uma opção eficaz de tratamento para pacientes com câncer de rim metastático candidatos a tratamento em primeira linha. A combinação de imunoterapia e TKI proporciona de forma mais rápida e precoce um ganho de sobrevida em relação ao sunitinibe”, comenta Mariane, acrescentando que, por outro lado, só se percebe esse benefício com a combinação de imunoterapias após pelo menos seis meses de tratamento e que há ainda outras questões a serem respondidas. “Precisamos saber se podemos usar os TKIs por um tempo limitado ou se há benefício na reindução com ipilimumabe na progressão quando utilizamos combinações de imunoterapias.”

A avaliação de Diogo vai na mesma direção. Questionado sobre o potencial de a nova combinação alterar a prática clínica, afirma: “Certamente que sim. Provavelmente a discussão sobre o melhor tratamento de primeira linha será entre as três terapias avaliadas nos estudos Checkmate 9ER, Checkmate 214 e Keynote 726”. O especialista acrescenta: “Como as duas medicações já estão aprovadas no Brasil, é uma questão de revisão de bula para uma nova indicação. Espera-se que ainda no primeiro semestre de 2021 nós tenhamos esse tratamento à disposição.”

REFERÊNCIA DESTE ARTIGO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

696O_PR - Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. Choueiri TK, et al. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325.

<https://bit.ly/3mo4EH7>



EXPEDIENTE

Publisher

Simone Simon

Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

Curadoria

Senso Comunicação - Moura Leite Netto

Reportagens

Jiane Carvalho
Mariana Lenharo

Marketing Médico Oncoclínicas

Anna Carolina G. Cardim Azevedo
Débora Castro Giraldi
Renata Canuta Tenório

Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

Mídias digitais

Ana Floripes Mendonça

Revisão

Patrícia Cueva

ESTUDOS EM DESTAQUE - CÂNCER GENITURINÁRIO

Veja abaixo o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento em cada tema:

Câncer urotelial - **Estudo de fase III, randomizado e aberto com o durvalumabe de primeira linha (D) com ou sem tremelimumabe (T) vs. quimioterapia padrão para pacientes com carcinoma urotelial irressecável, localmente avançado ou metastático (DANUBE).**

Embora tenha sido observada uma tendência de melhora em sobrevida global (OS) com durvalumabe de primeira linha (D) comparada com quimioterapia à base de platina (CT) na população com alta expressão de PD-L1, assim como em D associado com tremelimumabe (T) comparado com CT, essa melhora não alcançou significância estatística. O resultado desse estudo de fase III, randomizado e aberto envolveu 1.032 pacientes com carcinoma urotelial irressecável, localmente avançado ou metastático. Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3-4 ocorreram em 14%, 28% e 60% dos pacientes nos braços D, D+T e CT, com mortes possivelmente relacionadas ao tratamento em 0,6%, 0,6% e 0,3% dos pacientes, respectivamente.

T.B. Powles et al. T.B. A phase III, randomized, open-label study of first-line durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) vs standard of care chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE). ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/6970.pdf

Câncer urotelial - **Resultados relatados pelo paciente (PROs) do IMvigor130: estudo de fase III global, randomizado e parcialmente cego de atezolizumabe (atezo) + quimioterapia à base de platina (PBC) vs. placebo (PBO) + PBC em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (mUC) não tratados anteriormente.**

Com base nos resultados relatados pelo paciente (PROs) e no perfil de segurança, o atezolizumabe (atezo) associado com quimioterapia à base de platina (PBC), quando comparado com placebo (PBO) + PBC, se mostrou uma nova opção relevante de tratamento de primeira linha para pacientes com carcinoma urotelial metastático. Essa é a conclusão do estudo IMvigor130. Participaram 1.213 pacientes nesse estudo de fase III, parcialmente cego. Os autores concluíram que atezo + PBC melhorou a sobrevida livre de progressão (PFS) quando comparada com PBO + PBC.

A. Bamias et al. Patient-reported outcomes (PROs) from IMvigor130: A global, randomised, partially blinded phase III study of atezolizumab (atezo) + platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo (PBO) + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/6980.pdf

Câncer de próstata - **IPATential150: estudo de fase III de ipatasertibe (ipat) mais abiraterona (abi) vs. placebo (pbo) mais abiraterona em câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC).**

No estudo IPATential150, de fase III, foram randomizados 1.101 pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC): 547 para ipatasertibe (ipat) mais abiraterona (abi) e 554 para placebo (pbo) mais abiraterona. Após acompanhamento médio de 19 meses, observou-se que ipat + abi como tratamento de primeira linha resultou em melhor sobrevida livre de progressão (PFD) por causa da atividade antitumoral. Eventos adversos graves (EAs) ocorreram em 40% e em 23% dos pacientes que receberam ipat e pbo, respectivamente.

J.S. de Bono et al. Tential150: Phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs placebo (pbo) plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/LBA4.pdf



Câncer urotelial - Manutenção de primeira linha (1L) com avelumabe + melhor tratamento de suporte (BSC) vs. BSC sozinho para carcinoma urotelial avançado (UC): associação entre desfechos clínicos e biomarcadores exploratórios.

No estudo de fase III JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432), evidenciou-se que avelumabe como tratamento de primeira linha de manutenção associado com o melhor tratamento de suporte (BSC), comparado com BSC sozinho, apresentou uma significativa melhora de sobrevida global (OS) para pacientes com carcinoma urotelial com PD-L1 positivo. Os autores reforçam que os benefícios da manutenção de primeira linha de avelumabe estão positivamente associados a biomarcadores de atividade imunológica e negativamente associados a biomarcadores de homeostase tumoral e inflamação crônica.

T.B. Powles et al. Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): Association between clinical outcomes and exploratory biomarkers. ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/6990.pdf



Câncer de bexiga - Manutenção de primeira linha (1L) com avelumabe + melhor tratamento de suporte (BSC) vs. BSC sozinho com quimioterapia 1L (CTx) para carcinoma urotelial avançado (UC): análises de subgrupo do JAVELIN Bladder 100.

No recorte do estudo JAVELIN Bladder 100 com 700 pacientes com carcinoma urotelial avançado (UC), randomizados para avelumabe + BSC (n = 350) ou melhor tratamento de suporte (BSC) sozinho (n = 350), a combinação proporcionou benefício de sobrevida global (OS) em subgrupos pré-especificados de pacientes cuja doença não progrediu com indução de primeira linha com quimioterapia.

P. Grivas et al. Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTx) for advanced urothelial carcinoma (UC): Subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/704MO.pdf



Câncer urotelial - Pembrolizumabe (P) combinado com quimioterapia (C) vs. quimioterapia de primeira linha isolada (1L) para carcinoma urotelial avançado (UC): KEYNOTE-361.

No estudo KEYNOTE-361, aberto, de fase III, foram comparadas a eficácia e a segurança, como tratamento de primeira linha (1L), do pembrolizumabe (P) combinado com quimioterapia (C) e da quimioterapia de primeira linha isolada, para carcinoma urotelial avançado (UC). Ao avaliar os resultados referentes a 1.010 pacientes, a conclusão é que os benefícios de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS), após adição de P a C, não atingiram significância estatística.

A. Alva et al. Pembrolizumab (P) combined with chemotherapy (C) vs C alone as first-line (1L) therapy for advanced urothelial carcinoma (UC): KEYNOTE-361. ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/LBA23.pdf



Câncer de rim - Classificação da resposta imunológica do rim ccRCC (KIC) aumenta o valor preditivo da assinatura da célula T efetora (Teff) e da angiogênese (Angio) em resposta ao nivolumabe (N).

A análise mostrou um papel semelhante das células do estroma KIC e das assinaturas Angio (angiogênese), com dados que revelam que houve tumores de pior resultado. A classificação KIC identificou microambientes tumorais ligados a bons resultados em N e desvendou o impacto clínico deletério e a potencial imunossupressão exercida por neutrófilos, fibroblastos e células endoteliais.

M. Meylan et al. Kidney ccRCC immune classification (KIC) enhances the predictive value of T effector (Teff) and angiogenesis (Angio) signatures in response to nivolumab (N). ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/7000.pdf



Câncer de próstata - **Análise final de sobrevida global (OS) do estudo PROfound: olaparibe vs. escolha do médico de enzalutamida ou abiraterona em pacientes (pts) com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) e recombinação homóloga para reparo (HRR) de alterações gênicas.**

O PROfound é o primeiro estudo de fase III a mostrar um benefício do inibidor PARP em análises de sobrevida global (OS). O olaparibe comparado com o tratamento de escolha do médico de enzalutamida ou abiraterona em pacientes (pts) com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) e recombinação homóloga para reparo (HRR) de alterações gênicas mostra que ele (olaparibe) confere um prolongamento estatística e clinicamente significativo de sobrevida global contra terapia sequencial com enzalutamida ou abiraterona em homens com câncer de próstata metastático resistente à castração — com progressão na terapia anterior e alterações na BRCA1, BRCA2 ou ATM, com redução de 31% no risco de morte.

J.S.de Bono et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/6100.pdf



Câncer de próstata - **Terapia local no tumor primário para câncer de próstata oligometastático recém-diagnosticado: estudo clínico de fase II, aberto e randomizado prospectivamente.**

Nesse estudo de fase II, no qual se investigou o benefício da prostatectomia radical (RP) ou radioterapia da próstata (RT), os autores concluíram que a terapia local para o câncer de próstata oligometastático primário melhora a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) em pacientes recém-diagnosticados. No entanto, o papel da terapia local radical (RLT) para o tumor primário, nesses pacientes, não está claro.

B. Dai et al. Local therapy to the primary tumour for newly diagnosed, oligo-metastatic prostate cancer: A prospective randomized, phase II, open-label trial. ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/618MO.pdf



Câncer de rim - **Resultados do estudo de fase II orientado por biomarcador com nivolumabe (N) e ipilimumabe ou inibidor de tirosina quinase VEGFR (TKI) em pacientes virgens de tratamento para câncer de rim metastático (m-ccRCC) (pts): estudo BIONIKK.**

Reunindo 308 pacientes, o estudo BIONIKK, de fase II, orientado por biomarcador com nivolumabe (N) e ipilimumabe ou inibidor de tirosina quinase VEGFR (TKI) em pacientes virgens de tratamento para câncer de rim metastático (m-ccRCC), demonstra que, para esse grupo de pacientes, as assinaturas de expressão gênica podem permitir o aumento das taxas de resposta. Além disso, complementam os autores, um extenso programa de translação está planejado para identificar novos biomarcadores.

Y.Vano. Results from the phase II biomarker driven trial with nivolumab (N) and ipilimumab or VEGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in naïve metastatic kidney cancer (m-ccRCC) patients (pts): The BIONIKK trial. ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/LBA25.pdf



Câncer de próstata - **Acetato de abiraterona mais prednisolona para câncer de próstata virgem de tratamento hormonal (CaP): resultados de longo prazo de pacientes metastáticos (M1) no estudo randomizado STAMPEDE (NCT00268476).**

Uma melhora sustentada e substancial na sobrevida global de pacientes com câncer de próstata metastático (M1) foi alcançada com terapia de privação de andrógeno (ADT) associado com acetato de abiraterona + prednisolona, independentemente da carga da doença. Essa é a conclusão do estudo STAMPEDE, de longo prazo, com 1.917 pacientes. O acompanhamento médio aumentou de 3,5 anos para 6,1 anos e o número de mortes com ADT isolado aumentou em 50%.

N.James et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/6110.pdf



Câncer de rim - Nivolumabe + cabozantinibe vs. sunitinibe no tratamento de primeira linha para carcinoma de células renais avançado: primeiros resultados do estudo randomizado de fase III CheckMate 9ER.

No estudo CheckMate, de fase III, randomizado, que comparou nivolumabe (N) associado com cabozantinibe (C) vs. sunitinibe (S), como tratamento de primeira linha, o protocolo N + C demonstrou sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida global (OS) e taxa de resposta global (ORR) superiores para pacientes com carcinoma de células renais avançado. Esses resultados suportam N + C como uma nova opção de inibidor de ponto de controle imunológico e inibidor de tirosina quinase nessa amostra de pacientes.

T.K. Choueiri. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/6960_PR.pdf



Câncer de rim metastático - Associação da concentração (Cmin) de cabozantinibe (Cabo) com a toxicidade (tox) e falha do tratamento em pacientes com carcinoma de células renais metastáticas (mRCC): dados do estudo MONICA.

O cabozantinibe (Cabo) é um novo inibidor de tirosina quinase (TKI) usado em câncer renal de células claras metastático, mas não há dados disponíveis sobre seu monitoramento e associação com toxicidade e eficácia. Partindo dessa premissa, foram incluídos 50 pacientes no estudo MONICA. Ocorreram 20 progressões. Os autores concluíram que a administração de Cabo com concentração média está associada a toxicidade relevante.

L. Cerbone et al. Cabozantinib (Cabo) concentration (Cmin) association with toxicity (tox) and treatment failure in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients: The MONICA study. ESMO Congress 2020.

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2020_abstracts/727P.pdf





SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510

2º andar - Itaim Bibi - São Paulo - SP

CEP: 04543-906 - Tel.: 11 2678-7474