



ESTUDO MULTICÊNTRICO
AVALIA ABLAÇÃO POR
MICRO-ONDAS COM
QUIMIOTERAPIA NO
CÂNCER DE PULMÃO DE
NÃO PEQUENAS CÉLULAS

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carlos Gil
Oncologista Clínico
Grupo Oncoclínicas Botafogo - RJ



Clarissa Mathias
Oncologista Clínica
Núcleo de Oncologia da Bahia - BA



Mariana Lalon
Oncologista Clínica
Centro Paulista de Oncologia - SP

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Ana Caroline Zimmer Gelatti
Oncologista Clínica
Oncoclínicas Porto Alegre - RS



Fernando Obst
Rádio-Oncologista
Oncoclínicas Porto Alegre - RS



Tércia Reis
Oncologista Clínica
Núcleo de Oncologia da Bahia - BA

ESTUDO MULTICÊNTRICO AVALIA ABLAÇÃO POR MICRO-ONDAS COM QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

Pesquisadores demonstraram a superioridade na associação das técnicas como primeira linha de tratamento em pacientes metastáticos.

A terapia-alvo é atualmente o tratamento de primeira escolha para câncer de pulmão avançado quando há alvo específico, por exemplo, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, *Epidermal Growth Factor Receptor*), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*) ou mutações nos genes ALK e ROS. “A análise da expressão de PD-L1 também é uma informação imprescindível antes de decidirmos qual o melhor tratamento inicial para esses pacientes”, explica Tércia Reis, oncologista clínica no Núcleo de Oncologia da Bahia, Grupo Oncoclínicas. Caso o paciente não seja candidato a terapia-alvo ou ao uso de imunoterapia isolada por não apresentar alta expressão de PD-L1, a opção terapêutica seria a combinação de imunoterapia e quimioterapia,

ou quimioterapia isolada se o paciente tiver contraindicação ao uso da imunoterapia.

Ana Caroline Zimmer Gelatti, médica especializada em oncologia torácica que atua no Grupo Oncoclínicas em Porto Alegre (RS), lembra que, sempre que possível, os pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) em estágio metastático deverão ter sua amostra tumoral avaliada para expressão de PD-L1 e, nos casos de carcinoma não escamoso, também deverão ser submetidos à análise molecular, incluindo os genes EGFR, ALK, ROS, BRAF, preferencialmente antes do início do tratamento. “Para pacientes sem mutações sensíveis ou alta expressão de PD-L1 (>50%) o tratamento preconizado é o doublet de quimioterapia à base de platina associado a pembrolizumabe. Para os

indivíduos com alguma alteração alvo-molecular, recomenda-se terapia direcionada conforme a alteração encontrada (EGFR – osimertinibe, afatinibe, erlotinibe, gefitinibe; ALK – alectinibe, brigatinibe, crizotinibe; ROS1 – crizotinibe). E, por fim, naqueles com expressão de PD-L1 acima de 50% temos a possibilidade de usar pembrolizumabe isolado”, descreve Ana Caroline.

Em um estudo prospectivo foi verificado se a ablação por micro-ondas (MWA, *microwave ablation*) associada à quimioterapia poderia oferecer melhores desfechos em termos de sobrevida quando comparada à quimioterapia como tratamento único.

Fernando Obst, rádio-oncologista do Grupo Oncoclínicas em Porto Alegre (RS), explica que a ablação por micro-ondas é um procedimento realizado na área de radiologia intervencionista, em que uma dose ablativa de calor gerado por uma sonda de micro-ondas é aplicada diretamente nos tumores, com capacidade de eliminar lesões comprovadamente malignas. “O termo ablação consiste em erradicação ou substancial destruição tecidual. A técnica é bem difundida por meio de radiofrequência (RFA), laser, crioterapia ou injeção alcoólica”, complementa. O procedimento é realizado na tomografia computadorizada ou ultrassonografia

para a exata localização do tumor, em cujo interior uma fina antena que emite micro-ondas é, então, inserida e guiada por imagem. A sonda produz intenso calor com capacidade de ablação do tecido tumoral, frequentemente e aproximadamente durante dez minutos.

No período de 1º de março de 2015 a 20 de junho de 2017, pacientes virgens de tratamento com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado ou recidivado, verificado patologicamente, foram designados de forma randômica para receber MWA + quimioterapia ou apenas quimioterapia. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), e os desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG), tempo para progressão local (TTLP) e taxa de resposta objetiva (TRO). Obst lembra que apesar de no presente estudo a terapia de ablação por micro-ondas ter sido empregada no tratamento de CPNPC primário ou metastático em combinação com quimioterapia, essa técnica tem potencial promissor também no tratamento de tumores hepáticos (primários ou metastáticos), tumores renais e adrenais e metástases ósseas.

Um total de 293 pacientes foi alocado aleatoriamente em dois grupos. Cento e quarenta e oito pacientes com 117 tumores

estádio IV foram incluídos no braço de tratamento com MWA + quimioterapia. O período de seguimento mediano foi de 13,1 meses e 12,4 meses, respectivamente. A SLP mediana foi de 10,3 meses (95% de IC 8,0-13,0) no braço com MWA + quimioterapia e de 4,9 meses (95% de IC 4,2-5,7) no braço da quimioterapia (HR=0,44, 95% de IC 0,28-0,53; $p < 0,0001$). A SG mediana não foi alcançada no grupo MWA + quimioterapia e durou 12,6 meses (95% de IC 10,6-14,6) no grupo da quimioterapia (HR=0,38, 95% CI 0,27-0,53; $p < 0,0001$). O TTLP foi de 24,5 meses e a TRO foi de 32% em ambos os grupos. A taxa de eventos adversos não diferiu significativamente nos dois grupos.

Os eventos adversos foram observados em 133 de 148 pacientes (90%) no braço MWA + quimioterapia e em 138 de 145 pacientes (93%) do grupo de quimioterapia. Foram identificados 84 (57%) e 93 (64%) pacientes com eventos adversos mais graves no grupo MWA + quimioterapia e no grupo de quimioterapia, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns foram leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diminuição do apetite e aumento da ALT/AST.

Tércia comenta que, segundo os dados de toxicidade relacionados à quimioterapia nesse estudo, independentemente do evento adverso apresentado ou de sua gravidade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. “Portanto, o fato de ter adicionado o procedimento de ablação com micro-ondas não provocou aumento dos eventos adversos da quimioterapia”, diz.

As complicações relacionadas à ablação foram relatadas em 113 (76%) dos pacientes do braço MWA + QT, envolvendo 30 (20%) casos com complicações mais graves, 56 (38%) complicações mais simples e 86 (58%) eventos adversos. As principais complicações foram pneumotórax (10%), efusão pleural (7%) e infecção pulmonar (7%).

Inúmeros avanços ocorreram nos últimos anos no que diz respeito ao câncer de pulmão, como o tratamento individualizado na era da medicina de precisão. Além disso, foram observados ganho de sobrevida e melhora na qualidade de vida desse subgrupo de pacientes. “Mesmo com toda essa evolução, estamos sempre buscando melhores desfechos para os nossos pacientes e, dessa forma, a combinação de agentes tem sido amplamente estudada. Não apenas a associação da quimioterapia com drogas alvo-molecular,

com imunoterapia, radioterapia, mas também com técnicas mais recentes de ablação tumoral”, diz Ana Caroline.

No presente estudo ela ressalta que a maioria dos pacientes era do sexo masculino com histórico de tabagismo. O tipo histológico mais comum foi adenocarcinoma (76%), e 98% dos pacientes tinham ECOG 0-1. O tamanho médio dos tumores foi de 3,6 e 3,7 cm, no grupo da combinação e no grupo de quimioterapia isolada, respectivamente. “As complicações relacionadas à ablação ocorreram em 76% dos pacientes desse subgrupo, sendo 20% de complicações maiores. Todos apresentaram recuperação após intervenção para tratamento”, relata.

Ana Caroline destaca também que o estudo apresentou várias limitações: “Primeiramente, as mutações de EGFR e ALK foram determinadas em apenas 90 e 26 pacientes, respectivamente. Além disso, mutações sensíveis não foram tratadas com terapia-alvo adequada em primeira linha. Em segundo lugar, nem todos os pacientes com adenocarcinoma receberam pemetrexede, e a terapia de manutenção foi realizada na minoria deles. O estudo foi aberto, o que pode ter gerado uma série não desconsiderável de vieses.

Concluiu-se que, em pacientes com CPNPC avançado, uma maior SLP e SG podem ser obtidas com o tratamento combinado entre a MWA e a quimioterapia, comparado apenas com a quimioterapia em monoterapia. Além disso, Obst complementa que a tecnologia de MWA apresenta vantagens quando comparada com as tecnologias termoablativas existentes, pois tem temperaturas intratumorais mais elevadas, velocidade (ablação em menos tempo e, conseqüentemente, menor tempo de anestesia) e atinge volumes tumorais maiores (aplicabilidade da MWA para tumores maiores do que os passíveis de tratamento por RFA).

Na opinião de Tércia, a combinação de tratamento sistêmico com ablação por micro-ondas pode ser uma realidade futura, principalmente nos pacientes oligometastáticos e muito bem selecionados, mas ainda não faz parte da prática clínica. “Os dados na literatura ainda são escassos para definir qual grupo de pacientes realmente se beneficiaria dessa prática”, fala. Esse é o primeiro estudo prospectivo elaborado, a maioria dos dados anteriores foi obtida por estudos retrospectivos e com uma amostra pequena de pacientes. “Ainda teríamos que avaliar o real impacto da ablação de micro-ondas ao tratamento sistêmico

combinado de imunoterapia e quimioterapia, que hoje se torna mais indicado do que a quimioterapia isolada”, avalia. Já Ana Caroline acredita que o uso de MWA será cada vez mais uma opção adicional de tratamento para pacientes com câncer de pulmão de forma individualizada. Esse estudo randomizado, de fase III, mostrou superioridade na associação dessa técnica em pacientes metastáticos em primeira linha de tratamento. “É preciso entender que o estudo não ofereceu os tratamentos de primeira linha padrão atuais para esse subgrupo de pacientes, mas não descarto que essa será uma opção nos pacientes não elegíveis para imunoterapia ou drogas-alvo em primeira linha, e também como tratamento subsequente a estes”, conclui.

REFERÊNCIA DESTE ARTIGO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Wei Z et al. Microwave ablation plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, controlled, phase III clinical trial. *European Radiology*. 2020 May;30(5):2692-2702.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-019-06613-x>



EXPEDIENTE

PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

ESTUDOS EM DESTAQUE

Veja abaixo o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento nos temas:

Tratamento sistêmico - Efeitos dos inibidores de ponto de controle no câncer de pulmão avançado de não pequenas células no nível populacional do Registro Nacional de Imunoterapia.

Os estudos de fase III de inibidores do ponto de verificação mudaram o cenário terapêutico do câncer de pulmão. A partir disso, em 2015, a Sociedade Holandesa de Médicos do Peito (NVALT) introduziu um registro nacional de imunoterapia para pacientes com câncer de pulmão como forma de definir padrões de qualidade para os hospitais. Em nível populacional, eles estudaram o benefício clínico na prática diária e em pacientes sub-representados nos estudos de fase III. Foram registrados 2.676 pacientes, mas 2.302 tiveram follow-up. **A introdução da imunoterapia não mudou a qualidade do atendimento entre um hospital e outro, e os pacientes sub-representados nos ensaios receberam imunoterapia na prática de rotina.** Conclui-se que pacientes idosos, aqueles com metástases cerebrais ou doenças autoimunes selecionadas sub-representadas em ensaios clínicos não apresentaram pior desempenho diante dos inibidores do ponto de verificação.

Smit HJM, Aerts J, van den Heuvel M, et al. Effects of checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer at population level from the National Immunotherapy Registry. *Lung Cancer*. 2020;140:107–112.

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169-5002\(19\)30775-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169-5002(19)30775-5)



Tratamento sistêmico - Fumantes ou não fumantes: quem se beneficia mais com os inibidores do ponto de verificação imunológico no tratamento de doenças malignas? Uma metanálise atualizada.

Os fumantes se beneficiam da monoterapia anti-PD-1/PD-L1 ou do regime combinado em comparação à quimioterapia. Considerando o custo-efetividade, a monoterapia foi recomendada aos fumantes. Para os não fumantes, houve apenas a indicação do regime combinado para o câncer de pulmão de não pequenas células. Esses são os principais dados apresentados pela metanálise, que mostrou que, **comparada à quimioterapia, a sobrevida global de não fumantes e fumantes foi significativamente prolongada com o anti-PD-1/PD-L1.** Nessa metanálise, o ipilimumabe e a quimioterapia combinados não mostraram significância nos dois grupos.

Mo J, Hu X, 2020 Jan 20 Gu L, et al. Smokers or non-smokers: who benefits of malignancies? An up-to-date meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):15. Published.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971889/pdf/12957_2020_Article_1792.pdf



Diagnóstico, genômica - Avaliando o uso de perfis de MicroRNA circulantes para detecção de câncer de pulmão em pacientes sintomáticos.

Nesse estudo de coorte multicêntrico, com mais de 3 mil pacientes inscritos por amostragem de conveniência entre 3 de março de 2009 e 19 de março de 2018, foram avaliadas a sensibilidade e a especificidade da biópsia líquida usando assinaturas de miRNA para detecção de câncer de pulmão. **Uma assinatura de 15 miRNA do conjunto de treinamento foi usada para distinguir os pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de todos os outros indivíduos no conjunto de validação com uma precisão de 91,4%, sensibilidade de 82,8% e especificidade de 93,5%.** Os resultados do estudo sugerem que os padrões identificados de miRNAs podem ser usados como componente de um teste de câncer de pulmão minimamente invasivo, complementando exames de imagem, citologia do escarro e testes de biópsia.

Fehlmann T, Kahraman M, Ludwig N, et al. Evaluating the Use of Circulating MicroRNA Profiles for Lung Cancer Detection in Symptomatic Patients. *JAMA Oncol*. Published online March 05, 2020.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2761984>



Cirurgia, prevenção e diagnóstico - Fatores de risco de complicações infecciosas após biópsia transbrônquica guiada por ultrassom endobrônquico.

As complicações infecciosas após a biópsia transbrônquica endobrônquica guiada por ultrassom (EBUS-GS-TBB) são graves e podem atrasar ou alterar a terapia contra o câncer de pulmão. **Ao analisar retrospectivamente os prontuários médicos de 1.045 pacientes consecutivos submetidos a EBUS-GS-TBB para lesões pulmonares periféricas entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017 no Fujita Health University Hospital, no Japão, os autores apontam que a estenose de brônquio, observada por broncoscopia, foi significativamente associada a complicações infecciosas após EBUS-GS-TBB.** Nessa coorte, os antibióticos profiláticos falharam na prevenção de complicações infecciosas.

Souma T, Minezawa T, Yatsuya H, Okamura T, Yamatsuta K, Morikawa S, Horiguchi T, Maeda S, Goto Y, Hayashi M, Isogai S, Yamamoto N, Kondo M, Imaizumi K. Risk factors of infectious complications after endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy. *Chest*. 2020 Mar 4. pii: S0012-3692(20)30346-9.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369220303469>



Cirurgia - Resultados de sobrevivência a longo prazo após lobectomia em pacientes com câncer de pulmão clínico T1 N0.

Entre os 543 pacientes com tumor T1, sem comprometimento linfonodal, a sobrevida global em dez anos foi de 80,4% e a taxa de sobrevida livre de recorrência em dez anos foi de 77,1%. A sobrevida global em dez anos para o grupo A (tumores de até 2 centímetros) foi de 94%. Nenhum paciente do grupo A apresentou recidiva. Concluiu-se que os pacientes com tamanho total de tumor ≤ 3 cm e razão de consolidação de tumor $\leq 0,5$ apresentaram excelente prognóstico e podem ser candidatos adequados à ressecção sublobar. Vislumbram os autores que, se a sobrevida não inferior da segmentectomia em comparação à lobectomia for confirmada em um estudo em andamento do Japan Clinical Oncology Group, a segmentectomia será incluída no padrão de atendimento.

Ito H, Suzuki K, Mizutani T, et al. Long-term survival outcome after lobectomy in patients with clinical T1 N0 lung cancer [published online ahead of print, 2020 Jan 11]. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;S0022-5223(20)30054-4.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522320300544>



Prevenção - Associação do consumo de fibra alimentar e iogurte com risco de câncer de pulmão: uma análise conjunta.

O consumo de fibras e iogurte na dieta foi associado à redução do risco de câncer de pulmão, havendo um potencial papel protetor dos prebióticos e probióticos contra a carcinogênese pulmonar. Essa é a principal conclusão desse estudo, que agrupou dez coortes prospectivas envolvendo 1.445.850 adultos de estudos realizados nos Estados Unidos, Europa e Ásia. As análises dos dados foram realizadas entre novembro de 2017 e fevereiro de 2019. As associações de fibra ou iogurte com câncer de pulmão foram significativas em adultos que nunca fumaram e foram consistentemente observadas em sexo, raça/etnia e tipo histológico do tumor.

Yang JJ, Yu D, Xiang Y, et al. Association of Dietary Fiber and Yogurt Consumption With Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(2):e194107.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2753175>



Epidemiologia - Impacto da história anterior de câncer na sobrevida global de pacientes jovens com câncer de pulmão.

Um diagnóstico prévio de câncer tem um efeito heterogêneo na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão com idade inferior a 65 anos em diferentes estágios. Para chegar a essa conclusão, o estudo reuniu 103.370 pacientes elegíveis com câncer de pulmão, dos quais 15,18% tinham histórico de câncer anterior. Pulmão e brônquios (25,83%), mama (14,13%), próstata (8,85%) e colo do útero (4,74%) foram os tipos de câncer anteriores mais comuns. Dos cânceres anteriores, 61,56% são estágios localizados e regionais. Mais de 67,98% dos cânceres anteriores foram diagnosticados dentro de cinco anos após o diagnóstico de câncer de pulmão. O tempo médio de diagnóstico para cânceres anteriores foi de 38 meses. Pacientes com câncer anterior apresentaram a mesma sobrevida global que os pacientes sem diagnóstico prévio de câncer. Curiosamente, observam os autores, os pacientes em estágio inicial com histórico de câncer anterior apresentaram curvas de sobrevida adversas ($p < 0,05$). Pacientes em estágio avançado com câncer anterior tiveram sobrevida não inferior ($p > 0,05$).

Liu J, Zhou H, Zhang Y, et al. Impact of prior cancer history on the overall survival of younger patients with lung cancer. *ESMO Open*. 2020;5(1):e000608.

<https://esmoopen.bmj.com/content/5/1/e000608.long>



Diagnóstico e inteligência artificial - Uma nova ferramenta para prever câncer de pulmão com base em fatores de risco.

Os autores projetam uma nova ferramenta para predição precoce do câncer de pulmão baseada em fatores de risco. Ela foi testada usando casos médicos locais e opiniões dos respectivos especialistas para determinar a precisão das pontuações obtidas. A conclusão é que a ferramenta facilita o cálculo dos fatores de risco para pessoas que não conseguem realizar testes hospitalares dispendiosos. O estudo comparativo com opinião médica e a avaliação de desempenho confirmaram a precisão dos resultados.

Ahmad AS, Mayya AM. A new tool to predict lung cancer based on risk factors. *Heliyon*. 2020;6(2):e03402. Published 2020 Feb 26.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844020302474>



 JOURNAL

INSTITUTO
 ONCOCLINICAS

TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO OC JOURNAL,
ENTREVISTAS, BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO E A
MUITOS OUTROS CONTEÚDOS CIENTÍFICOS:



www.grupooncoclinicas.com/ocjournal



www.simposiooc.com.br

**Acesse também por meio do QR Code.*



SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510
2º andar | Itaim Bibi | São Paulo/SP
CEP: 04543-906 | Tel.: 11 2678-7474