

Especial
American Society for Radiation Oncology — ASTRO 2020

**TRABALHO APRESENTADO NO
ENCONTRO ANUAL DA AMERICAN
SOCIETY FOR RADIATION
ONCOLOGY (ASTRO 2020) PODE
MUDAR O TRATAMENTO-PADRÃO
DE RADIOTERAPIA EM MÚLTIPLAS
METÁSTASES CEREBRAIS**

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carolina Fittipaldi
Oncologista Clínica
Oncoclínicas RJ



Roberto Abramoff
Oncologista Clínico
CPO - Oncoclínicas SP



Fabiana Viola
Oncologista Clínica
Oncoclínicas RS

COLABOROU NESTA EDIÇÃO



Bruna Bueno
Rádio-oncologista

TRABALHO APRESENTADO NO ENCONTRO ANUAL DA AMERICAN SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY (ASTRO 2020) PODE MUDAR O TRATAMENTO-PADRÃO DE RADIOTERAPIA EM MÚLTIPLAS METÁSTASES CEREBRAIS

Resultados do estudo de fase III sugerem que a radiocirurgia pode substituir a radioterapia de cérebro total em pacientes com múltiplas metástases cerebrais. Tais resultados evidenciam sobrevida global equivalente entre ambas, porém o tratamento focal provoca menor declínio neurocognitivo.

A radiocirurgia já substituiu a radioterapia de cérebro total em casos de uma a três metástases cerebrais. Entretanto, conforme explica Bruna Bueno, rádio-oncologista do Grupo Oncoclínicas do Rio de Janeiro, para pacientes com quatro ou mais lesões ainda não havia evidência robusta derivada de ensaios clínicos randomizados de fase III para padronizar o tratamento focal com segurança. Havia sim o estudo de fase II de Yamamoto

et al., publicado no *Lancet* em 2014, mostrando não inferioridade da radiocirurgia no tratamento de cinco a dez metástases em comparação ao mesmo tratamento de uma a quatro lesões.

No presente estudo (Li et al.), 72 pacientes com múltiplas metástases cerebrais (4 a 15; mediana = 8) de sítios primários não melanoma foram randomizados para radiocirurgia (n = 36) ou radioterapia de todo o encéfalo (n = 36), com um

acompanhamento mediano de 6,6 meses. Os desfechos primários avaliados foram controle local em quatro meses e disfunção neurocognitiva, avaliada através dos testes de aprendizagem e memória (*Hopkins verbal learning test-revised* [HVL-R]). Para desfechos secundários, foram avaliadas a fluência verbal (*controlled oral word association* [COWA]) e a velocidade de processamento e função executiva (*trail making tests parts A* [TMTA] e B [TMTB]), além de recorrência cerebral à distância, sobrevida global, toxicidade e tempo para terapia sistêmica. Bruna destaca que o braço de radioterapia de cérebro total usou memantina (62% dos pacientes) e foi permitida a radiocirurgia anterior para uma a três metástases cerebrais com pelo menos três meses de intervalo.

Como resultados de desfechos primários, em relação ao escore Z padronizado do HVL-R *total recall* (TR) de quatro meses, aumentou +0,21 para pacientes submetidos à radiocirurgia e diminuiu -0,74 para os tratados com radioterapia de cérebro total ($p = 0,041$). As análises de controle local em quatro meses evidenciaram 100% de controle para o braço de radiocirurgia e 95,5% para cérebro total ($p = 0,53$).

Relacionado aos desfechos secundários, o tempo médio para recorrência cerebral à distância foi de 4,3 meses para radiocirurgia e 18,1 meses para cérebro total ($p = 0,09$). Com base no *clinical trial battery composite* (pontuação Z mediana para HVL-R, COWA e TMT), aos quatro meses o teste de função cognitiva dos pacientes do braço de radiocirurgia melhorou +0,23 e o teste dos pacientes do braço de cérebro total diminuiu -0,73 ($p = 0,008$). Radionecrose, efeito adverso comumente associado à radiocirurgia, foi observada em 17% dos pacientes tratados com radioterapia focal no estudo (4% de todas as lesões), não sendo relatados sintomas associados ou necessidade de tratamento.

“Obviamente nem todas as lesões cerebrais podem ser elegíveis para tratamento focal, uma vez que o volume e o tamanho destas também são fundamentais para indicar a melhor terapia a ser instituída”, reflete Bruna. “De modo geral, volume > 10 mL ou diâmetro > 3 cm são contraindicações para manejo em dose única, sendo preferível tratamento fracionado em três a cinco dias devido ao risco importante de toxicidade, especialmente por radionecrose”, complementa. Sendo assim, no contexto de múltiplas lesões cerebrais, cada caso deve ser avaliado e individualizado para garantir a melhor conduta.

Em conclusão, a rádio-oncologista afirma que a radiocirurgia mostra-se uma alternativa segura e eficaz no tratamento de múltiplas metástases cerebrais, com impacto significativo de preservação neurocognitiva dos pacientes tratados, fornecendo evidência de nível 1 para apoiar seu uso em lesões possíveis de serem submetidas à terapia focal.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Li J, Ludmir EB, Wang Y, Guha-Thakurta N, McAleer MF, Settle SH, et al. Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial. Oral Scientific Session. 2020;108(3):S21-2. Disponível em:

[https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)33527-6/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)33527-6/fulltext)



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

Renata Lopes Del Nero

ESTUDOS EM DESTAQUE

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

Perfil das abordagens terapêuticas de glioblastoma - Glioblastoma recorrente: do panorama molecular a novas perspectivas de tratamento

O glioblastoma é a forma mais frequente e agressiva entre os tumores malignos primários do sistema nervoso central em adultos. O tratamento-padrão para o glioblastoma recém-diagnosticado consiste em cirurgia com máxima margem de segurança, se possível, seguida por radioquimioterapia e quimioterapia adjuvante com temozolomida. Apesar desse tratamento multimodal, praticamente todos os glioblastomas apresentam recidiva. A terapia loco-regional com recirurgia ou reirradiação pode ser avaliada em casos selecionados, enquanto a terapia sistêmica tradicional com nitrosoureias e reexposição de temozolomida mostrou eficácia limitada.

Porém, **nos últimos anos, novos ensaios clínicos usando, por exemplo, regorafenibe ou uma combinação de inibidores da tirosina quinase e imunoterapia foram realizados, com resultados promissores. Em particular, a terapia com alvo molecular pode mostrar eficácia em pacientes selecionados com mutações genéticas específicas.**

No entanto, algumas características moleculares e alterações genéticas podem mudar durante a progressão do tumor, afetando a eficácia da medicina de precisão. Em meio a esse amplo cenário, os autores revisaram o panorama molecular e genômico do glioblastoma recorrente, assim como a estratégia para o manejo clínico e os principais ensaios clínicos de fase I-III, que analisam fármacos recentes e regimes de combinação nesses pacientes.

O trabalho ressalta que, **nos últimos anos, novas terapias têm mostrado sinais promissores de eficácia em pacientes com glioblastoma recorrente. Medicamentos de precisão, como a combinação de dabrafenibe e trametinibe em gliomas mutados em BRAF V600E, ou outros inibidores da tirosina quinase, como regorafenibe ou inibidores da NTRK, podem ser usados em pacientes selecionados. Os inibidores de check point, como o nivolumabe e o pembrolizumabe, não conseguiram melhorar a sobrevida global, mas sua associação com os inibidores da tirosina quinase parece mais promissora.**

Por fim, as respostas foram observadas em uma população de pacientes altamente selecionada e muito limitada. O trabalho futuro deve, portanto, primeiro focar em entender melhor as respostas potenciais e identificar a população de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar. A longo prazo, uma compreensão aprimorada das características moleculares subjacentes e do panorama genético do glioblastoma recorrente é necessária para identificar novas terapias (direcionadas) e regimes de combinação.

Birzu C, French P, Caccese M, Cerretti G, Idbah A, Zagonel V, Lombardi G. Recurrent Glioblastoma: From Molecular Landscape to New Treatment Perspectives. Cancers (Basel). 2020 Dec 26;13(1):47.

www.mdpi.com/2072-6694/13/1/47



Tratamento sistêmico de glioblastoma - Estudo de fase I/II de sorafenibe em combinação com erlotinibe para glioblastoma recorrente como parte de um ensaio clínico de acumulação sequencial de 3 braços: NABTC 05-02

Este estudo investigou a segurança, a farmacocinética e a eficácia do sorafenibe (inibidor RAS/RAF/MAPK) em combinação com erlotinibe (inibidor EGFR) para o tratamento de glioblastomas recorrentes. Os pacientes foram sequencialmente colocados em braços de tratamento separados nas investigações de fase I e fase II, para otimizar a eficiência do recrutamento.

Na fase I, um formato-padrão 3 + 3 foi usado para identificar toxicidades limitantes de dose, determinar a dose máxima tolerada e investigar a farmacocinética. A fase II seguiu um desenho de dois estágios, com o desfecho primário sendo a sobrevida livre de progressão em seis meses.

Ao todo, 16 pacientes foram recrutados para a fase I. Na fase II, três dos participantes da fase I estavam sem progressão em seis meses. Isso **não atendeu ao desfecho de eficácia predeterminado, e o estudo foi encerrado**. Os autores observaram, portanto, que os dados de eficácia não atenderam ao objetivo primário. **Esse estudo também demonstra a viabilidade de um novo desenho de ensaio clínico de acumulação sequencial, que otimize o recrutamento de pacientes para estudos com múltiplos braços, o que, na avaliação dos autores, é particularmente eficaz para ensaios clínicos multicêntricos.**

Chen H, Kuhn J, Lamborn KR, Abrey LE, DeAngelis LM, Lieberman F, et al. Phase I/II study of sorafenib in combination with erlotinib for recurrent glioblastoma as part of a 3-arm sequential accrual clinical trial: NABTC 05-02. *Neurooncol Adv.* 2020 Sep 17;2(1):vdaa124.

<https://academic.oup.com/nao/article/2/1/vdaa124/5906686>



Efeitos colaterais em pacientes com linfoma do sistema nervoso central - Funcionamento neurocognitivo e alterações radiológicas em pacientes com linfoma do SNC primário: resultados do ensaio clínico randomizado HOVON 105/ALLG NHL 24

Participam deste estudo de fase III (HOVON 105/ALLG NHL 24) 199 pacientes, os quais foram randomizados para quimioterapia-padrão com ou sem rituximabe e também participaram de uma avaliação neuropsicológica antes do tratamento, durante o tratamento e até dois anos depois do tratamento.

Uma melhora clinicamente relevante foi observada apenas no domínio da velocidade motora, sem diferenças entre os braços. No seguimento dos pacientes irradiados, nenhuma alteração foi observada em nenhum escore de domínio.

Os autores concluem que a **adição de rituximabe ao tratamento-padrão em pacientes com linfoma primário de sistema nervoso central não afetou o funcionamento neurocognitivo até dois anos depois do tratamento.**

Van der Meulen M, Dirven L, Habets EJJ, Bakunina K, Smits M, Achterberg HC, et al. Neurocognitive functioning and radiologic changes in primary CNS lymphoma patients: results from the HOVON 105/ ALLG NHL 24 randomised controlled trial. *Neuro Oncol.* 2021 Feb 9;noab021.

<https://academic.oup.com/neuro-oncology/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuonc/noab021/6131741?redirectedFrom=fulltext>



Tratamento sistêmico de glioblastoma - Efeitos negativos do óxido nítrico de células tumorais na terapia fotodinâmica antiglioblastoma

Os glioblastomas são tumores cerebrais altamente agressivos que podem persistir depois de exposição à quimioterapia ou à radioterapia convencional. Neste trabalho, **os autores investigam se o óxido nítrico interfere na resposta à terapia fotodinâmica minimamente invasiva.**

O trabalho mostra que **há essa interferência e que um agente altamente eficaz é o inibidor de bromodomínio e extraterminal (BET), JQ1. Os autores concluem que um inibidor de BET, como JQ1, tem o potencial de melhorar, significativamente, a eficácia das terapias fotodinâmicas minimamente invasivas (PDTs) anti glioblastoma.**

Girotti AW, Fahey JM, Korytowski W. Negative effects of tumor cell nitric oxide on anti-glioblastoma photodynamic therapy. *J Cancer Metastasis Treat.* 2020;6:52.

<https://jcmtjournal.com/article/view/3831>



Biópsia líquida e câncer no sistema nervoso central - Avaliação do ensaio Oncomine Pan-Cancer Cell-Free para análise de DNA tumoral circulante no líquido cefalorraquidiano em pacientes com doenças malignas do sistema nervoso central

Partindo da premissa que as ferramentas disponíveis para avaliar pacientes com tumores do sistema nervoso central (SNC), como imagem por ressonância magnética (IRM), citologia do líquido cefalorraquidiano (LCR) e biópsias cerebrais, têm limitações significativas, os autores investigam se o DNA tumoral circulante no LCR pode ser usado como biomarcador em pacientes com tumores do SNC.

Trinta e oito pacientes com tumores primários ou metastáticos do SNC e dez indivíduos sem malignidade no SNC participam do estudo. Mutações foram detectadas em 39,5% das amostras. *TP53* foi o gene mais comumente mutado, e alterações no número de cópias foram detectadas em *CCND1*, *MYC* e *ERBB2/HER2*. A conclusão é que **a análise do DNA tumoral circulante do LCR, uma forma de biópsia líquida, é mais sensível do que a citologia do LCR e tem o potencial de melhorar o diagnóstico e o monitoramento de pacientes com tumores no SNC.**

Shah M, Takayasu T, Zorofchian Moghadamtousi S, Arevalo O, Chen M, Lan C, et al. Evaluation of the Oncomine Pan-Cancer Cell-Free Assay for Analyzing Circulating Tumor DNA in the Cerebrospinal Fluid in Patients with Central Nervous System Malignancies. *J Mol Diagn.* 2021 Feb;23(2):171-80.

[https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578\(20\)30536-5/fulltext](https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578(20)30536-5/fulltext)



Qualidade de vida e câncer de cérebro - Relatório preliminar sobre qualidade de vida e função sexual em pacientes com tumor cerebral

Com o objetivo de explorar a qualidade de vida e as taxas e os tipos de disfunção sexual entre pacientes com tumor cerebral foram coletados os dados de 50 pacientes, majoritariamente com glioblastoma. **Dos homens que eram sexualmente ativos, 60% relataram alguma disfunção erétil e 80% relataram ejaculação precoce. Nas mulheres, houve impacto no índice de função sexual em 66% dos casos.**

Os autores concluem que **a capacidade de abordar as questões da função sexual dos pacientes depende da compreensão clínica dos tipos de dificuldades encontradas.** Esse estudo traz informações sobre a função sexual, um dos principais contribuintes para a qualidade de vida em pacientes com diagnóstico e em tratamento de tumor cerebral.

Boccia ML, Anyanda EI, Fonkem E. A Preliminary Report on Quality of Life and Sexual Function in Brain Tumor Patients. *J Sex Med.* 2021 Feb 6;S1743-6095(21)00174-0.

[https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095\(21\)00174-0/fulltext](https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(21)00174-0/fulltext)



Irradiação cranioespinhal, doenças cardiovasculares e câncer do sistema nervoso central

- A análise de deformação miocárdica ecocardiográfica descreve disfunção cardíaca subclínica depois de irradiação cranioespinhal em pacientes pediátricos e adultos jovens com tumores do sistema nervoso central

Este estudo retrospectivo de centro único reúne pacientes tratados com irradiação cranioespinhal e controles de mesma idade para avaliar, por meio de ecocardiograma, a associação com doenças cardiovasculares em adultos com tumores do sistema nervoso central.

O trabalho mostra que a **disfunção sistólica cardíaca subclínica por tensão sistólica de pico longitudinal** está presente tanto no início quanto no final do tratamento, assim como depois da irradiação cranioespinhal. Esses resultados apontam para a necessidade de estudos futuros para determinar o estado cardiovascular basal e a necessidade de início precoce do acompanhamento longitudinal depois de irradiação cranioespinhal.

Martinez HR, Salloum R, Wright E, Bueche L, Khoury PR, Tretter JT, Ryan TD. Echocardiographic myocardial strain analysis describes subclinical cardiac dysfunction after craniospinal irradiation in pediatric and young adult patients with central nervous system tumors. *Cardiooncology*. 2021 Feb 2;7(1):5.

<https://cardiooncologyjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40959-021-00093-z>



Efeitos colaterais de tratamento sistêmico de glioblastoma

- Resultados neurocognitivos, de sintomas e de qualidade de vida relacionados à saúde, em um ensaio randomizado de bevacizumabe para glioblastoma recentemente diagnosticado (NRG/RTOG 0825)

Foram incluídos 508 pacientes com glioblastoma recentemente diagnosticados no estudo denominado "NRG/RTOG 0825", que avalia o impacto dessa terapia na neurocognição. A avaliação dos autores é que **os resultados clínicos centrados no paciente nesse estudo de fase III revelou maior deterioração na função neurocognitiva, mais sintomas e maior impacto na qualidade de vida em pacientes tratados com bevacizumabe.**

Wefel JS, Armstrong TS, Pugh SL, Gilbert MR, Wendland MM, Brachman DG, et al. Neurocognitive, Symptom, and Health- Related Quality of Life Outcomes of a Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma (NRG/RTOG 0825). *Neuro Oncol*. 2021 Jan 30;noab011.

<https://academic.oup.com/neuro-oncology/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuonc/noab011/6124000?redirectedFrom=fulltext>



Meduloblastoma e síndrome de Down

- Meduloblastoma associado à síndrome de Down: a partir de um evento raro que leva a uma hipótese patogênica

A síndrome de Down (SD) é uma anormalidade relacionada com maior risco de desenvolver leucemia aguda e menor incidência de tumores sólidos. Em particular, os tumores cerebrais raramente são relatados na população com SD.

Esse estudo é um relato de caso de uma criança de dez anos de idade com SD que apresentou meduloblastoma (MB). O exame histológico revelou um MB clássico com anaplasia focal, e o perfil molecular mostrou a presença de uma variante de bom prognóstico.

O risco reduzido de quase sete vezes de MB em crianças com SD sugere a presença de mecanismos biológicos de proteção. Os autores acreditam que a hipoplasia cerebelar e o volume reduzido de células progenitoras dos neurônios granulares



cerebelares parecem ser uma possível condição favorável para prevenir o desenvolvimento de MB via inibição da diferenciação neuroectodérmica. Além disso, a desregulação NOTCH/WNT na SD, que provavelmente está associada a um risco aumentado de leucemia, sugere um papel central dessa alteração da via na patogênese da MB. Com base nesses achados, os pesquisadores ressaltam que essa condição deve ser investigada em estudos futuros, por caracterizações moleculares.



Boni A, Ranalli M, Del Baldo G, Carta R, Lodi M, Agolini E, et al. Medulloblastoma Associated with Down Syndrome: From a Rare Event Leading to a Pathogenic Hypothesis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 7;11(2):254.

<https://www.mdpi.com/2075-4418/11/2/254>

Tromboembolismo venoso e câncer do sistema nervoso central - Incidência e fatores de risco de eventos trombóticos venosos em pacientes pediátricos com tumores do SNC em comparação com câncer não SNC: um estudo de coorte de base populacional

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma complicação bem conhecida em pacientes pediátricos com câncer, porém é bem demonstrado que a incidência de TEV em pacientes pediátricos com tumores do sistema nervoso central (SNC) é menor do que em pacientes com outros tipos de câncer. Os fatores de risco para o desenvolvimento de trombose relacionada ao câncer são numerosos e podem incluir o paciente, a doença ou as influências relacionadas ao tratamento.



Esse estudo foi desenhado para avaliar a incidência de TEV em uma população de oncologia pediátrica e para investigar se a intensidade do tratamento tem associação semelhante com o risco de desenvolvimento de TEV em pacientes com e sem tumores do SNC. Para tanto, reuniu-se uma coorte de 1.262 pacientes com câncer pediátrico, sendo que 247 (19,6%) tinham tumores do SNC. O TEV ocorreu em um número significativamente menor (2%) de pacientes com tumores do SNC em comparação com pacientes com cânceres não SNC (7,8%).

*Os autores, portanto, demonstram que **pacientes pediátricos com tumores do SNC apresentam uma incidência significativamente menor de TEV em comparação com pacientes com câncer não relacionado ao SNC.***

Howie C, Erker C, Crooks B, Moorehead P, Kulkarni K. Incidence and risk factors of venous thrombotic events in pediatric patients with CNS tumors compared with non-CNS cancer: A population-based cohort study. *Thromb Res*. 2021 Jan 26;200:51-5.

[https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(21\)00033-5/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(21)00033-5/fulltext)



 JOURNAL

INSTITUTO
 ONCOCLÍNICAS

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



www.grupooncoclinicas.com/ocjourna



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