



Especial
American Society of
Clinical Oncology — ASCO

**RESULTADOS PROMISSORES
NO TRATAMENTO COM
IMUNOTERÁPICO PARA
CARCINOMA NASOFARÍNGEO**

COMISSÃO CIENTÍFICA



Pedro de Marchi
Oncologista Clínico
Oncoclínicas - RJ



Marcelo Salgado
Oncologista Clínico
Oncoclínicas - Multihemo PE

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Cristiano Guedes
Oncologista Clínico
Oncoclínicas - RJ



João Paulo Vasconcelos
Oncologista Clínico
Oncoclínicas - MG

RESULTADOS PROMISSORES NO TRATAMENTO COM IMUNOTERÁPICO PARA CARCINOMA NASOFARÍNGEO

Estudo JUPITER-02, apresentado na sessão plenária do congresso da ASCO de 2021, demonstrou que a adição do anticorpo monoclonal toripalimabe ao tratamento-padrão quimioterápico prolonga a sobrevida livre de progressão em pacientes com carcinoma nasofaríngeo recorrente ou metastático

Nos últimos anos, a medicina acumulou enorme conhecimento sobre fatores genéticos, epigenéticos, imunes e do microambiente tumoral do carcinoma nasofaríngeo, um tumor pouco comum no Brasil, com diagnóstico relativamente tardio na maioria dos casos. As opções de tratamento, em pacientes com tumores recorrentes ou metastáticos, no entanto, consistiam basicamente no uso de agentes quimioterápicos. De acordo com os dados da literatura médica, a sobrevida global mediana limitava-se, em geral, a cerca de oito meses. Agora o novo agente imunoterápico toripalimabe demonstrou resultados

promissores em sobrevida livre de progressão, taxa e duração de resposta quando associado à quimioterapia convencional.

Por sua importância, o estudo de fase III JUPITER-02 com o toripalimabe foi selecionado para apresentação na sessão plenária do congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2021. “Trata-se do primeiro estudo a evidenciar benefício inequívoco de um agente imunoterápico no tratamento do carcinoma nasofaríngeo metastático em primeira linha”, afirma o oncologista clínico João Paulo Vasconcelos,

do Oncocentro de Belo Horizonte, clínica do Grupo Oncoclínicas. “O toripalimabe é um anticorpo monoclonal anti-PD1, que impede que o câncer faça evasão do sistema imune e, dessa forma, estimula a resposta celular própria do paciente. O fármaco foi desenvolvido na China, onde já era aprovado para uso no tratamento do melanoma metastático, e recentemente a FDA [US Food and Drug Administration] concedeu designação de terapia inovadora para carcinoma nasofaríngeo”, complementa.

O carcinoma de nasofaringe é uma doença endêmica no sul da China, no sudeste asiático e no norte da África. Nessas regiões, a incidência chega a ser 50 a 100 vezes maior do que em outras partes do mundo. “O subtipo não queratinizante corresponde a mais de 95% dos casos nessas regiões endêmicas, enquanto nos Estados Unidos limita-se a 75% dos casos”, comenta o oncologista Cristiano Guedes, oncologista clínico da Oncoclínicas do Rio de Janeiro. “Acredita-se que essa diferença ocorra devido a fatores genéticos — por exemplo, polimorfismos

do sistema HLA [*human leukocyte antigen*], variantes germinativas da região codificadora de moléculas MHC [*major histocompatibility complex*] classe I — e ambientais — prevalência de infecção pelo EBV [*Epstein-Barr virus*], incluindo variantes de alto risco. No Brasil, não há dados de incidência e mortalidade por carcinoma de nasofaringe.”

Segundo Guedes, é importante salientar que o paciente com doença recorrente ou oligometastática deve ser, primeiramente, avaliado por equipe multidisciplinar. “Uma vez descartada a possibilidade de terapia local/regional, como cirurgia ou reirradiação, está indicado o tratamento sistêmico. O tratamento preferencial consiste no uso de cisplatina e gencitabina. Podem ser consideradas como opções outras combinações, como carboplatina e gencitabina, platina (carboplatina ou cisplatina) associada a paclitaxel ou docetaxel. Agentes únicos, como platinas, taxanos, metotrexato ou capecitabina, também podem ser utilizados.”

No estudo apresentado na Asco 2021, o toripalimabe foi acrescido à quimioterapia com cisplatina e gencitabina. Participaram 146 pacientes que receberam o toripalimabe e 143 que receberam placebo, além da quimioterapia-padrão. A média de sobrevida livre de progressão foi de 11,7 meses com o imunoterápico e oito meses com o placebo. Em um ano, 49% dos pacientes que receberam toripalimabe não apresentaram progressão de doença, em comparação com 28% que receberam placebo. A taxa de resposta global foi de 77,4% no primeiro caso e 66,4% no segundo. A média de duração de resposta foi de 10 versus 5,7 meses. A incidência de efeitos adversos de grau ≥ 3 , que levou à descontinuação do tratamento ou de eventos adversos fatais, foi semelhante nos dois braços do estudo.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis. Petit C, et al. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):727-736.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00076-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00076-0/fulltext)



EXPEDIENTE:

Publisher

Simone Simon

Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

Curadoria

Sensu Comunicação - Moura Leite Netto

Reportagens

Jiane Carvalho
Mariana Lenharo
Martha San Juan França

Marketing Médico Oncoclínicas

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

Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

Mídias digitais

Ana Florípes Mendonça

Revisão

Patrícia Cueva
Renata Lopes Del Nero

ESTUDOS EM DESTAQUE - CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

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

Câncer de tireoide - Cabozantinibe versus placebo em pacientes com câncer de tireoide diferenciado refratário a radioiodo que progrediram depois de terapia prévia direcionada a VEGFR: resultados do estudo de fase 3 COSMIC-311

Realizado com 187 pacientes com câncer de tireoide refratário a radioiodo, este estudo duplo-cego de fase 3 randomizou 125 e 62 pacientes, respectivamente, para os braços cabozantinibe e placebo, avaliando a eficácia e a segurança de cabozantinibe versus placebo. Uma tendência favorável de sobrevida global foi observada para cabozantinibe. **A conclusão dos autores é que cabozantinibe mostrou uma melhora clínica e estatisticamente significativa em sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de tireoide refratário a radioiodo depois de terapia anterior direcionada a VEGFR.** Os autores concluem que cabozantinibe pode, portanto, representar um novo padrão de atendimento em pacientes com câncer de tireoide tratado anteriormente.

Brose M, Robinson B, Sherman S, Jarzab B, Lin C, Vaisman F, et al. Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: Results from the phase 3 COSMIC-311 trial. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15):6001.

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6001



Câncer de orofaringe e HPV - Cânceres associados ao HPV nos Estados Unidos nos últimos 15 anos: rastreamento ou vacinação fizeram alguma diferença?

Este estudo multicêntrico aponta para a diminuição na incidência de câncer de colo do útero nos Estados Unidos provavelmente devido ao rastreamento ou à vacinação contra o HPV. No entanto, **mais de 80% dos homens com câncer relacionado ao HPV tinham câncer orofaríngeo, uma incidência quase cinco vezes maior em comparação com as mulheres.** O trabalho mostra também que houve um aumento significativo nos cânceres não rastreáveis relacionados ao HPV e que a incidência de carcinoma de células escamosas anal e retal deve ultrapassar a do câncer de colo do útero dentro de cinco anos para certos grupos de risco.

Liao C, Caesar M, Chan C, Richardson M, Kapp D, Francoeur A, et al. HPV associated cancers in the United States over the last 15 years: Has screening or vaccination made any difference? ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 107).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.107



Câncer de orofarínge e HPV - Identificação de câncer orofarínge associado ao HPV de bom e mau prognóstico com base na expressão de células imunes CD103 em pacientes tratados com cetuximabe e radioterapia nos ensaios clínicos randomizados TROG 12.01 e De-ESCALaTE

O objetivo dos ensaios clínicos randomizados TROG 12.01 e De-ESCALaTE foi identificar entre os pacientes com câncer orofarínge associado ao HPV quais apresentam bom e mau prognóstico com base na expressão de células imunes CD103 quando tratados com cetuximabe e radioterapia ou cisplatina e radioterapia. O desfecho primário foi a sobrevida livre de falha em pacientes que receberam cetuximabe e radioterapia comparando a expressão de células imunes CD103 > 30% (alta) < 30% (baixa). **As taxas de sobrevida livre de falha em três anos de pacientes tratados com cetuximabe e radioterapia foram de 92% naqueles com expressão de CD103 alta e de 74% naqueles com expressão de CD103 baixa. A sobrevida global de três anos em pacientes tratados com cetuximabe e radioterapia foi de 100% naqueles com expressão de CD103 alta e de 86% naqueles com expressão de CD103 baixa.** A conclusão é que em uma população de baixo risco, a **combinação cisplatina e radioterapia alcança resultados excelentes em grupos de expressão de células imunes CD103 alta e baixa.** A população com expressão de células imunes CD103 alta é um alvo racional para futuros ensaios de atenuação da terapia.

Rischin D, Mehanna H, Young R, Bressel M, Dunn J, Corry J, et al. Identification of good and poor prognosis HPV associated oropharyngeal cancer based on CD103 immune cell expression in patients treated with cetuximab and radiotherapy on TROG 12.01 and De-ESCALaTE randomized trials. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 109).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15__suppl.109



Câncer de nasofarínge - Canrelizumabe versus placebo combinado com gencitabina e cisplatina para carcinoma nasofaríngeo recorrente ou metastático: um estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3

Canrelizumabe mais gencitabina e cisplatina mostrou atividade anticâncer preliminar promissora como terapia de primeira linha em pacientes com carcinoma nasofaríngeo recorrente ou metastático em um ensaio de fase 1. A partir disso, neste estudo de fase 3 se comparam a eficácia e a segurança do canrelizumabe com placebo mais gencitabina e cisplatina como terapia de primeira linha para pacientes com carcinoma nasofaríngeo recorrente ou metastático. Participam 263 pacientes de 28 centros, que foram randomizados para canrelizumabe mais gencitabina e cisplatina (n = 134, braço canrelizumabe) ou placebo mais gencitabina e cisplatina (n = 129, braço placebo). Os autores observaram que **a adição de canrelizumabe a gencitabina e cisplatina prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão como terapia de primeira linha para carcinoma nasofaríngeo recorrente ou metastático, com um perfil de segurança administrável.** Esses dados sugerem que o tratamento de primeira linha com canrelizumabe mais gencitabina e cisplatina pode ser um padrão de tratamento para carcinoma nasofaríngeo recorrente ou metastático.

Zhang L, Yang Y, Qu S, Li J, Hu C, Xu M, et al. Camrelizumab versus placebo combined with gemcitabine and cisplatin for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 6000).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15__suppl.6000



Câncer de nasofaringe - Quimiorradioterapia atenuada para carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avançado com base no DNA de VEB plasmático: um ensaio clínico randomizado de fase 2 de não inferioridade

Partindo da premissa de que vários estudos retrospectivos mostraram que receber uma dose cumulativa de cisplatina pode trazer benefícios de sobrevivência para pacientes com carcinoma nasofaríngeo, os autores deste trabalho testaram a não inferioridade da cisplatina simultânea ao longo de dois e três ciclos. No ensaio clínico controlado, randomizado, de fase 2 e de não inferioridade, 342 pacientes elegíveis foram designados aleatoriamente para receber dois ou três ciclos de quimiorradioterapia à base de cisplatina. **Depois de acompanhamento médio de 33,6 meses, os pacientes nos braços de dois e três ciclos apresentaram, respectivamente, taxas de sobrevida livre de progressão em três anos de 88,0% e 90,4 %, respectivamente.** Os eventos adversos agudos de graus 3 ou 4 foram registrados em 113 (68,1%) pacientes no grupo de dois ciclos e 116 (69,9%) pacientes no grupo de três ciclos. Observou-se que os pacientes no grupo de três ciclos apresentaram significativamente mais hiponatremia. Além disso, **os pacientes do grupo de três ciclos apresentaram mais boca seca de graus 1 ou 2, disfagia, perda de peso, fadiga, constipação, febre, mucosite e dermatite. Mais anorexia, mucosite e dermatite de graus 3 ou 4 também foram registradas no grupo de três ciclos.** Nenhum paciente morreu de toxicidades relacionadas ao tratamento. **A conclusão é que a radioterapia com modulação de intensidade mais dois ciclos de cisplatina concomitantes poderia ser uma opção alternativa para pacientes com carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avançado** de baixo risco. Mais estudos de fase 3 são necessários para validar os resultados deste estudo.

Mai H, Li X, Mo H, Ling G, Luo D, Sun R, et al. *De-intensified chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma based on plasma EBV DNA: A phase 2 randomized noninferiority trial.* ASCO Congress 2021. *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl. 15): abstract 110.

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.110



Câncer de nasofaringe - Capecitabina adjuvante no carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avançado: um estudo multicêntrico de fase III controlado e randomizado

Neste ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado de fase III, investigaram a eficácia e a toxicidade da capecitabina adjuvante, além de cisplatina e radioterapia concomitantes, em comparação a cisplatina e radioterapia concomitantes apenas em 180 pacientes com carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avançado de alto risco. O desfecho primário foi a sobrevivência livre de falha. **Com um acompanhamento médio de 44,8 meses, a sobrevida livre de falha em três anos foi significativamente superior no braço de cisplatina e radioterapia concomitantes + capecitabina em relação ao braço de cisplatina e radioterapia concomitantes para a coorte por intenção de tratar (87,7% e 73,3%, respectivamente).** A conclusão é que a adição de capecitabina a cisplatina e radioterapia concomitantes conferiu um controle superior da doença do que apenas cisplatina e radioterapia concomitantes em carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avançado de alto risco.

Miao J, Wang L, Tan S, Li J, Yi J, Zhang Y, et al. *Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized controlled phase III trial.* ASCO Congress 2021. *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl. 15): abstract 6005.

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6005



Câncer de cabeça e pescoço - Resposta tumoral patológica aprimorada com dois ciclos de pembrolizumabe neoadjuvante em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) ressecável cirurgicamente e HPV-negativo localmente avançado

Neste ensaio multi-institucional de fase 2, os pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado e HPV-negativo receberam dois ciclos de pembrolizumabe antes da cirurgia. O tumor ressecado foi analisado por dois patologistas independentes. **O desfecho primário foi a indução de resposta patológica tumoral.** Os autores observaram que **a indução de resposta patológica tumoral ocorreu em 44% (11 de 25 pacientes), e 16% (4) desses pacientes tiveram uma resposta patológica principal, incluindo 4% (1) com resposta patológica completa no local primário.** A conclusão dos autores é que dois ciclos de pembrolizumabe neoadjuvante resultaram em um aumento de duas vezes na frequência de indução de resposta patológica tumoral (44% versus 22%). Esses dados sinalizam que **a frequência da indução de resposta patológica tumoral ao pembrolizumabe neoadjuvante pode ser melhorada com o aumento do número de ciclos e do intervalo de tratamento.**

Uppaluri R, Chernock R, Mansour M, Jackson R, Rich J, Pipkorn P, et al. Enhanced pathologic tumor response with two cycles of neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 6008).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6008



Câncer de cabeça e pescoço - Associação de resposta patológica ao pembrolizumabe neoadjuvante com expressão de PD-L1 tumoral e aumento de sobrevida livre de doença (SLD) em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) ressecável, locorregionalmente avançado

Com base em estudos de fases pré-clínicas, que demonstraram que o bloqueio de checkpoint imunológico melhorou a sobrevida de pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recorrente/metastático, havendo até mesmo uma possível sinergia da radioterapia com o anti-PD-1, os autores optaram neste trabalho por administrar o inibidor PD-1 pembrolizumabe antes e depois da cirurgia com radioterapia (associada e não associada) a cisplatina adjuvante em pacientes com CECP ressecável, locorregionalmente avançado (T3/4 clínico), com duas ou mais metástases nodais. Noventa e dois pacientes foram incluídos, sendo que 76 receberam pembrolizumabe adjuvante e foram avaliados para sobrevida livre de doença (SLD). **Em um acompanhamento médio de 20 meses, a SLD de um ano foi de 67% no grupo de alto risco e de 93% no grupo de risco intermediário.** Eventos adversos de grau ≥ 3 ocorreram em 62% dos pacientes com os mais comuns sendo disfagia (15%), neutropenia (15%), infecções de pele/feridas (10%) e mucosite (9%). A conclusão do estudo é que a resposta patológica para pembrolizumabe neoadjuvante está associada a PD-L1 combinada com escore positivo ≥ 1 .

Wise-Draper T, Takiar V, Mierzwa M, Casper K, Palackdharry S, Worden F, et al. Association of pathological response to neoadjuvant pembrolizumab with tumor PD-L1 expression and high disease-free survival (DFS) in patients with resectable, local-regionally advanced, head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 6006).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6006



Câncer de nasofaringe - Capecitabina metronômica como terapia adjuvante no carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avançado: um ensaio clínico randomizado controlado de fase 3, multicêntrico

Pacientes com câncer nasofaríngeo avançado locorregional comumente desenvolvem recorrência da doença, apesar de uma alta taxa de remissão clínica completa depois de tratamento-padrão (radioterapia com cisplatina concomitante, com ou sem quimioterapia de indução). O benefício da quimioterapia adjuvante adicional permanece obscuro. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar em 406 pacientes a sobrevida livre de recorrência no grupo de capecitabina metronômica em comparação com o grupo que recebeu terapia-padrão. Depois de um acompanhamento médio de 36 meses, a sobrevida livre de recorrência em três anos foi de 85,9% no grupo de capecitabina metronômica em comparação com 76,5% no grupo de terapia-padrão. Portanto, a adição de capecitabina metronômica como terapia adjuvante à quimiorradioterapia melhorou significativamente a sobrevida livre de recorrência em câncer nasofaríngeo locorregionalmente avançado, com um perfil de segurança administrável, sem comprometer a qualidade de vida.

Ma J, Chen Y, Sun Y, Zhou Q, Yang K, Jin F, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3, multicenter, randomized controlled trial. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 6003).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6003



O combate à covid-19 já virou um **hábito**



Tenha uma
alimentação
saudável

Pratique
atividade
física

Visite
regularmente
seu médico e
faça exames
preventivos



Que tal fazer o mesmo com o combate ao câncer?

O mundo mudou com a pandemia. Aproveite o clima de mudança para adotar hábitos que ajudem também na prevenção do câncer. **O Desafio dos 21 Dias Oncoclínicas é um convite e um estímulo.** Nele, você adota um novo hábito em sua rotina – beber mais água, por exemplo – e, ao final, terá a grata surpresa de vê-lo fazer parte do seu dia a dia. Informe-se e participe!



Leia o QR Code para
mais informações sobre
o **DESAFIO DOS 21 DIAS** ou
visite grupooncoclinicas.com
/movimentopelavida



 **oncoCLINICAS**

Sua vida. Nossa vida.

Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari | CRM-MG 26609

 JOURNAL

INSTITUTO
 ONCOCLINICAS

TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO OC JOURNAL,
ENTREVISTAS E A MUITOS OUTROS
CONTEÚDOS CIENTÍFICOS.



www.grupooncoclinicas.com/ocjournal

**Acesse também por meio do QR code.*



APOIO:



SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510

2º andar | Itaim Bibi | São Paulo/SP

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