



Especial
American Society of
Clinical Oncology — ASCO

**RESULTADOS DO OBJETIVO
SECUNDÁRIO DO ESTUDO CLEAR FORAM
APRESENTADOS NO CONGRESSO DA
ASCO 2021**

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carlos Augusto Vasconcelos
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RJ



André Fay
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RS



Luiz Flávio Coutinho
Oncologista Clínico
Oncoclínicas MG



Diogo Rosa
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RJ

COLABOROU NESTA EDIÇÃO



Pedro Abreu
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RJ

RESULTADOS DO OBJETIVO SECUNDÁRIO DO ESTUDO CLEAR FORAM APRESENTADOS NO CONGRESSO DA ASCO 2021

Pesquisadores avaliaram os desfechos de tratamentos com imunoterápicos sobre a qualidade de vida em pacientes com câncer renal avançado

Resultados iniciais do estudo CLEAR, publicado no *New England Journal of Medicine*, demonstraram que o uso de lenvatinibe associado ao pembrolizumabe melhorou a sobrevida livre de progressão, a sobrevida global e a taxa de resposta global versus o sunitinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma avançado de células renais. A combinação de lenvatinibe + everolimo melhorou a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta global em comparação ao sunitinibe.

De acordo com Pedro Abreu, oncologista clínico da Oncoclínicas Rio de Janeiro, nesse cenário, especificamente, já existem outros grandes estudos: “O primeiro, CheckMate 214, comparou ipilimumabe + nivolumabe versus sunitinibe com o desfecho positivo,

obtendo ganho de sobrevida global para a combinação de imunoterapia na população de risco intermediário e desfavorável. Outros dois trabalhos, o KEYNOTE-426, que comparou pembrolizumabe + axitinibe versus sunitinibe, e o CheckMate 9ER (apresentado no congresso da European Society for Medical Oncology [ESMO] 2020), comparando nivolumabe + cabozantinibe versus sunitinibe, também foram positivos para seu endpoint primário”.

No congresso anual da American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2021, Motzer et al. relataram resultados dos objetivos secundários do estudo comparando o impacto do lenvatinibe + pembrolizumabe ou everolimo versus sunitinibe sobre a qualidade de vida relacionada com a saúde.

Os pacientes (N = 1069) foram randomizados (1:1:1) para receber 20 mg de lenvatinibe por via oral (VO) uma vez ao dia + 200 mg de pembrolizumabe via intravenosa (IV) a cada três semanas; 18 mg de lenvatinibe + 5 mg de everolimo VO uma vez ao dia; ou 50 mg de sunitinibe VO uma vez ao dia (quatro semanas de tratamento ativo/duas semanas de folga). A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada por meio dos questionários FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30, e EuroQoL EQ-5D-3L, aplicados no primeiro dia dos ciclos subsequentes com duração de três semanas, começando com o segundo ciclo na consulta feita durante o período sem tratamento. As análises de qualidade de vida relacionada com a saúde foram baseadas nas informações dos pacientes randomizados que receberam uma ou mais doses do tratamento do estudo.

“O que se mostrou foi que a combinação lenvatinibe + pembrolizumabe foi igual ou superior ao sunitinibe tanto em controle de sintomas como em qualidade de vida. Já a combinação lenvatinibe + everolimo não foi superior ao sunitinibe quanto a qualidade de vida”, descreve Pedro Abreu. Observaram-se diferenças significativas entre os tratamentos para funcionamento físico (*least squared mean*

difference [LSMD] [intervalo de confiança (IC) de 95%: 3,0 [0,5; 5,5]) e fadiga (-2,8 [-5,5; -0,1]), dispneia (-2,8 [-5,3; -0,3]) e constipação (-2,2 [-4,2; -0,2]). A LSMD do escore total FKSI-DRS foi de 0,2 (-4,2; 0,7).

Para comparações entre lenvatinibe + everolimo versus sunitinibe, as mudanças globais na 46ª semana favoreceram o sunitinibe com diferenças significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde global (-2,8 [-5,1; -0,5]) avaliada pela escala EORTC QLQ-C30 GHS/ QoL, na dor (2,8 [0,1; 5,5]), na perda de apetite (4,2 [1,3; 7,1]) e na diarreia (5,3 [2,6; 7,9]). A LSMD do escore total FKSI-DRS foi de -0,4 (-1,0; 0,2). Tanto para lenvatinibe + pembrolizumabe quanto para lenvatinibe + everolimo versus sunitinibe, 14 de 18 escalas não apresentaram diferenças significativas nas comparações de LSMD. O braço lenvatinibe + pembrolizumabe é preferível em função do tempo mediano até a primeira deterioração para os domínios de funcionamento físico, dispneia, perda de apetite e EQ-5D VAS. Tanto para lenvatinibe + pembrolizumabe quanto para lenvatinibe + everolimo versus sunitinibe, 15 de 19 escalas não apresentaram diferenças significativas nas comparações entre o tempo mediano até a primeira deterioração.

“Atualmente, tanto a combinação ipilimumabe + nivolumabe (CheckMate 214) quanto a pembrolizumabe + axitinibe (KEYNOTE-426) estão aprovadas para o tratamento do câncer de rim avançado no Brasil. No entanto, a combinação nivolumabe + cabozantinibe (CheckMate 9ER) e a pembrolizumabe + lenvatinibe (CLEAR) ainda dependem de aprovação em nosso país”, explica Pedro Abreu.

Em sua opinião, o CLEAR é um estudo que coloca mais uma opção de combinação de tratamento em primeira linha no câncer de rim avançado: “Este estudo, especificamente, focou em qualidade de vida e foi capaz de agregar mais informações sobre os impactos do tratamento sob esse domínio. Embora seja importante ressaltar que apesar de existirem cada vez mais estudos que analisem a qualidade de vida, ainda precisamos avançar mais nesse campo”. Analisar a qualidade de vida é complexo, pois existem vários modelos de questionários para serem aplicados, sendo muitas vezes difícil traduzir os resultados e mensurá-los na prática.

REFERÊNCIA DESTE ARTIGO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Health-related quality-of-life (HRQoL) analysis from the phase 3 CLEAR trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). Motzer RJ, et al. J Clin Oncol. 2021;39(supl. 15):4502.

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4502



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 Floripes Mendonça

Revisão

Patrícia Cueva
Renata Lopes Del Nero

ESTUDOS EM DESTAQUE - CÂNCER GENITURINÁRIO

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

Câncer de próstata - Um estudo de fase 3 com um desenho fatorial 2 x 2 de acetato de abiraterona mais prednisona ou radioterapia local em homens com câncer de próstata metastático “de novo” sensível à castração: primeiros resultados do PEACE-1

A adição de abiraterona na terapia de privação de androgênio associada com docetaxel melhora significativamente a sobrevida livre de progressão radiográfica em homens com câncer de próstata metastático “de novo”.

Esta é a conclusão do estudo PEACE-1, de fase 3, feito com um desenho fatorial 2 x 2 de acetato de abiraterona mais prednisona ou radioterapia local em homens com câncer de próstata metastático “de novo” sensível à castração, mostrando que o tratamento apresentou cerca de 2,5 anos de benefício absoluto em medianas e nenhuma toxicidade adicional significativa a curto prazo.

Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, Roubaud G, McDermott R, Flechon A et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(supl. 15; abstract 5000).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15__suppl.5000



Câncer de rim - Pembrolizumabe mais axitinibe comparado com sunitinibe como terapia de primeira linha para carcinoma avançado de células claras renais: resultados de 42 meses de acompanhamento do KEYNOTE-426

Na primeira análise provisória do estudo randomizado, multicêntrico, aberto, de fase 3 KEYNOTE-426 (NCT02853331), o tratamento com pembrolizumabe associado com axitinibe melhorou significativamente a sobrevida global, a sobrevida livre de progressão e a resposta objetiva quando comparado com monoterapia com sunitinibe em carcinoma avançado de células claras renais.

Partindo desses resultados, o estudo KEYNOTE-426 apresenta uma análise final pré-especificada com acompanhamento médio de 42,8 meses a partir da avaliação com pacientes sem tratamento prévio. No geral, 861 pacientes foram atribuídos aleatoriamente para receber pembrolizumabe + axitinibe (n = 432) ou sunitinibe (n = 429).

A conclusão é que com 42,8 meses, este é o acompanhamento mais longo de uma imunoterapia anti-PD-1/L1 combinada com um inibidor de VEGF/VEGFR para carcinoma de células claras renais de primeira linha. Os resultados, ressaltam os autores, mostram que a combinação pembrolizumabe + axitinibe continua a demonstrar eficácia superior comparada a sunitinibe em relação a sobrevida global, sobrevida livre de progressão e resposta objetiva.

Rini B, Plimack E, Stus V, Waddell T, Gafanov R, Pouliot F, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(supl. 15; abstract 4500).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15__suppl.4500



Câncer de próstata - Estudo de fase III do lutécio-177 PSMA-617 em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (VISION)

O VISION é um estudo de fase III internacional, randomizado e aberto que avaliou o 177Lu-PSMA-617 em homens com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) PSMA-positivo previamente tratados com inibição de sinalização do receptor de androgênio de próxima geração e regimes 1 e 2 de taxano.

Entre 4 de junho de 2018 e 23 de outubro de 2019, 831 de 1.179 pacientes selecionados foram randomizados 2:1 para receber 177Lu-PSMA-617 associado com tratamento-padrão (n = 551) ou apenas tratamento-padrão (n = 280). A abordagem com 177Lu-PSMA-617 mais tratamento-padrão melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) quando comparada com apenas tratamento-padrão. O desfecho primário alternativo de sobrevida global também foi significativamente melhor em relação a apenas tratamento-padrão.

A conclusão, portanto, é que **o tratamento com 177Lu-PSMA-617 mais tratamento-padrão é um regime bem tolerado que melhora a SLPr e prolonga a sobrevida global em comparação com o tratamento-padrão isolado em homens com CPRCm PSMA-positivo em estágio avançado, apoiando sua adoção como padrão de tratamento.**

Morris M, Bono J, Chi K, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(supl. 18).

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA4



Câncer de testículo - Câncer de testículo na era da cisplatina: causas e taxas de mortalidade em uma coorte de base populacional

No geral, 5.707 homens com diagnóstico de câncer de testículo foram incluídos neste estudo que evidenciou que **o tratamento com quimioterapia prévia baseada em platina ou radioterapia está associado a um aumento significativo da mortalidade “não câncer de testículo” a longo prazo, com o segundo câncer “não câncer de testículo” sendo a causa mais importante de morte. Riscos significativamente elevados para mortalidade “não câncer de testículo” surgiram depois de quatro ou mais ciclos de quimioterapia prévia baseada em platina depois de dez anos de acompanhamento.**

Hellesnes R, Myklebust T, Fossa S, Bremnes R, Karlsdottir A, Kvammen O. Testicular cancer in the cisplatin era: Causes of death and mortality rates in a population-based cohort. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(supl. 15; abstract 5006).

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5006



Câncer de próstata - SWOG S1216: um estudo randomizado de fase III comparando a terapia de privação de androgênio (TPA) mais TAK-700 com TPA mais bicalutamida em pacientes com câncer de próstata sensível a hormônio metastático (CPSHm) recém-diagnosticado (NCT01809691)

Apesar da melhora clinicamente significativa em várias medidas de resultados com TAK associado com terapia de privação de androgênio (TPA) em relação a bicalutamida mais TPA em uma população representativa de câncer de próstata sensível a hormônio metastático (CPSHm) recém-diagnosticado, **a melhoria em sobrevida global não atendeu aos critérios pré-especificados para significância estatística.**

A sobrevida global média de 70 meses no braço de controle (TPA-padrão) foi maior do que a relatada em estudos contemporâneos de fase 3 nesse cenário, sendo 16 meses maior que a estimada originalmente. Segundo os autores, o estudo SWOG S1216, randomizado, de fase 3, define um novo marco para as estimativas de sobrevivência quando os pacientes com CPSHm têm acesso a várias terapias de prolongamento da vida subseqüentes aprovadas.

Agarwal N, Tangen C, Hussain M, Gupta S, Plets M, Lara P, et al. SWOG S1216: A phase III randomized trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus TAK-700 with ADT plus bicalutamide in patients (pts) with newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (NCT01809691). ASCO Congress 2021. *J Clin Oncol.* 2021;39(supl. 15):5001.

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5001



Câncer de próstata - Associação de aumento da intensidade do rastreamento do antígeno específico da próstata em homens afro-americanos mais jovens com melhores resultados em câncer de próstata

Nesta coorte que incluiu 4.654 homens afro-americanos com idade média de 51,8 anos, com taxa média de rastreamento do PSA de 53,2, a doença metastática no diagnóstico foi observada em 3,7% (alto grau) versus 1,4% (baixo grau). **O aumento da intensidade de PSA na triagem foi associado a chances significativamente reduzidas de doença metastática no diagnóstico e diminuição do risco de mortalidade específica por câncer de próstata.**

Portanto, nessa grande coorte nacional de homens afro-americanos o aumento da intensidade do rastreamento com PSA foi associado à diminuição do risco de doença letal e metástases no momento do diagnóstico e diminuição do câncer de próstata metastático. Esses dados apoiam a hipótese de que **o exame de PSA e a detecção precoce do câncer de próstata podem melhorar os resultados em homens afro-americanos mais jovens.**

Qiao E, Kotha N, Nalawade V, Qian A, Voora R, Nelson T, et al. Association of increased intensity of prostate-specific antigen screening in younger African American men with improved prostate cancer outcomes. ASCO Congress 2021. *J Clin Oncol.* 2021;39(supl. 15): abstract 5004.

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5004



Câncer urotelial - Pembrolizumabe (pembro) de primeira linha em pacientes ineligíveis para cisplatina com câncer urotelial avançado: resultados de resposta e sobrevida em até cinco anos do estudo de fase 2 KEYNOTE-052

O KEYNOTE-052 é um ensaio clínico de braço único, multissítio e aberto. Os pacientes tinham câncer urotelial avançado e metastático e eram ineligíveis para cisplatina. Entre 370 pacientes inscritos, a idade média foi de 74 anos, sendo que 315 (85,1%) tinham doença visceral e 43 (11,6%) completaram 24 meses de terapia.

As taxas de sobrevida global de 24 e 36 meses foram de 31,5% e 22,1%. Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 67,3% dos pacientes; sendo que 21,1% dos eventos adversos relacionados ao tratamento foram de grau igual ou superior a 3, incluindo uma morte por miosite.

Os autores concluem **que em até cinco anos de acompanhamento, o pembrolizumabe continuou a apresentar atividade antitumoral durável e clinicamente significativa em pacientes ineligíveis para cisplatina com câncer urotelial avançado.** Esses efeitos foram mais pronunciados em pacientes com escore positivo combinado (CPS0 igual ou superior a 10).



O'Donnell P, Balar A, Vuky J, Castellano D, Bellmunt J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial cancer (UC): Response and survival results up to five years from the KEYNOTE-052 phase 2 study. ASCO Congress 2021. *J Clin Oncol.* 2021;39(supl. 15; abstract 4508).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4508

Câncer de próstata - Uma validação prospectiva do classificador genômico para definir o alto risco de metástase em um subconjunto de homens afro-americanos com câncer de próstata localizado em estágio inicial: estudo VanDAAM

Este foi um ensaio de validação prospectivo que reúne uma coorte analítica com 207 casos avaliáveis — homens afro-americanos = 102 e não afro-americanos = 107 — com informações genômicas abrangentes. Em uma análise comparativa, **49% dos homens afro-americanos de baixo risco ou intermediário favorável apresentavam tumores de alto risco genômico em comparação com apenas 10% dos casos de não afro-americanos.** Segundo os autores, a integração do classificador genômico específico do paciente ao padrão de tratamento melhorará a precisão na classificação de risco de doença e nas recomendações de tratamento para homens afro-americanos.

Yamoah K, Dhillon J, Johnstone P, Pow-Sang J, Davicioni E, Fink A, et al. A prospective validation of the genomic classifier to define high-metastasis risk in a subset of African American men with early localized prostate cancer: VanDAAM study. ASCO Congress 2021. *J Clin Oncol.* 2021;39(supl. 15):5005.

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5005



Câncer de próstata - Taxa de fratura diminuída pela obrigatoriedade de agentes de proteção óssea no ensaio EORTC 1333/PEACEIII combinando Ra223 com enzalutamida versus enzalutamida isoladamente: uma análise de segurança atualizada

O ensaio randomizado de fase III EORTC-1333-GUCG (NCT02194842) compara a enzalutamida com uma combinação de rádio-223 e enzalutamida em pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm).

É apresentada neste estudo uma análise atualizada da incidência de fraturas com acompanhamento mais longo. Ao todo, 253 pacientes foram randomizados entre enzalutamida/rádio-223 e enzalutamida apenas. A análise de segurança atualizada confirma os resultados iniciais da taxa de fratura.

Na ausência de agentes de proteção óssea, o risco de fratura aumenta quando rádio-223 é adicionado à enzalutamida. Surpreendentemente, observaram os autores, em ambos os braços o risco permanece quase abolido por uma administração contínua preventiva de agentes de proteção óssea, enfatizando assim a importância de cumprir as recomendações internacionais em termos de administração de agentes de proteção óssea a pacientes com CPRCm.

Gillessen S, Choudhury A, Rodriguez-Vida A, Nole F, Gallardo Diaz E, Roumeguere T, et al. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis. ASCO Congress 2021. *J Clin Oncol.* 2021;39(supl. 15; abstract 5002).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5002



Câncer de próstata - TALAPRO-2: Um estudo randomizado de fase 3 de enzalutamida (ENZA) mais talazoparibe (TALA) versus placebo em pacientes com novo câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm)

Neste estudo randomizado de fase 3 de enzalutamida mais talazoparibe comparado com placebo em pacientes com novo câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm), a meta de rastreamento foi de 1.037 pacientes. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) e o desfecho secundário foi a sobrevida global.

A SLPr foi comparada entre os dois braços, e o recrutamento de pacientes está em andamento em 223 locais em 26 países, incluindo 32 estados nos Estados Unidos e na Europa, em Israel, na América do Sul, na África do Sul e na região da Ásia-Pacífico. As alterações ligadas a danos de reparo ao DNA são definidas como variantes patogênicas conhecidas/prováveis ou deleções homozigóticas.

Agarwal N, Azad A, Shore N, Carles J, Fay A, Dunshee C, et al. TALAPRO-2: A phase 3 randomized study of enzalutamide (ENZA) plus talazoparib (TALA) versus placebo in patients with new metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(supl. 15).

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS5089



 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