



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Tumores Esofagogástricos e
Hepatobilipancréaticos

Autores:

Ilda Fautino¹

Afiliação:

¹ Serviço Oncologia Médica – ULS do Alto Ave

ORCID:

Ilda Fautino - 0009-0004-7804-7578

Autor para correspondência:

Ilda Fautino
ULS do Alto Ave
Rua dos Cutileiros, Creixomil
4835-044 Guimarães, Portugal
idetus@gmail.com

Recebido/Received: 2024-09-03

Aceite/Accepted: 2024-11-06

Published/Publicado: 2024-11-25

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Tumores Esofagogástricos e Hepatobilipancréaticos

Best of ASCO 2024

Na reunião anual da ASCO 2024, que teve lugar em Chicago, de 31 de janeiro a 4 de fevereiro de 2024, foram apresentados trabalhos muito relevantes nas mais diversas áreas da Oncologia.

No que respeita aos trabalhos desenvolvidos em tumores esofagogástricos e hepatobilipancréaticos, foram selecionados 3 ensaios clínicos, pelo seu possível impacto na prática clínica diária, para serem apresentados e discutidos, em Coimbra, no dia 5 de julho, no *BEST OF ASCO PORTUGAL 2024*, organizado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia.

Perioperative Chemotherapy (FLOT) versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy (CROSS) for Resectable Esophageal Adenocarcinoma The ESOPEC Trial (NCT02509286)

Este ensaio alemão teve como objetivo responder a uma pergunta que se colocava desde 2018: *qual a melhor abordagem para adenocarcinomas do esófago (e junção esofagogástrica), localmente avançados ressecáveis: quimioterapia (QT) perioperatória com esquema FLOT ou QT e radioterapia (RT) concomitantes com intuito neoadjuvante, segundo o protocolo CROSS?*

Trata-se de um estudo prospetivo, randomizado, de fase 3, que incluiu adenocarcinomas do esófago e da junção esofagogástrica (JEG), ressecáveis, em estadio clínico cT1, cN+, cM0 ou cT2-T4a, cN0/+, cMO.

Foram randomizados 438 doentes, na proporção de 1:1, para QT perioperatória com esquema FLOT¹ ou QT (carboplatina e paclitaxel) e RT concomitantes (41,4 Gy) com intuito neoadjuvante, segundo o protocolo CROSS².

As características demográficas e clínicas estavam bem balanceadas entre os grupos.

O *endpoint* primário, a sobrevivência global (SG), foi atingido, com um ganho na mediana de SG de 29 meses e uma redução do risco de morte de 30%, estatisticamente significativo, para o braço do FLOT (mediana de SG de 66 meses vs 37 meses, HR = 0.70, $p=0.0012$).

Foram também apresentados os resultados de 3 *endpoints* secundários: sobrevivência livre de progressão, estadio patológico pós-operatório e complicações pós-operatórias. Verificou-se redução do risco de progressão, estatisticamente significativo, de 38% no braço do FLOT. Simultaneamente, verificou-se um incremento de 6,8% na taxa de resposta patológica completa no braço do FLOT, enquanto que a morbimortalidade pós-operatória foi semelhante nos 2 braços.

Face a estes resultados, os autores concluíram que a QT perioperatória com FLOT conduziu a um aumento da SG comparativamente à QT/RT neoadjuvante do protocolo CROSS, nos adenocarcinomas do esófago e da JEG em estadios cT1, cN+, cM0 ou cT2-T4a, cN0/+, cMO.

Como críticas a este estudo, de referir que apenas 67,7% dos doentes cumpriram a totalidade do esquema CROSS. Porém, 98% dos doentes cumpriram a totalidade do esquema de RT e 94% dos doentes completaram 4 ciclos de QT. Para além disso, foi realizada uma análise, pré-planeada, da SG na população *per protocol*, que demonstrou uma redução do risco de morte de 28%, estatisticamente significativa, no braço do FLOT.

Uma outra crítica deste ensaio refere-se à não apresentação dos dados referentes à localização exata dos tumores no esófago ou JEG.

Foi ainda debatida a questão deste ensaio comparar duas abordagens completamente distintas, uma mais dirigida ao controlo sistémico da doença (QT perioperatória com FLOT) e outra mais intencionada para o controlo locorregional (QT/RT segundo o protocolo CROSS). Foi postulado que, melhor do que comparar estas abordagens entre si, seria juntar as duas modalidades para otimizar ainda mais os resultados. Nesse sentido, estão a decorrer vários ensaios que combinam QT perioperatória com RT neoadjuvante.

Por último, foi ainda lembrado que os inibidores de checkpoint imunológico podem otimizar os resultados do protocolo CROSS, prolongando a sobrevivência livre de doença com a realização de nivolumab adjuvante, nos doentes sem resposta patológica completa após QT/RT do protocolo CROSS seguida de cirurgia³. Mas, do mesmo modo, os inibidores de checkpoint imunológico também podem melhorar os resultados da QT perioperatória com aumento da taxa de resposta patológica completa^{4,5}. Em ambas as situações, desconhece-se, até ao momento, o impacto que os inibidores de checkpoint imunológico poderão ter na SG, dados que aguardamos e que poderão ajudar a clarificar esta questão.

Com os dados de que dispomos presentemente, a QT perioperatória com FLOT parece conduzir a melhores resultados, comparativamente à QT/RT neoadjuvante do protocolo CROSS, nos adenocarcinomas do esófago e da JEG ressecáveis, em estadios cT1, cN+, cM0 ou cT2-T4a, cN0/+, cMO, com redução de 30% do risco de morte nestes doentes.

A randomized phase II study of gemcitabine and nab-paclitaxel compared with 5-fluorouracil, leucovorin, and liposomal irinotecan in older patients with treatment-naïve metastatic pancreatic cancer (GIANT) ECOG-ACRIN EA2186

A idade mediana, ao diagnóstico de cancro do pâncreas, é de 70 anos. Não obstante, a idade mediana dos doentes inclu-

ídos na maioria dos ensaios de fase 3, em cancro do pâncreas, é inferior⁶⁻⁸. De facto, os doentes mais idosos estão sub-representados nos ensaios e os dados de vida real sugerem que estes doentes terão sobrevivências inferiores.

Este é o primeiro ensaio de fase 2, prospetivo, randomizado, com o objetivo de definir a melhor abordagem terapêutica de doentes idosos vulneráveis com cancro do pâncreas metastizado recentemente diagnosticado.

Foram incluídos doentes a partir dos 70 anos, com cancro do pâncreas metastizado, em primeira linha de QT paliativa, com ECOG PS 0-2, classificados como vulneráveis após avaliação geriátrica de *screening* (AGS) demonstrando anomalias ligeiras a moderadas no domínio funcional, comorbilidades, cognição ou idade superior a 80 anos.

Os doentes foram randomizados para 2 braços de QT "atenuada": braço A com gemcitabina (1000 mg/m²) + nabpaclitaxel (125 mg/m²) de 14/14 d, ou braço B com irinotecano lipossómico (50 mg/m²) + 5-FU (2400 mg/m² em perfusão de 46 h) + leucovorina 400 mg/m², de 14/14d.

Foram incluídos 176 doentes, em 92 centros dos Estados Unidos, com mediana de idades de 77 anos. As características clínicas e demográficas estavam bem balanceadas entre os grupos.

No que concerne ao *endpoint* primário do estudo, a SG, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 2 braços (4.7 meses vs 4.4 meses nos braços A e B, respetivamente; $p=0.72$) com valores absolutos de mediana de SG inferiores aos reportados na literatura para idades inferiores. Na análise, pré-planeada, da SG estratificada pelo ECOG PS, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, com mediana de SG de apenas 1.4 meses para o ECOG 2 (vs 6.9 meses para ECOG 0, HR -2.77, $p<0.01$).

As toxicidades de grau 3 ocorreram em 51% dos doentes no braço A e 58% no braço B, sem significância estatística, maioritariamente hematológica e astenia em ambos os braços, e diarreia no braço B.

Está em curso uma análise dos dados de qualidade de vida e da avaliação geriátrica compreensiva que sugere que os sintomas basais se correlacionam com os resultados clínicos.

Os autores concluíram que é possível fazer ensaios clínicos com doentes idosos e que estes ensaios poderão dar informações importantes para as nossas decisões na prática clínica diária. Neste ensaio, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na SG, nem na tolerabilidade, com 2 esquemas de QT "atenuada", numa população de doentes idosos e vulneráveis.

Na análise crítica do estudo, de salientar o enorme esforço para a realização do mesmo, incluindo doentes que refletem mais a nossa prática clínica diária do que os doentes habitualmente selecionados para os ensaios de fase 3 que levaram à aprovação da maioria dos esquemas utilizados no cancro do pâncreas⁶⁻⁸.

Importa ainda salientar que o ECOG PS é claramente insuficiente para detetar vulnerabilidades nos doentes idosos (neste estudo mais de 85% dos doentes apresentavam ECOG PS de 0-1;

não obstante, mais de 30% tinham vulnerabilidades em 2 ou mais domínios da AGS). Torna-se, assim, urgente a implementação de uma avaliação geriátrica por rotina a todos os nossos doentes idosos candidatos a tratamento antineoplásico.

Por outro lado, nos doentes com *ECOG PS 2*, a SG mediana foi inferior a 1,5 meses, levando-nos a questionar a pertinência de realização de QT nestes doentes.

É necessário refinar a nossa seleção de doentes para QT, de forma a evitar, por um lado, o *overtreatment* de doentes que não vão beneficiar do tratamento e, por outro, o *undertreatment* de doentes que, apesar das suas vulnerabilidades, poderão beneficiar do tratamento sistémico.

Nivolumab plus ipilimumab vs lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: first results from CheckMate 9DW

Foram apresentados os resultados da primeira análise interina, pré-planeada, do estudo *CheckMate 9DW*.

Trata-se de um ensaio randomizado, de fase 3, que procurou avaliar a segurança e eficácia da combinação de nivolumab e ipilimumab vs lenvatinib or sorafenib no tratamento de primeira linha do hepatocarcinoma irresssecável. Foram randomizados 668 doentes, com hepatocarcinoma irresssecável, sem terapêutica sistémica prévia, *Child-Pugh A*, *ECOG PS 0-1*, na proporção de 1:1, para nivolumab + ipilimumab (NIVO + IPI) ou inibidor tirosina cinase (TKI) à escolha do investigador (85% lenvatinib).

As características demográficas e clínicas estavam bem balanceadas entre os grupos, destacando-se a predominância de etiologia vírica (mais de 60% dos casos) em ambos os braços.

Apesar de ser a primeira análise interina, este estudo conta já uma mediana de *follow up* de 35,2 meses.

O *endpoint* primário, a SG, foi atingido, com um ganho na mediana de SG de 3,1 meses, com redução de 21% do risco de morte, estatisticamente significativo (SG mediana de 23.7 meses vs 20.6 meses, HR – 0.79, $p=0.018$). Aos 36 meses, 38% dos doentes no braço do NIVO + IPI estavam vivos vs 24% no braço do TKI.

Relativamente aos *endpoints* secundários, a taxa de resposta objetiva foi de 36% para o braço NIVO + IPI vs 13% no braço do TKI. A mediana da duração de resposta foi de 30.4 meses vs 12.9 meses, favorecendo igualmente o braço do NIVO+IPI. Verificou-se ainda uma redução significativa de 24% do risco de deterioração sintomática, bem como uma tendência para melhoria na qualidade de vida com a associação de NIVO+IPI.

No que concerne à segurança, de referir que os eventos adversos mais frequentes no braço NIVO+IPI foram a toxicidade imunomediada da pele, hepática e endócrina, ao passo que no braço do TKI, os efeitos mais frequentes foram a hipertensão arterial, a diarreia e a síndrome palmoplantar.

Ocorreram mais eventos adversos graves no braço do NIVO + IPI, com 12 mortes relacionadas com o tratamento no braço NIVO+IPI vs 3 no braço dos TKI. De referir que 9 das 12 mortes no braço NIVO + IPI se deveram a falência hepática.

Os autores concluíram que a associação NIVO+IPI se associou a uma melhoria estatística e clinicamente significativa da SG, da taxa de resposta objetiva e da duração de resposta, bem como a uma redução do risco de progressão sintomática com tendência para melhoria da qualidade de vida nos doentes com hepatocarcinoma irresssecável, com um perfil de toxicidade manuseável, devendo assim ser considerada como uma opção em 1ª linha.

Como críticas a este estudo, de referir a ausência de biomarcadores que permitam selecionar os doentes que mais beneficiam com o tratamento e, sobretudo, “poupar” os doentes que poderão não beneficiar da associação NIVO + IPI, o que se traduziu no cruzamento inicial das curvas de SG verificado neste estudo.

O que tem sido consistente, ao longo dos últimos anos, em diversos estudos⁹⁻¹¹, é que os inibidores de checkpoint imunológico parecem conduzir a melhores resultados que os TKI em primeira linha, no hepatocarcinoma irresssecável, sendo que estes últimos já não constituem a primeira escolha na primeira linha de tratamento.

Bibliografia

1. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11.
2. Shapiro J, van Lanschot J, Hulshof M et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1090-1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. Epub 2015 Aug 5.
3. Kelly R, Ajani J, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:1191-1203. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125.
4. Janjigian Y, Van Cutsem E, Muro K et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. *Future Oncol*. 2022 Jun;18(20):2465-2473. doi: 10.2217/fon-2022-0093.
5. Shitara K, Rha S, Wyrwicz L et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024 Feb;25(2):212-224. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00541-7.
6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2011;364: 1817-1825.DOI: 10.1056/NEJMoa1011923.
7. Wainberg Z, Melisi D, Macarulla T et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct

- 7;402(10409):1272-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1.
- ⁸. Goldstein D, El-Maraghi R, Hammel P et al. Nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan 31;107(2): dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413.
- ⁹. Finn R, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382:1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- ¹⁰. Abou-Alfa G, Lau G, Kudo M et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* 2022 Aug;1(8): EVIDoa2100070. doi: 10.1056/EVIDoa2100070.
- ¹¹. Qin S, Chan S, Gu S et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *Lancet* 2023 Sep 30;402(10408):1133-1146. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3.