



REVISTA
Neuro *em* **Sinopse**

Edição 27 | Outubro de 2023 | Ano 02



Uma publicação da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia



1º SIMPÓSIO NACIONAL DE
**AUDITORIA E
NEUROCIURURGIA**

23 de março 2024

São Paulo-SP

INSCRIÇÕES ABERTAS

Garanta **valor promocional**
do 1º Lote até 20/12/2023



Acesse e inscreva-se:
www.portalsbn.org/simposioauditoria

Realização:



Expediente

Editors-in-Chief

Andrei Fernandes Joaquim

Eberval Gadelha Figueiredo

Associate Editors:

Vascular - Eric Homero Albuquerque Paschoal

Base de Crânio - Claudio Henrique Fernandes Vidal

Neuro-Oncologia - Helder Picarelli

Neuro-Pediatria - Enrico Ghizoni

Funcional - Daniel Benzecry de Almeida

Coluna - Jerônimo Buzetti Milano

Nervos Periféricos - Roberto Sergio Martins

Radiocirurgia - Leonardo Frighetto

Endovascular – Luana Antunes Maranhã Gatto

Traumatismo Cranioencefálico/Neuro - Gustavo Cartaxo

Patriota

Hipófise - Adroaldo Guimarães Rossetti Junior

Brazilian Neurosurgical Society/ Sociedade Brasileira de Neurocirurgia

Chairman | Presidente

Wuilker Knoner Campos

Vice-Chairman | Vice-Presidente

Ronald de Lucena Farias

General Secretary | Secretário-Geral

Italo Suriano

Editor do SBNTV: Italo Suriano

Treasurer | Tesoureira

Nelson Saade

First Secretary | Primeiro Secretário

Carlos Eduardo Roelke

Former Chairman | Presidente Anterior

Eberval Gadelha Figueiredo

Presidente Eleito da SBN (2025-2026)

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Congress Chairman 2024 | Presidente do Congresso 2024

Bruno Silva Costa

Congress Chairman 2026 | Presidente do Congresso 2026

Mariangela Barbi Gonçalves

Management Council | Conselho de Gestão

José Antônio Guasti

Manoel Jacobsen Teixeira

Modesto Cerioni Junior

José Marcus Rotta

José Carlos Veiga

Director of Social Actions | Diretor de Ações Sociais

Benjamim Pessoa Vale

Communication | Comunicação

Vanessa Milanese

SBN Young Director | Diretor SBN Jovem

Eduardo Vieira de Carvalho Junior

SBN Leagues Director | Diretor SBN Ligas

Nicollas Nunes Rabelo

Distance Training Director | Diretor de Educação à Distância

Fernando Luiz Rolemberg Dantas

Training Director | Diretor de Formação

Sérgio Cavalheiro

Institutional Relations Director | Diretor de Relações Institucionais

Ana Maria Ribeiro de Moura

Policy Director | Diretor de Políticas

José Roberto Pagura

National Integration Director | Diretor de Integração Nacional

Ricardo Gepp

Departments Director | Diretor de Departamentos

Igor Vilela Fachini

Research and PostGraduate Director | Diretor de Pesquisa e Pós-Graduação

Ricardo Santos de Oliveira

Guidelines and New Technologies | Diretrizes e Novas Tecnologias

Marcelo Valença

Head of Society Medical Committee | Diretor da Junta Médica da SBN

Artur Ungaretti

Pocast Project Director | Diretor de Projeto Podcast

Gustavo Rassier Isolan / Ricardo Marques Lopes de Araújo

NeuroinSynopsis Project Director | Diretor da Revista Neuro em Sinopse

Andrei Fernandes Joaquim

Financial Resources Director | Diretor de Recursos Financeiros

Francisco de Assis Ulisses Sampaio Júnior

Equity | Patrimônio

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Ombudsman Director | Diretor de Ouvidoria

Marco Túlio França

Professional Protection | Defesa Profissional Technical - SUS | Câmara Técnica - SUS

Marcos Wagner

International Relations | Relações Internacionais

Eberval Gadelha Figueiredo

Delegate in Brazilian Medical Association – Advisory Board |

Representante nas Reuniões do Conselho Deliberativo da AMB

Modesto Cerioni Junior

Editor BNS

Eberval Gadelha Figueiredo

Editor SBN Today | Editor SBN Hoje

Mariangela Barbi Gonçalves

Advisory Board | Conselho Deliberativo Chairman | Presidente CD

Osmar José Santos de Moraes

Secretary | Secretário do CD

Valdir Delmiro Neves

Alexandre Novicki Francisco

Aluizio Augusto Arantes Junior

Antônio Aversa Dutra do Souto

Geraldo de Sá Carneiro Filho

José Carlos Saleme

José Carlos Rotta

Marcos Masini

Márcio Vinhal de Carvalho

Modesto Cerioni Junior

Paulo Ronaldo Jubé Ribeiro

Ricardo Ramina

Ruy Castro M. S. Filho

Stenio Abrantes Sarmento

Cover and closure | Capa e fechamento

Medellín Comunicação

ÍNDICE

EDIÇÃO 27 | OUTUBRO 2023 | ANO 03



06

LUAN LUCENA

Ponto de Vista - Stereotactic radiosurgery for hemorrhagic cerebral cavernous malformation: a multi-institutional, retrospective study

10

CARLOS MATOZZO

Ponto de Vista - Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma in Neurofibromatosis Type 2: An International Multicenter Case Series of Response and Malignant Transformation Risk

15

CLEITON FORMENTIN ALICE N. ROSA MORAES

Ponto de vista - Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma



Ponto de Vista – Stereotactic radiosurgery for hemorrhagic cerebral cavernous malformation: a multi-institutional, retrospective study

Dr. Luan Lucena

Neurocirurgião pela Universidade Federal Fronteira Sul, Fellowship em Neurocirurgia Funcional e Radiocirurgia pela rede Dor e Hcor. Membro titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. Médico associado da equipe Neurosapiens e Médico associado da equipe INNI.

"Stereotactic radiosurgery for hemorrhagic cerebral cavernous malformation: a multi-institutional, retrospective study", *In Stroke Vasc Neurol.* 2023 Aug 16:svn-2023-002380. Chloe Dumot, Georgios Mantziaris, Sam Dayawansa, et al

As malformações cavernosas cerebrais (CCMs) têm uma prevalência estimada entre 0,2% a 0,5% e aproximadamente 25% se apresentam com hemorragia intracerebral (HIC) sintomática. O risco de ressangramento nos CCMs de tronco cerebral, em 5 anos, é de 30,8% com uma morbidade e mortalidade significativamente altas.

A radiocirurgia estereotáxica (SRS) pode ser uma opção alternativa de tratamento para pacientes com CCM não passíveis de ressecção.

Apesar de vários estudos demonstrarem uma redução nas taxas de hemorragia após a SRS, o assunto ainda levanta discussões a respeito do método de tratamento. Os principais pontos de discórdia incluem, a falta de desfecho radiográfico para avaliar a eficácia da SRS, os índices de complicações relacionadas e o período de latência, que é uma preocupação adicional.

O objetivo do estudo foi avaliar a segurança e a eficácia da SRS, em uma única sessão, para o tratamento dos CCMs hemorrágicos. Foram incluídos no estudo pacientes com CCM hemorrágica (esporádica ou familiar) tratados com SRS em sessão única. Foi um estudo retrospectivo e multicêntrico que incluiu 381 pacientes tratados entre 1995 e 2021 em 11 centros da Fundação Internacional de Pesquisa em Radiocirurgia. A SRS foi aplicada utilizando o Gamma-Knife disponível em cada centro participante. Para o planejamento foi utilizado a ressonância magnética cerebral estereotáxica de alta resolução e/ou tomografia

computadorizada. O acompanhamento clínico e de imagem foi realizado a cada 6 meses após a SRS por 2 anos e anualmente a partir de então. O estágio de Zabramski foi definido antes e depois do tratamento. As medidas de desfecho incluíram:

- A taxa de HIC sintomática pré-SRS e pós-SRS
- Déficit neurológico, ocorrência e/ou evolução
- Efeitos adversos à radiação
- E evolução da epilepsia

Destes 381 pacientes, 211 (55,4%) eram mulheres e a idade mediana foi de 37,5 anos. 94,5% dos pacientes fizeram o diagnóstico a partir de um sangramento, 2,4% fizeram o diagnóstico a partir de uma convulsão sem evidência de hemorragia, 1,6% por um déficit neurológico focal (DNF) progressivo e os outros 1,6% foram achados incidentais. Os 13 pacientes que não apresentaram hemorragia no diagnóstico apresentaram eventos hemorrágicos no intervalo de tempo entre o diagnóstico e a radiocirurgia. Dois pacientes tiveram mutação genética identificada (0,6%): um, mutação CCM1/KRIT1 e outro, mutação CCM2.

Vinte e quatro pacientes (6,3%) tiveram mais de um CCM tratado na mesma sessão de SRS, 18 pacientes com duas lesões, 4 pacientes com três CCMs, 1 paciente com quatro CCMs e 1 paciente teve cinco CCMs tratados; no total, 414 CCMs foram tratados e incluídos. Dezenove pacientes (5%) haviam sido previamente tratados com cirurgia; o tempo médio da ressecção até a SRS foi de 3 anos. Sete pacientes tiveram eventos hemorrágicos após a cirurgia; os 14 restantes foram tratados para CCM recorrente/residual. A maioria dos CCMs tratados (41,3%), estavam localizados em áreas lobares supratentoriais e 37,4% no tronco cerebral; 14,5% nos gânglios da base, 14,5% no tálamo e 6,8% no cerebelo. Uma margem mediana de 12 Gy foi empregada e o volume alvo mediano foi de 0,6 cm³.

Com um acompanhamento de imagem mediano de 3,1 anos a partir da SRS, o volume do CCM ficou estável em 56,3%, diminuiu em 41,5% e aumentou em 2,2%. Entre os nove pacientes com volume aumentado do CCM, oito tiveram ressangramento.

Os efeitos adversos da radiação ocorreram em 42 pacientes, com 95,6% apresentando-se como hipersinal perilesional em T2. Destes 42, 25 deles foram tratados com observação, 13 necessitavam de um regime de corticosteróides, 1 foi tratado com corticosteróide e bevacizumab e, em 1 caso, o tratamento era desconhecido. Dois CCMs desenvolveram cistos tardios. Um cisto foi tratado de forma conservadora e um necessitou de aspiração estereotáxica.

Setenta e sete pacientes (20,2%) apresentaram pelo menos uma crise convulsiva antes da SRS. Destes 77 pacientes, 2 (2,6%) não tiveram mais crises e não necessitaram de medicação, 34 (44,2%) não tiveram mais crises sob medicação, 14 (18,2%) tiveram uma melhora de pelo menos

50% na frequência/intensidade de crises sob medicação e 27 (35,1%) tiveram melhora inferior a 50% na frequência/intensidade da atividade epiléptica sob medicação ou tiveram crises refratárias ao medicamento.

No geral, contabilizando todos os eventos pós-SRS, 32,1% dos pacientes melhoraram a função neurológica no último acompanhamento, 22,4% dos pacientes permaneceram estáveis e 5,4% pioraram. 40,1% não apresentaram sintomas anteriores à SRS e não desenvolveram novos sintomas. Seis pacientes (1,6%) morreram durante o acompanhamento, sendo a hemorragia repetida do CCM a causa da morte em 1 paciente e dos outros 5 casos, 3 não tiveram relação com o CCM e 2 mortes foram desconhecidas.

Utilizando a análise de eventos recorrentes, a SRS reduziu significativamente o risco de hemorragia (HR 0,29, $p < 0,001$). Embora a redução de eventos hemorrágicos após a SRS tenha sido descrita anteriormente na literatura, essa é a primeira vez que um modelo de análise de eventos recorrentes foi usado para avaliar a eficácia da SRS. Estes resultados estavam de acordo com uma meta-análise recente que mostrou elevada eficácia na prevenção de futuras hemorragias (86%, IC 95% 81% a 90%) com um baixo risco de morbidade a longo prazo (10%, 95% IC 7 a 13%), enquanto as taxas foram de 77% (IC 95% 75% a 83%) e 21% (IC 95% 16% a 28%) para o grupo controle, respectivamente (BUBENIKOVA et al, 2022).

O estudo também relatou que uma dose marginal $> 13\text{Gy}$ está associada a um risco aumentado de nova hemorragia pós-SRS e que a presença de uma anomalia venosa também é um fator de risco para ressangramentos mesmo após a SRS, dado que já foi relatado em outros estudos.

Com isso, a SRS de sessão única diminui o risco de ressangramentos nos CCMs, doses prescritas $< 13\text{Gy}$ podem reduzir as complicações relacionadas à hemorragia pós-SRS e estudos prospectivos são difíceis pela dificuldade na seleção de pacientes, portanto serão necessárias novas formas de avaliação para corroborar a eficácia.

REFERÊNCIAS

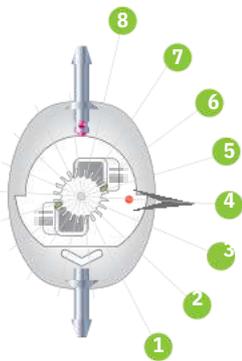
1. Dumot C, Mantziaris G, Dayawansa S, et al. **Stereotactic radiosurgery for haemorrhagic cerebral cavernous malformation: a multi-institutional, retrospective study.** Stroke & Vascular Neurology 2023;0. svn-2023-002380.
2. Bubenikova A, Skalicky P, Benes V Jr, et al. **Overview of cerebral cavernous malformations: comparison of treatment approaches.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022;93:475–80.

SPHERA PRO

A solução elaborada nos mínimos detalhes para proporcionar o máximo de qualidade de vida aos pacientes com HPN.



- Compatível com RMI de até 3T
- Oito faixas de ajuste de pressão
- Prevenção de hiperdrenagem com o sistema antigravitacional



Sphera Pro é um avançado sistema de derivação cerebral para o controle da pressão intraventricular. A válvula programável oferece 08 faixas de pressão e o ajuste pode ser realizado facilmente, sempre que necessário, através de um dispositivo magnético não invasivo e indolor ao paciente.

Seu grande diferencial é a maior segurança contra desprogramação por atuação de campos magnéticos externos, devido ao exclusivo sistema de duplo travamento que mantém a válvula sempre na pressão escolhida.

O dispositivo antigravitacional Sphera Grav atua em conjunto no controle da pressão intraventricular na mudança postural, prevenindo a hiperdrenagem.



Saiba mais sobre as soluções hpbio para neurocirurgia!





Ponto de Vista – Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma in Neurofibromatosis Type 2: An International Multicenter Case Series of Response and Malignant Transformation Risk

Dr. Carlos Mattozo

Neurocirurgião. Hospital Universitário Cajuru e Marcelino Champagnat, PUC-PR. Mestre em Tecnologia em Saúde Professor da Escola de Medicina, PUC-PR. Fellowship em Radiocirurgia e Cirurgia de Base de Crânio, UCLA, EUA.

“Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma in Neurofibromatosis Type 2: An International Multicenter Case Series of Response and Malignant Transformation Risk”, *In Neurosurgery*. 2023 May 1;92(5):934-944. Othman Bin-Alamer, Andrew Faramand, Norah A Alarifi, et al.

Introdução

Este estudo multicêntrico envolveu a participação de grandes serviços de referência em radiocirurgia vinculados à Fundação Internacional de Pesquisa em Radiocirurgia (IRRF). Foram avaliados controle tumoral, sobrevida livre de tratamento adicional (FFAT), preservação de audição útil e o risco de desenvolvimento de neoplasia induzida por radiação ou transformação maligna em Schwannoma Vestibular em Neurofibromatose tipo 2 (NF2) tratado por Radiocirurgia (SRS).

A Neurofibromatose é uma doença resultante de uma variante do gene supressor de tumor NF2 causando um defeito na produção da proteína Merlina. Essa alteração genética aumenta o risco do desenvolvimento de tumores no sistema nervoso, particularmente os Schwannomas Vestibulares (VSs), muitas vezes bilaterais. As opções de manejo dos VSs incluem observação, ressecção cirúrgica, radioterapia, SRS e imunoterapia com Bevacizumab.

Uma vez que a base da doença consiste em uma alteração genética, existe preocupação se o emprego de algum tipo de irradiação poderia aumentar o risco de transformação maligna ou indução de neoplasia secundária induzida por irradiação.

O estudo foi realizado com dados retrospectivos de 12 centros de tratamento com SRS. Os dados foram centralizados na Universidade de Pittsburgh. O objetivo primário do estudo foi o controle tumoral em pacientes tratados com SRS para VSs associados a NF2. Os objetivos secundários foram FFAT e preservação da audição útil dos pacientes tratados. Durante o seguimento, que variou de 6 a 296 meses, foi rastreada a ocorrência de transformação maligna ou neoplasia induzida por radiação.

Foram incluídos no estudo 267 pacientes com 328 VSs. A dose média em margem de tratamento foi de 12 Gy (7 a 20 Gy). A dose máxima média foi 24 Gy (12-40 Gy) com média de isodose de 50%. Em relação ao controle tumoral, durante o seguimento médio de 59 meses, 60 (18.3%) tumores progrediram com uma taxa de controle de tumor em 10 anos e 15 anos de 77% e 52% respectivamente. A presença de VS contralateral, acarretou aumento de 2.8 vezes no risco relativo de progressão tumoral. Utilizando a média de dose marginal de 12 Gy, cada aumento de 1 Gy em dose marginal foi associada com 21% de diminuição em risco relativo de progressão tumoral. Em análise multivariada, cada 1 cm cúbico de aumento no volume tumoral aumentou o risco de progressão de tumor em 8%.

Os autores consideraram como progressão tumoral o aumento em volume > 25% em exames de imagem. Durante o seguimento, 42 (70%) dos 60 VSs que progrediram, foram submetidos a tratamento adicional. Os tratamentos foram SRS isolada em 35.7%; ressecção cirúrgica em 40.5%; derivação liquórica para hidrocefalia em 14.3%; combinação de ressecção cirúrgica, retratamento com SRS e derivação liquórica em 9.5%.

A taxa de FFAT dos VSs tratados com SRS em 10 e 15 anos foi 85% e 75% respectivamente. A graduação de Koos não influenciou a FFAT. Em análise univariada, como esperado, tumores maiores tiveram menor probabilidade de permanecer livres de tratamento adicional. Nenhum fator apresentou correlação significativa em análise multivariada.

A histopatologia dos 20 tumores retirados cirurgicamente após progressão não revelou transformação maligna. Além disso, nenhum paciente apresentou neoplasia induzida por irradiação até o final do estudo. Assim, o risco de ocorrência desses dois eventos em 10 e 15 anos foi de 0% e 0% respectivamente.

Finalmente, entre todos os pacientes estudados, 106 ouvidos apresentavam audição útil ao final do seguimento. A taxa de preservação de audição útil em 5 e 10 anos foram, respectivamente, 64% e 35%. Em análise univariada, menor dose em margem de tratamento foi um fator significativo de preservação auditiva. Em análise multivariada, cada um ano de aumento em idade no momento da SRS aumentou o risco relativo de perda de audição útil em



3%. A presença de VSs bilateral foi associada a aumento de 4.56 vezes no risco relativo de perda de audição útil no tumor tratado.

A resposta de tratamento dos VSs esporádicos com SRS é excelente. As taxas de controle em 10 anos de seguimento podem variar entre 90% e 98%. No presente estudo, realizado em pacientes com NF2, a taxa de controle de tumor em 10 e 15 anos, respectivamente, foi de 77% e 52%. Esse resultado é esperado de acordo com a literatura. O resultado do tratamento com SRS é menos eficiente em pacientes portadores de NF2. Da mesma forma, o resultado cirúrgico isolado é menos resolutivo, com taxas de recidiva de cerca de 45% em seguimento de aproximadamente anos.

De maneira semelhante, a taxa de preservação de audição útil é menor, com valores de 64% e 35% em 5 e 10 anos de seguimento. Assim, a maioria dos pacientes portadores de NF2 poderão evoluir com surdez durante a vida de modo que o tratamento cirúrgico ou radiocirúrgico serão menos eficazes. As causas desse pior prognóstico em NF2 são provavelmente multifatoriais e pouco compreendidas. Outro achado relevante do estudo foi a presença de VSs bilaterais indicando uma forma mais agressiva de doença, ocasionando uma piora mais rápida na audição útil dos pacientes.

O trabalho também confirma uma evidência da literatura relacionada ao maior controle tumoral à medida que é possível aumentar a dose prescrita na margem do tumor tratado com SRS. Observou-se, assim, 21% de redução em risco relativo de progressão tumoral para cada 1 Gy de aumento de dose aplicada em margem de tumor.

Porém, o aumento da dose de irradiação aumenta o risco relativo de perda de audição útil após o tratamento, o que torna a decisão entre uma maior dose e menor preservação auditiva um grande dilema.

A recomendação dos autores para utilizar SRS para o tratamento de VSs ipsilaterais ou bilaterais em NF2 quando o paciente desenvolve um dos eventos: piora radiológica do tumor ou surgimento de neuropatia de nervo craniano, especialmente piora auditiva. A existência de efeito massa na lesão bem como algum tipo de terapia prévia de irradiação deverá ser considerada com cautela para a decisão do tratamento. Assim como na literatura, recomenda-se 11Gy a 12.5Gy como dose terapêutica para controle dos VSs em NF2 tentando minimizar efeitos adversos radioinduzidos.

Nem todos os tumores que apresentaram aumento volumétrico foram submetidos a tratamento, demonstrando que as decisões terapêuticas precisam ser individualizadas. Assim,

42 (70%) dos 60 VSs que progrediram foram submetidos a alguma forma de tratamento: SRS, ressecção cirúrgica e/ou derivação liquórica para hidrocefalia. Os pacientes portadores de VSs bilaterais tiveram 2.8 vezes maior probabilidade de aumentar o volume após o tratamento, demonstrando que esse grupo aparenta ter uma doença com comportamento mais agressivo. O estudo mostrou que os tumores de menor volume tiveram melhores resultados em FFAT e controle tumoral. Dado já demonstrado na literatura.

O fenômeno da transformação maligna e neoplasia induzida por irradiação SRS é controverso na literatura. Um estudo baseado em um grande banco de dados dos Estados Unidos da América, analisou o risco de transformação maligna em VSs unilaterais submetidos a irradiação, ressecção cirúrgica e seguimento de imagem. Não se observou maior risco em pacientes submetidos a irradiação (1). De maneira similar, a literatura ilustra mínima incidência em transformação maligna em VSs tratados com SRS (2).

Existe receio entre alguns autores em utilizar SRS em pacientes com NF2 devido ao fato de possuírem uma doença com base em mutação genética e que, a irradiação poderia expor o paciente a um “segundo golpe” de oncogênese. Porém, o presente estudo corrobora a raridade da ocorrência de transformação maligna em NF2. Os autores propõem critérios para considerar um tumor induzido por radiação em pacientes portadores de NF2:

- Tumor novo que se desenvolve dentro ou adjacente ao campo de irradiação, incluindo a transformação maligna de um tumor benigno historicamente confirmado.
- Histopatologia diferente do tumor original
- Desenvolvimento do tumor mais que 2 anos após o tratamento

Utilizando esse critério, no presente estudo, nenhum dos casos submetidos a ressecção cirúrgica após SRS apresentou transformação maligna em um seguimento médio de 59 meses.

REFERÊNCIAS

1. Carlson ML, Glasgow AE, Jacob JT, et al. **The Short-Term and Intermediate-Term Risk of Second Neoplasms After Diagnosis and Treatment of Unilateral Vestibular Schwannoma: Analysis of 9460 Cases.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15;95(4):1149-57, 2016.
2. Pollock BE, Link MJ, Stafford SL, et al. **The Risk of Radiation-Induced Tumors or Malignant Transformation After Single-Fraction Intracranial Radiosurgery: Results Based on a 25-Year Experience.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1;97(5):919-923, 2017

Sistema de motor de alta velocidade

TM TM

Midas Rex MR8

O sistema de motor cirúrgico de alta velocidade Midas Rex™ MR8™ funciona com temperatura operacional mais baixa, menos vibração, maior visibilidade do local da cirurgia e performance de corte ainda melhor.†

Amplie suas
aplicações
procedimentais†

A nova plataforma **Stealth Midas Rex™ MR8™** integra a perfuração de alta velocidade navegada ao Ecossistema CST.

Com a adição das opções de corte expandidas, você tem mais **aplicações, precisão, opções e flexibilidade** em procedimentos em Crânio e Coluna.†

Exclusivo motor cirúrgico navegado!

† Dados baseados em relatórios internos de teste: 10236251DOC, 10896051DOC e UN0020. Todas as comparações se referem aos modelos anteriores.

Registros ANVISA: 10349000859, 10349000862, 10349000974, 10349000975, 10349000942, 10349000967, 10349000647 © 2022 Medtronic. Todos os direitos reservados. Medtronic, o logotipo da Medtronic e Engenharia para o extraordinário são marcas registradas da Medtronic. Todas as outras marcas são marcas registradas de uma empresa Medtronic. M. Luz 08/2022

Medtronic

Neuro em Sinopse | Revisão de artigo

Ponto de Vista – Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma

Autores: Cleiton Formentin*¹ Alice N. Rosa Moraes*²

1. Neurocirurgião do Hosp. Estadual de Sumaré - UNICAMP. Research Fellow em endoscopia de base de crânio pela Universidade de Pittsburgh. Fellow clínico em neurocirurgia oncológica pela SNOLA. Pós-graduação em Neuro-Oncologia IEP do Hospital Sírio-Libanês. Doutor em neurociências.

2. Oncologista clínica assistente do ICESP-FMUSP (Grupo de tumores do SNC Central/Melanoma/Sarcoma). Pós-graduada em Neuro-Oncologia pelo IEP do Hospital Sírio Libanês.



"Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma", In Clinical Trial N Engl J Med. 2023 Aug 17;389(7):589-601. Ingo K Mellingerhoff, Martin J van den Bent, Deborah T Blumenthal, et al

Introdução

Mutações nos genes que codificam as enzimas metabólicas isocitrato desidrogenase 1 (IDH1) ou 2 (IDH2) estão presentes em quase todos os gliomas difusos de grau 2 em adultos. A enzima mutante produz o metabólito 2-hidroxiglutarato, que inibe competitivamente diversas enzimas dependentes de alfa-cetoglutarato, resultando em uma ampla gama de alterações na hidroximetilação do DNA, expressão gênica, diferenciação celular e no microambiente tumoral.



A combinação de radioterapia e quimioterapia tornou-se o tratamento padrão pós-operatório de pacientes com gliomas IDH-mutantes (OMS grau 2) considerados de alto risco para progressão. No entanto, o tratamento adjuvante não é curativo e está associado à disfunção cognitiva, hipermutação do DNA e outros eventos adversos. Consequentemente, muitos pacientes são acompanhados por imagem, com o propósito de postergar o início da quimiorradioterapia, o que abre espaço para a avaliação de novas abordagens terapêuticas antitumorais.

Nesse contexto, estudos iniciais com o vorasidenibe, um inibidor duplo das enzimas mutantes IDH1 e IDH2 desenvolvido para penetrar na barreira hematoencefálica, mostraram um perfil de segurança favorável e atividade antitumoral preliminar em pacientes com gliomas. Um ensaio clínico internacional de fase 3, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, chamado INDIGO, foi conduzido para avaliar se o vorasidenibe melhoraria a sobrevida livre de progressão (SLP) e atrasaria o início de terapias adicionais em pacientes com gliomas IDH mutantes (OMS grau 2) submetidos ao tratamento cirúrgico e candidatos adequados para uma abordagem de monitoramento ativo por imagem. Os pacientes receberam 40mg de vorasidenibe ou placebo por via oral, uma vez ao dia, em ciclos contínuos de 28 dias.

Foram elegíveis pacientes com idade acima de 12 anos, apresentando bom *status* funcional (KPS \geq 80), com diagnóstico histológico de oligodendroglioma ou astrocitoma residual ou recorrente e com *status* confirmado da mutação IDH. Outros critérios de elegibilidade incluíram: candidatos apropriados para uma estratégia de seguimento clínico, KPS \geq 80, pelo menos uma cirurgia prévia, ausência de tratamento oncológico prévio para glioma, sem uso de glicocorticoides e com doença não-realçada mensurável em RM (definida como lesão-alvo medindo \geq 1 cm por \geq 1 cm nas duas maiores dimensões). Outros critérios de exclusão importantes foram a presença de quaisquer características avaliadas pelo investigador como indicativas de alto risco (incluindo crises epiléticas não controladas, envolvimento do tronco cerebral e déficits funcionais ou neurocognitivos clinicamente relevantes causados pelo tumor). O desfecho primário foi SLP radiográfica, enquanto o desfecho secundário foi o tempo até a próxima intervenção.

Resultados

De janeiro de 2020 a fevereiro de 2022, 168 pacientes foram aleatoriamente designados para o grupo Vorasidenib e 163 pacientes para o grupo placebo em 77 centros de 10 países. Os dois grupos foram equilibrados em relação às características demográficas e tipo histológico (oligodendrogliomas e astrocitomas), com uma mediana de idade de 40,5 anos no grupo vorasidenib e 39 anos no grupo placebo. O intervalo médio entre a última neurocirurgia e a randomização foi de 2,4 anos e 21,5% dos pacientes tinham passado por duas ou mais cirurgias.

O tamanho tumoral inicial (determinado com base no maior diâmetro) foi de pelo menos 2 cm na maioria dos pacientes (>80%) em cada grupo.

Não houve perda de pacientes no seguimento para a análise do desfecho primário, e não foram observadas mortes em nenhum dos grupos. A progressão com base em imagens, ocorreu em 47 dos 168 pacientes (28%) no grupo vorasidenib e em 88 dos 163 pacientes (54%) no grupo placebo. A SLP com base em imagens foi significativamente maior no grupo vorasidenib. A mediana da SLP com base em imagens, medida a partir da randomização até a primeira documentação de doença progressiva, foi de 27,7 meses (IC de 95%, 17 a não estimado) no grupo vorasidenib, em comparação a 11,1 meses (IC de 95%, 11 a 13,7) no grupo placebo (razão de risco para progressão ou morte, 0,39; IC de 95%, 0,27 a 0,56; $P < 0,001$). O tempo até a próxima intervenção foi significativamente maior no grupo vorasidenib em comparação com o grupo placebo (RR 0,26; IC de 95%, 0,15 a 0,43; $P < 0,001$).

A probabilidade de estar vivo e não receber uma próxima intervenção terapêutica aos 24 meses foi de 83,4% (IC 95%, 74,0 a 89,6) no grupo vorasidenib e 27,0% (IC 95%, 7,9 a 50,8) no grupo placebo. No total, 77 pacientes receberam outra intervenção oncológica após a interrupção de vorasidenib ou placebo. No grupo placebo, 58 pacientes (35,6%) receberam outra intervenção, incluindo a mudança para o vorasidenib (em 52 pacientes [31,9%]). Os resultados das análises de subgrupo da SLP e do tempo até a próxima intervenção favoreceram o vorasidenib na maioria dos subgrupos.

No geral, o vorasidenib foi associado principalmente a efeitos tóxicos de baixo grau. Eventos adversos de grau 3 ou superior foram observados em 38 pacientes (22,8%) que receberam vorasidenib e em 22 (13,5%) que receberam placebo. O evento adverso mais comum de grau 3 ou superior foi um aumento nos níveis de alanina aminotransferase (9,6%), enquanto eventos adversos graves ocorreram em 1,8% dos pacientes. Eventos adversos que levaram à interrupção dos medicamentos ocorreram em 6 pacientes (3,6%) no grupo vorasidenib e em 2 (1,2%) no grupo placebo, e eventos adversos que levaram à redução da dose ocorreram em 18 pacientes (10,8%) e 5 pacientes (3,1%), respectivamente. Uma interrupção do regime devido a eventos adversos ocorreu em 50 pacientes (29,9%) no grupo vorasidenib e em 37 (22,7%) no grupo placebo.

Comentários

Trata-se do primeiro estudo prospectivo e randomizado de fase 3 envolvendo uma terapia-alvo (inibidor de IDH) para gliomas de grau 2. Apresentado em sessão plenária da ASCO 2023 e publicado simultaneamente no *New England Journal of Medicine*, o INDIGO demonstrou

que o vorasidenib atingiu seu desfecho primário: melhoria significativa na SLP radiológica em comparação com o placebo, com um perfil de segurança manejável.

Os resultados assim abrem caminho para mudança na prática clínica. Ao se oferecer o tratamento ativo (vorasidenib) para pacientes que antes poderiam ficar sob observação (*watch-and-wait*), adiam-se intervenções de maior morbidade, como radioterapia e quimioterapia. Sabemos que pequenas progressões radiológicas nesse perfil de pacientes não necessariamente levariam a decisão por intervenção cirúrgica, quimioterapia ou radioterapia. Porém, os resultados de desfecho secundário de tempo para uma próxima intervenção, também positivo em magnitude similar, corroboram o benefício da droga e parecem mais transponíveis à clínica.

Apesar disso, o ganho advindo do vorasidenibe em SLP (18 meses) pode ser considerado modesto se comparado ao das outras intervenções como radioterapia ou quimioterapia isoladas nessa população (3 a 4,5 anos). Além disso, o ganho em sobrevida global (SG) para esses pacientes só está descrito em estudos com combinação de radioterapia seguida de quimioterapia. Estudos com inibidores de IDH em gliomas IDH mutados previamente tratados e com áreas de realce ao contraste não lograram o mesmo êxito que o INDIGO. Sugere-se, assim, que o uso precoce seja o melhor cenário para aplicar a terapia-alvo, o que é compatível com o conhecimento de que a quimioterapia com agentes alquilantes leva a alterações moleculares, a exemplo da hipermutação (maior risco de progressão de doença e interferência no efeito final de um inibidor altamente específico).

Por outro lado, interroga-se se a terapia-alvo também poderá alterar a biologia da doença em longo prazo e interferir na resposta à radioterapia e aos agentes citotóxicos alquilantes em fases subsequentes. Em outros tumores malignos com mutação de IDH, já há estudos demonstrando benefício de associação de drogas como ivosidenib (inibidor de IDH1) à quimioterapia. O benefício da combinação de vorasidenib a temozolomida para gliomas IDH mutados certamente será objeto de próximos estudos. Já com recrutamento aberto estão *trials* avaliando combinação do vorasidenib a modalidades de imunoterapia em pacientes com gliomas.

Digno de nota, diante do comportamento da doença, a ausência de qualquer evento de óbito até esta primeira publicação, e a ocorrência de *crossover*, os dados de SG provavelmente serão ainda aguardados por um longo período. Além deles, resultados de potenciais efeitos em cognição, assim como em qualidade de vida, ajudarão a compreender o impacto da droga no dia a dia dos pacientes. Como o oncometabolito 2-hidroxi-glutarato tem papel reconhecido na

epileptogênese, a redução de seus níveis pela inibição da isocitrato desidrogenase leva a uma expectativa na melhora do controle de crises.

Uma pergunta menos premente, mas não irrelevante, é a seguinte: em gliomas recém diagnosticados em que a indicação cirúrgica já existe, mas com risco funcional limítrofe, qual o impacto de minimizar a amplitude da cirurgia (ao essencial valor diagnóstico), deixando à terapia sistêmica o controle da doença? Nesse âmbito, vale ressaltar que a maioria dos pacientes sob uso de vorasidenibe no INDIGO apresentaram doença estável (sustentada), sendo a resposta radiológica mínima ou parcial notada em pequeno número de casos (10,7%).

Em suma, enquanto o INDIGO fornece evidências claras da atividade do vorasidenib em gliomas de grau 2 e dos benefícios clínicos que justificam sua incorporação à prática clínica, ele também levanta diversas questões a serem respondidas nos próximos anos. Isso permitirá a redefinição dos algoritmos de manejo desses pacientes por todos os profissionais envolvidos em Neuro-oncologia.

REFERÊNCIAS

1. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al. **INDIGO Trial Investigators. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma.** N Engl J Med. 2023 Aug 17;389(7):589-601.
2. Claus EB, Verhaak RGW. **Targeting IDH in low-grade glioma.** N Engl J Med 2023; 389:655-9.
3. Schiff D. **Headway against brain tumors with molecular targeting of IDH-mutant gliomas.** N Engl J Med 2023; 389:653-4.
4. Abou-Alfa GK, Macarulla T, et al. **Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.** Lancet Oncol 2020; 21: 796-807.
5. U.S. National Institutes of Health. **Clinical Trials.gov.** Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>. Acessado em outubro de 2023.
6. Drumm MR, Wang W, Sears TK, et al. **Postoperative risk of IDH-mutant glioma-associated seizures and their potential management with IDH-mutant inhibitors.** J Clin Invest 2023; 133(12): e168035.

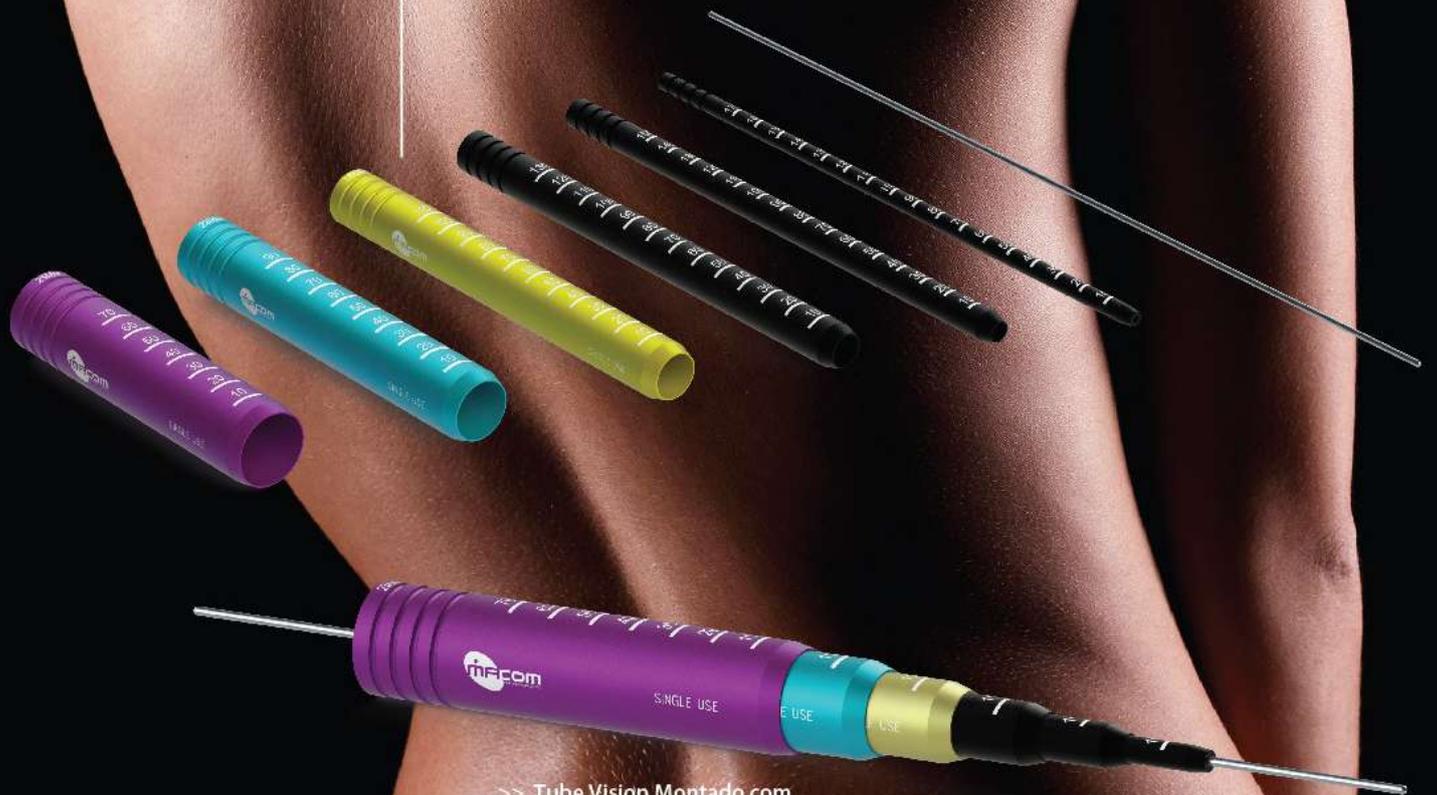
LANÇAMENTO



Kit Tubos Dilatadores Percutâneo **TUBE VISION MACOM**

Modelo MA-2500TBV

O KIT TUBOS DILATADORES PERCUTÂNEO TUBE VISION MACOM é um conjunto de materiais, componentes e instrumentos de apoio indicado para cirurgias minimamente invasivas da coluna vertebral, especialmente as Microdissectomias e Descompressão de estenose de *canal Over The Top*.



>> Tube Vision Montado com Fio Guia e Guia Transparente.



www.macominstrumental.com.br

