

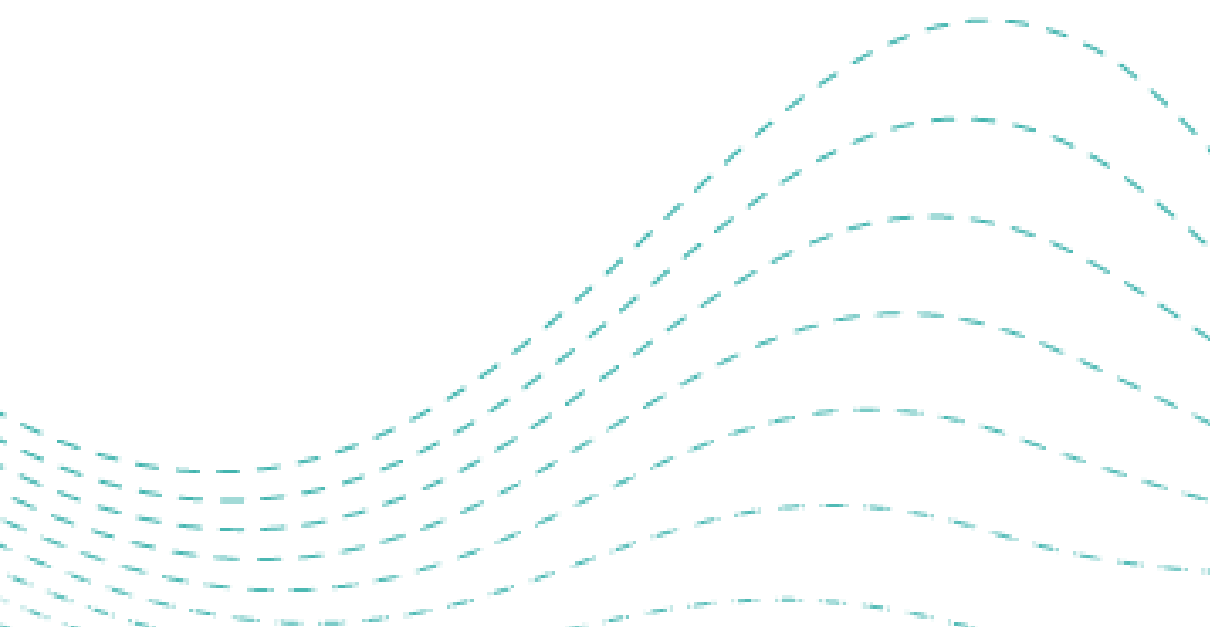


CAPÍTULO 18

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed *versus* docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97.

por **Cecília Lameirinhas Longo**

Médica oncologista da DASA Oncologia e do Hospital Federal de Ipanema, no Rio de Janeiro



ABSTRACT

PURPOSE

To compare the efficacy and toxicity of pemetrexed versus docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy.

PATIENTS AND METHODS

Eligible patients had a performance status 0 to 2, previous treatment with one prior chemotherapy regimen for advanced NSCLC, and adequate organ function. Patients received pemetrexed 500mg/m² intravenously (IV) day 1 with vitamin B12, folic acid, and dexamethasone or docetaxel 75mg/m² IV day 1 with dexamethasone every 21 days. The primary end point was overall survival.

RESULTS

Five hundred seventy-one patients were randomly assigned. Overall response rates were 9.1% and 8.8% (analysis of variance $p=0.105$) for pemetrexed and docetaxel, respectively. Median progression-free survival was 2.9 months for each arm, and median survival time was 8.3 versus 7.9 months ($p=\text{not significant}$) for pemetrexed and docetaxel, respectively. The 1-year survival rate for each arm was 29.7%. Patients receiving docetaxel were more likely to have grade 3 or 4 neutropenia (40.2% versus 5.3%; $p<0.001$), febrile neutropenia (12.7% versus 1.9%; $p<0.001$), neutropenia with infections (3.3% versus 0%; $p=0.004$), hospitalizations for neutropenic fever (13.4% versus 1.5%; $p<0.001$), hospitalizations due to other drug related adverse events (10.5% versus 6.4%; $p=0.092$), use of granulocyte colony-stimulating factor support (19.2% versus 2.6%; $p<0.001$) and all grade alopecia (37.7% versus 6.4%; $p<0.001$) compared with patients receiving pemetrexed.

CONCLUSIONS

Treatment with pemetrexed resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects compared with docetaxel in the second-line treatment of patients with advanced NSCLC and should be considered a standard treatment option for second-line NSCLC when available.

ANÁLISE DO ESTUDO

Publicado em 2004, este estudo de fase III, de não inferioridade, incluiu pacientes com CPNPC estágio III e IV não passíveis de tratamento com intenção curativa. A população-alvo era de pacientes que haviam recebido apenas uma linha de tratamento anterior no cenário de doença metastática (combinação de platina com paclitaxel, gencitabina, vinorelbina e outras drogas era o padrão). Eram elegíveis pacientes com doença mensurável, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 a 2. Alguns dos principais critérios de exclusão eram uso prévio de pemetrexede ou docetaxel, uso de corticosteroides sem possibilidade de suspensão, neuropatia $\geq$ grau 3, derrame pleural não controlado, metástases cerebrais sintomáticas ou não controladas e perda de peso igual ou superior a 10% nas seis semanas anteriores¹.

Os pacientes foram randomizados para receberem pemetrexede 500mg/m² intravenoso (IV) no dia 1 (D1) ou docetaxel 75mg/m² IV no D1, ambos a cada 21 dias. Com o objetivo de prevenir mielotoxicidade, os pacientes no braço do pemetrexede eram instruídos a tomar ácido fólico 350µg a 1.000µg (ou equivalente) diariamente, além de uma injeção de 1.000µg de vitamina B12 intramuscular a cada nove semanas, ambos iniciados uma a duas semanas antes da primeira dose do pemetrexede¹.

O estudo foi desenhado para demonstrar a não inferioridade do pemetrexede em relação ao docetaxel, tendo como objetivo primário a sobrevida global (SG) em uma análise de intenção de tratamento (ITT). Os objetivos secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (TRO), a sobrevida livre de progressão (SLP), o tempo até a progressão da doença (TPD), a duração da resposta (DR), a comparação do perfil de toxicidade e a análise da qualidade de vida¹.

Entre março de 2001 e fevereiro de 2002, 571 pacientes foram randomizados. As características entre os braços (pemetrexede *versus* docetaxel) eram balanceadas: a maioria dos pacientes era do sexo masculino (68,6% *versus* 75,3%), com histologia de adenocarcinoma (54,5% e 49,3%), ECOG PS 0 ou 1 (88,8% *versus* 87,6%), estágio IV (74,9% *versus* 74,7%), respectivamente. O número mediano de ciclos de tratamento foi de quatro ciclos em cada grupo¹.

Não houve diferença significativa em TRO (9,1% *versus* 8,8%; $p=0,226$) nem taxas de doença estável (45,8% *versus* 46,4%) entre os grupos. Também não houve diferença estatisticamente significativa em SLP (2,9 meses em cada braço), em TPD e em tempo até falha no tratamento. Com base em análise de ITT, o tempo mediano de sobrevida para pemetrexede foi de 8,3 meses *versus* 7,9 meses para docetaxel (HR=0,99; IC de 95%; 0,82-1,2; p de não inferioridade

= 0,226), sendo o pemetrexede não inferior ao docetaxel. A taxa de sobrevivência em um ano para cada braço foi de 29,7%¹.

Conforme descrito, o tratamento com pemetrexede demonstrou eficácia clinicamente equivalente ao docetaxel, porém, com um perfil de segurança significativamente melhor. Comparado aos pacientes que receberam pemetrexede, os pacientes que receberam docetaxel foram mais suscetíveis a neutropenia graus 3 e 4 (40,2% *versus* 5,3%; $p=0,001$), neutropenia febril (12,7% *versus* 1,9%; $p=0,001$) e hospitalização por neutropenia febril (13,4% *versus* 1,5%; $p=0,001$), além de uma taxa maior de outras causas de hospitalização relacionadas ao tratamento (10,5% *versus* 6,4%; $p=0,092$), necessidade de tratamento de suporte com uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (19,2% *versus* 2,6%; $p=0,001$) e alopecia de todos os graus (37,7% *versus* 6,4%; $p=0,001$). Um aumento na alanina aminotransferase (ALT) foi a única toxicidade maior no braço do pemetrexede ($p < 0,028$)¹.

O pemetrexede pertence à classe de agentes quimioterápicos “antimetabólitos do folato”. Essa droga age inibindo a replicação e o crescimento celular por meio da inibição de três enzimas envolvidas na síntese de purinas e pirimidinas. O pemetrexede passa por um metabolismo hepático limitado, sendo principalmente eliminado pela urina. Não é recomendado em pacientes com *clearance* de creatinina (ClCr) < 45ml/min. As toxicidades mais comuns e graves relacionadas ao pemetrexede (mielossupressão e mucosite) foram significativamente atenuadas pela suplementação de ácido fólico e vitamina B12¹.

Este estudo fundamentou a primeira indicação do pemetrexede no tratamento do câncer de pulmão. Previamente, o pemetrexede era indicado apenas para o tratamento de mesotelioma em associação à cisplatina. Embora esse estudo tenha sido relevante como mudança da prática clínica, trazendo uma nova opção de tratamento de segunda linha de CPNPC, ele teve uma limitação por não ter sido planejado para uma análise de eficácia estratificada pela histologia (escamosa *versus* não escamosa). Nesse sentido, faz-se imperativo ressaltar a importância do melhor entendimento do papel do pemetrexede no tratamento do CPNPC advindo dos estudos subsequentes, que mostraram a melhor ação e a eficácia da droga nos tumores de histologia não escamosa.

O maior benefício do pemetrexede em CPNPC de histologia não escamosa foi depois confirmado em estudos de primeira linha de tratamento, artigo de revisão e metanálise²⁻⁴. A partir desses dados, o pemetrexede passou a ser indicado apenas para pacientes com histologia não escamosa, sendo posteriormente aprovada a combinação de pemetrexede com uma platina para tratamento de primeira linha do CPNPC de histologia não escamosa.

MENSAGEM FINAL

Este estudo, demonstrando a não inferioridade do pemetrexede em relação ao docetaxel em segunda linha, representou uma mudança crucial na prática clínica da época. A publicação permitiu a primeira indicação do pemetrexede em câncer de pulmão, trazendo uma nova opção que, além de eficaz, impactou de forma muito positiva a qualidade de vida dos pacientes. Esse foi um marco inicial para uma série de mudanças na prática clínica. Estudos subsequentes trouxeram um melhor entendimento do pemetrexede, sua maior ação em CPNPC do subtipo não escamoso e sua aplicabilidade em diversos cenários do tratamento do CPNPC não escamoso.

REFERÊNCIAS

1. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed *versus* docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-97.
2. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
3. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F *et al.* The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist.* 2009;14(3):253-63.
4. Treat J, Scagliotti GV, Peng G *et al.* Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials. *Lung Cancer.* 2012;76(2):222-7.