



## CAPÍTULO 7

**Solomon BJ, Mok T, Kim DW *et al*; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib *versus* chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.**

por **Gilberto de Castro Junior**

*Médico assistente do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); professor colaborador da disciplina de Oncologia da FMUSP, com título de livre-docente; médico titular do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês*

por **Amanda Acioli**

*Médica assistente do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); médica assistente do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês*

# ABSTRACT

## BACKGROUND

The efficacy of the ALK inhibitor crizotinib as compared with standard chemotherapy as first-line treatment for advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) is unknown.

## METHODS

We conducted an open-label, phase III trial comparing crizotinib with chemotherapy in 343 patients with advanced ALK-positive non-squamous NSCLC who had received no previous systemic treatment for advanced disease. Patients were randomly assigned to receive oral crizotinib at a dose of 250mg twice daily or to receive intravenous chemotherapy (pemetrexed, 500mg/m<sup>2</sup> of body-surface area, plus either cisplatin, 75mg/m<sup>2</sup>, or carboplatin, target area under the curve of 5 to 6mg/ml per minute) every three weeks for up to six cycles. Crossover to crizotinib treatment after disease progression was permitted for patients receiving chemotherapy. The primary end point was progression-free survival as assessed by independent radiologic review.

## RESULTS

Progression-free survival was significantly longer with crizotinib than with chemotherapy (median, 10.9 months versus 7 months; hazard ratio for progression or death with crizotinib, 0.45; 95% CI; 0.35-0.60;  $p<0.001$ ). Objective response rates were 74% and 45%, respectively ( $p<0.001$ ). Median overall survival was not reached in either group (hazard ratio for death with crizotinib, 0.82; 95% CI; 0.54-1.26;  $p=0.36$ ); the probability of 1-year survival was 84% with crizotinib and 79% with chemotherapy. The most common adverse events with crizotinib were vision disorders, diarrhea, nausea, and edema, and the most common events with chemotherapy were nausea, fatigue, vomiting, and decreased appetite. As compared with chemotherapy, crizotinib was associated with greater reduction in lung cancer symptoms and greater improvement in quality of life.

## CONCLUSIONS

Crizotinib was superior to standard first-line pemetrexed-plus-platinum chemotherapy in patients with previously untreated advanced ALK-positive NSCLC.

## ANÁLISE DO ESTUDO

Precedido pelos estudos PROFILE 1005<sup>1</sup> (estudo de fase II) e PROFILE 1007<sup>2</sup> (estudo de fase III de crizotinibe em segunda linha), o estudo PROFILE 1014 foi pivotal no cenário do CPNPC não escamoso com rearranjo do ALK<sup>3</sup>. Previamente a essa publicação, o tratamento padrão em primeira linha para pacientes com rearranjo do ALK era realizado com combinações de quimioterapia à base de platina. Após os resultados desse estudo, estabeleceu-se que a terapia-alvo dirigida com inibidores do ALK é a opção de escolha preferencial nesse cenário.

Com um seguimento de 17,4 meses, o estudo foi positivo para o seu desfecho primário de sobrevida livre de progressão (SLP), com diferença de 3,9 meses, sendo 10,9 meses no braço do crizotinibe *versus* 7 meses no braço controle (HR=0,45; IC de 95%; 0,35-0,6;  $p<0,001$ ). Ademais, o crizotinibe demonstrou melhor taxa de resposta objetiva (74% *versus* 45%) e maior duração de resposta (11,3 meses *versus* 5,3 meses). À época da publicação, não havia diferença estatisticamente significativa em relação à sobrevida global (SG). Na atualização com 46 meses, o HR para SG foi de 0,760 (IC de 95%; 0,548-1,053;  $p=0,0978$ ). Porém, ao se ajustar pelo *crossover*, a SG favorecia o crizotinibe, com HR de 0,336 (IC de 95%; 0,081-0,718)<sup>3</sup>.

Quanto às análises de segurança, os eventos adversos mais comuns no grupo do crizotinibe, comparado ao braço controle, foram distúrbios visuais (em 71% dos pacientes), diarreia (em 61% dos pacientes) e edema (em 49% dos pacientes). Outro evento relevante que levou à descontinuação do tratamento foi a elevação de transaminases e houve um evento fatal de pneumonite. No entanto, em sua maioria, os eventos adversos foram de graus 1 e 2 e houve melhora da qualidade de vida global para os pacientes que receberam crizotinibe em comparação à quimioterapia<sup>3</sup>.

O estudo PROFILE 1014 definiu a importância dos inibidores do ALK e estabeleceu o crizotinibe, um inibidor de ALK de primeira geração, como a primeira linha padrão à época de sua publicação<sup>3</sup>. No entanto, outros inibidores de ALK foram desenvolvidos posteriormente, a exemplo do alectinibe (inibidor de segunda geração), avaliado no estudo ALEX<sup>4</sup>, que tinha como vantagem uma melhor atividade no sistema nervoso central (SNC), o qual era um sítio de progressão em pacientes em uso de crizotinibe. Mais recentemente, houve o desenvolvimento do lorlatinibe (inibidor de terceira geração), avaliado no estudo CROWN<sup>5</sup>, que, além da atividade em SNC, também atua em mutações que conferiam resistência ao crizotinibe, como G120R.

Portanto, o PROFILE 1014 foi um estudo que mudou a conduta médica e trouxe importante impacto na vida dos pacientes. O advento de inibidores de ALK de segunda ou terceira geração (alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe, entre outros), com maior atividade antitumoral e melhor tolerância em comparação com o crizotinibe, a partir de resultados de estudos de fase III, torna esses inibidores mais recentes como a terapia de escolha em primeira linha em CPNPC com fusão de ALK.

### MENSAGEM FINAL

O estudo PROFILE 1014 estabeleceu a terapia-alvo como padrão de tratamento para pacientes com fusão do gene ALK. A partir dessa publicação, houve uma verdadeira revolução no tratamento dessa população e de pacientes com outras fusões gênicas. Hoje, podemos dizer que a terapia anti-ALK é uma das terapias-alvo mais bem sucedidas na história da Oncologia Torácica.

### REFERÊNCIAS

1. Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT *et al*. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2017;2(3):e000219.
2. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K *et al*. Crizotinib *versus* chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW *et al*; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib *versus* chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
4. Peters S, Camidge DR, Shaw AT *et al*; ALEX Trial Investigators. Alectinib *versus* crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38.
5. Shaw AT, Bauer TM, Marinis F *et al*; CROWN Trial Investigators. First-Line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018-29.