

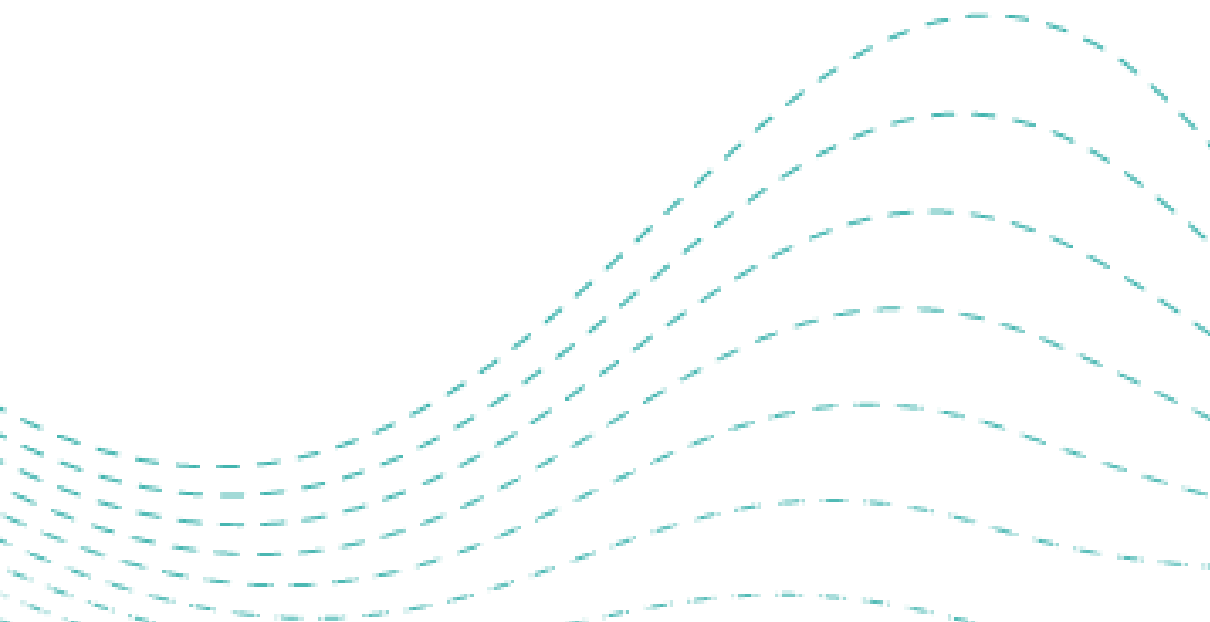


CAPÍTULO 3

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51.

por **Fernando Moura**

Oncologista clínico do Hospital Israelita Albert Einstein; doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP)



ABSTRACT

OBJECTIVE

Cisplatin plus gemcitabine is a standard regimen for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Phase II studies of pemetrexed plus platinum compounds have also shown activity in this setting.

PATIENTS AND METHODS

This non-inferiority, phase III, randomized study compared the overall survival between treatment arms using a fixed margin method (hazard ratio – $HR < 1.176$) in 1,725 chemotherapy-naïve patients with stage IIIB or IV NSCLC and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 1. Patients received cisplatin 75mg/m² on day 1 and gemcitabine 1,250mg/m² on days 1 and 8 (n=863) or cisplatin 75mg/m² and pemetrexed 500mg/m² on day 1 (n=862) every three weeks for up to six cycles.

RESULTS

Overall survival for cisplatin/pemetrexed was non-inferior to cisplatin/gemcitabine (median survival, 10.3 versus 10.3 months, respectively; $HR = 0.94$; 95% CI; 0.84-1.05). Overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine in patients with adenocarcinoma (n=847; 12.6 versus 10.9 months, respectively) and large-cell carcinoma histology (n=153; 10.4 versus 6.7 months, respectively). In contrast, in patients with squamous cell histology, there was a significant improvement in survival with cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/pemetrexed (n=473; 10.8 versus 9.4 months, respectively). For cisplatin/pemetrexed, rates of grade 3 or 4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia ($p \leq 0.001$); febrile neutropenia ($p = 0.002$); and alopecia ($p < 0.001$) were significantly lower, whereas grade 3 or 4 nausea ($p = 0.004$) was more common.

CONCLUSIONS

In advanced NSCLC, cisplatin/pemetrexed provides similar efficacy with better tolerability and more convenient administration than cisplatin/gemcitabine. This is the first prospective phase III study in NSCLC to show survival differences based on histologic type.

ANÁLISE DO ESTUDO

Este estudo, publicado pelo Dr. Giorgio Scagliotti *et al* no *Journal of Clinical Oncology* em julho de 2008, comparou a eficácia e a tolerabilidade de duas combinações de quimioterapia em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado: cisplatina + gencitabina (CG) *versus* cisplatina + pemetrexede (CP)¹.

Estudos preliminares de fase II já tinham demonstrado eficácia e segurança da combinação de sais de platina e pemetrexede, aumentando a expectativa para que um regime eficiente e com melhor perfil de segurança pudesse ser incorporado ao armamentário terapêutico disponível naquele momento.

O estudo de Scagliotti *et al* consistiu em um ensaio de fase III, com metodologia de não inferioridade e que envolveu um total de 1.725 pacientes, que foram randomizados para receber cisplatina 75mg/m² no D1 e gencitabina 1.250mg/m² nos D1 e D8 (n=863) ou cisplatina 75mg/m² e pemetrexede 500mg/m² no D1 (n=862) a cada três semanas por até seis ciclos¹.

O objetivo primário do estudo era avaliar e comparar a sobrevida global (SG) entre os esquemas de tratamento. Já os objetivos secundários do estudo eram: sobrevida livre de progressão de doença (SLP), tempo para a falha do tratamento (TFT), resposta objetiva (TRO), duração de resposta (DR) e toxicidades¹.

A SG, que foi o objetivo primário do estudo, foi similar e não inferior entre os braços de tratamento (mediana de SG de 10,3 meses *versus* 10,3 meses; HR=0,94; IC de 95%; 0,84-1,05). Em pacientes com histologia adenocarcinoma e carcinoma de grandes células, a combinação cisplatina + pemetrexede demonstrou SG significativamente superior em comparação com o regime cisplatina + gencitabina (adenocarcinoma: n=847; mediana de SG de 12,6 meses *versus* 10,9 meses, respectivamente; HR=0,84; IC de 95%; 0,71-0,99; p=0,03; carcinoma de grandes células: n=153; mediana de SG de 10,4 meses *versus* 6,7 meses, respectivamente; HR=0,67; IC de 95%; 0,48-0,96; p=0,03)¹.

Por outro lado, em pacientes com carcinoma de células escamosas, a combinação cisplatina + gencitabina demonstrou superioridade em termos de SG. Nesses pacientes, cisplatina + gencitabina teve melhor desempenho, sendo superior a cisplatina + pemetrexede (n=244; mediana de SG de 10,8 meses *versus* 9,4 meses; HR=1,23; IC de 95%; 1-1,51; p=0,05). A mediana de SLP também foi não inferior entre os braços do estudo (cisplatina + pemetrexede: mediana de SLP de 4,8 meses; cisplatina + gencitabina: mediana de SLP de 5,1 meses; HR=1,04; IC de 95%; 0,94-1,15)¹.

O perfil de toxicidades favoreceu pacientes que foram tratados com a combinação cisplatina + pemetrexede em relação a cisplatina + gencitabina, apresentando menores frequências de toxicidade em grau 3 ou superior, a exemplo de neutropenia, anemia e trombocitopenia, e poupando mais pacientes de alopecia. Adicionalmente, as taxas de náusea foram mais altas no grupo cisplatina + pemetrexede, sugerindo atenção ao manejo adequado desse efeito adverso¹.

Outros aspectos relevantes merecem destaque. A inclusão de pacientes de várias raças e provenientes de diversos centros teve notável contribuição para a diversidade da amostra, tornando os resultados aplicáveis a uma população mais ampla. O estudo randomizado assegurou a distribuição equilibrada das variáveis entre os grupos de tratamento em suas características basais, a exemplo de idade,

gênero, status de tabagismo e estágio da doença, contribuindo para a confiabilidade dos resultados. O tempo de seguimento mediano foi destacado e o estudo forneceu dados detalhados sobre a administração de tratamentos adicionais após a descontinuação da terapia inicial¹.

A população de inclusão no estudo estava restrita a pacientes com ECOG *performance status* categorizados em 0 a 1. Essa restrição, encontrada com frequência em ensaios clínicos amplos, não reflete precisamente a população geral de pacientes com CPNPC avançado, habitualmente avaliada na assistência e em rotina clínica. Pacientes com status de desempenho igual ou superior a 2 e com outras comorbidades podem ter volume de doença e prognósticos distintos, não refletindo os resultados de SG reportados¹.

Este estudo forneceu evidências robustas para a consideração de cisplatina + pemetrexede como tratamento padrão em pacientes com CPNPC avançado, uma vez que demonstrou similar eficácia e melhor perfil de tolerabilidade em relação ao esquema de cisplatina + gencitabina, especialmente naqueles com adenocarcinoma ou carcinoma de grandes células¹.

Além disso, o ensaio foi o primeiro estudo de fase III a retratar prospectivamente as diferenças de SG de acordo com a seleção de regimes de quimioterapia por histologia (escamosa *versus* não escamosa). A personalização do tratamento com base na histologia do tumor representava um avanço significativo naquele momento e melhorou os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

MENSAGEM FINAL

Uma das primeiras evidências de cuidado personalizado no CPNPC avançado emergia com esse importante estudo de Scagliotti *et al.* Ao constatar que o regime contendo cisplatina e pemetrexede conferiu ganho de sobrevida global a pacientes com adenocarcinoma ou carcinoma de grandes células, passamos a selecionar apropriadamente o regime quimioterápico a ser empregado, com melhor experiência e menores toxicidades a esses doentes. A escolha do tipo de quimioterapia baseada no tipo histológico do CPNPC persiste influenciando a rotina clínica e estudos clínicos até o presente, agregando corpo à abordagem de cuidado personalizado presente na Oncologia moderna.

REFERÊNCIA

1. 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.