

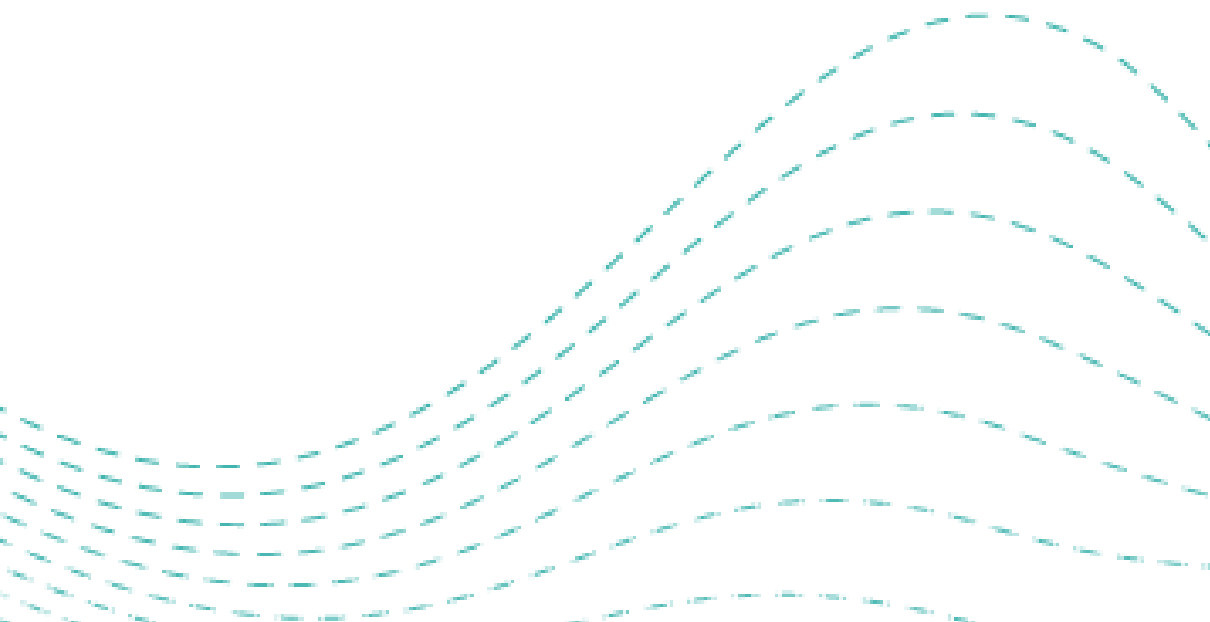


CAPÍTULO 6

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

por **Carla Rameri de Azevedo**

Doutora pelo Instituto Nacional de Câncer (Inca); oncologista e pesquisadora no Instituto de Medicina Integral (IMIP) Professor Fernando Figueira e da Rede D'Or em Recife (PE); membro do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT), da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da European Society for Medical Oncology (ESMO)



ABSTRACT

BACKGROUND

Previous, uncontrolled studies have suggested that first-line treatment with gefitinib would be efficacious in selected patients with non-small cell lung cancer.

METHODS

In this phase III, open-label study, we randomly assigned previously untreated patients in East Asia who had advanced pulmonary adenocarcinoma and who were non-smokers or former light smokers to receive gefitinib (250mg per day; 609 patients) or carboplatin (at a dose calculated to produce an area under the curve of 5 or 6mg/ml per minute). Plus paclitaxel (200mg/m² of body-surface area; 608 patients). The primary end point was progression-free survival.

RESULTS

The 12-month rates of progression-free survival were 24.9% with gefitinib and 6.7% with carboplatin-paclitaxel. The study met its primary objective of showing the non-inferiority of gefitinib and also showed its superiority, as compared with carboplatin-paclitaxel, with respect to progression-free survival in the intention-to-treat population (hazard ratio for progression or death, 0.74; 95% CI; 0.65-0.85; $p < 0.001$). In the subgroup of 261 patients who were positive for the epidermal growth factor receptor gene (EGFR) mutation, progression-free survival was significantly longer among those who received gefitinib than among those who received carboplatin-paclitaxel (hazard ratio for progression or death, 0.48; 95% CI; 0.36-0.64; $p < 0.001$), whereas in the subgroup of 176 patients who were negative for the mutation, progression-free survival was significantly longer among those who received carboplatin-paclitaxel (hazard ratio for progression or death with gefitinib, 2.85; 95% CI; 2.05-3.98; $p < 0.001$). The most common adverse events were rash or acne (in 66.2% of patients) and diarrhea (46.6%) in the gefitinib group and neurotoxic effects (69.9%), neutropenia (67.1%), and alopecia (58.4%) in the carboplatin-paclitaxel group.

CONCLUSIONS

Gefitinib is superior to carboplatin-paclitaxel as an initial treatment for pulmonary adenocarcinoma among non-smokers or former light smokers in East Asia. The presence in the tumor of a mutation of the EGFR gene is a strong predictor of a better outcome with gefitinib.

ANÁLISE DO ESTUDO

O tratamento do carcinoma de não pequenas células (CPNPC) em pacientes com doença avançada, até a publicação deste estudo, incluía predominantemente a

quimioterapia à base de platina, como carboplatina ou cisplatina, combinada com agentes como paclitaxel, docetaxel, gencitabina ou pemetrexede. Essa abordagem era amplamente utilizada e era considerada o padrão de cuidado. O estudo IPASS foi um divisor de águas na história do tratamento dessa neoplasia. Pela primeira vez na história, uma terapia-alvo – o gefitinibe – desbancava a combinação de platina como o tratamento de escolha para um grupo de pacientes selecionados.

Trata-se de um estudo de fase III, randomizado, que incluiu pacientes asiáticos com histologia adenocarcinoma, não ou ex-tabagistas (baixa carga tabágica) para receberem gefitinibe ou uma combinação de platina. Naquela época, já tínhamos alguma evidência do uso dos inibidores de tirosina-quinase de receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em populações não selecionadas, em segunda ou terceira linha de tratamento. Já reconhecíamos que esse tratamento era mais eficaz de acordo com um perfil clínico (mulheres asiáticas, não tabagistas e com histologia adenocarcinoma). Também havia sido descrita a existência de mutações ativadoras do EGFR, embora ainda não fossem utilizados para seleção terapêutica. Neste estudo, a hipótese principal era que o gefitinibe seria pelo menos tão efetivo quanto a quimioterapia nessa população selecionada clinicamente. Mais ainda: o EGFR foi avaliado como potencial preditor do benefício dessa droga.

O estudo incluiu pacientes maiores de 18 anos com adenocarcinoma de pulmão EC III ou IV, não tabagistas ou ex-tabagistas (parou há mais 15 anos e com menos de 10 anos-maço de carga tabágica) e virgens de tratamento sistêmico prévio. Os pacientes foram randomizados para receberem gefitinibe (250mg ao dia) (609 pacientes) contínuo ou carboplatina (AUC5 ou AUC6) e paclitaxel (200mg/m²) (608 pacientes) a cada 21 dias por até seis ciclos. O desfecho primário era sobrevida livre de progressão (SLP) e desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG), taxa de resposta (TR), segurança e qualidade de vida. A análise do EGFR como biomarcador foi um objetivo exploratório. Após um seguimento mediano de 5,6 meses, foi demonstrada a superioridade do gefitinibe em relação à quimioterapia no que diz respeito à SLP (HR=0,74; IC de 95%; 0,65-0,85; p<0,001)¹.

Entretanto, o resultado mais importante deste estudo diz respeito à avaliação do perfil mutacional. Entre os pacientes incluídos, a análise de EGFR pôde ser realizada em 437 pacientes (35,9%). Foi detectada a mutação desse gene em 261 pacientes, sendo 53,6% em deleção no éxon 19, 42,5% em mutação no éxon 21 (L858R) e 4,2% em mutação no éxon 20 (T790M), entre outras. A SLP foi significativamente maior no grupo mutado que recebeu gefitinibe (HR=0,48; IC de 95%; 0,36-0,64; p<0,001) e, por outro lado, significativamente pior no grupo não mutado (HR=2,85; IC de 95%; 2,05-3,98; p<0,001) que recebeu esse tratamento. A TR também foi superior em pacientes mutados tratados com a droga oral. A análise de SG não constatou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo a taxa de cruzamento semelhante. Além disso, uma proporção maior de pacientes no grupo gefitinibe obteve melhora nos escores de qualidade de vida¹.

A toxicidade do tratamento foi manejável, menor com o uso de gefitinibe do que com a quimioterapia (eventos graus 3 e 4: 28,7% e 61%). A incidência de *rash* ou acne, diarreia e elevação de enzimas hepáticas foi maior com gefitinibe, enquanto náuseas e vômitos, efeitos neurotóxicos e hematológicos foram mais comuns em quem recebeu quimioterapia¹.

Após esses resultados, de forma inédita, uma terapia-alvo foi considerada superior à quimioterapia em uma população com CPNPC. Ainda que tenha havido uma seleção clínica no recrutamento de pacientes, o benefício foi claramente guiado pela presença de um biomarcador – a mutação em EGFR. A partir desta publicação, outros estudos confirmaram e consolidaram o benefício dos inibidores de tirosina-quinase anti-EGFR na população com adenocarcinoma de pulmão com mutação desses genes^{2,3}. Subsequentemente, novas gerações desses inibidores foram desenvolvidas e, mesmo que por vezes tenham sido associadas a maior toxicidade, pavimentaram o incremento de prognóstico desses pacientes⁴⁻⁶.

MENSAGEM FINAL

O estudo IPASS foi um marco na Oncologia Torácica. Pela primeira vez, uma terapia oral se mostrou mais eficaz e menos tóxica do que a quimioterapia com base em platina, no tratamento de primeira linha de um grupo de pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado ou metastático. Foi a partir deste estudo também que foi estabelecido o uso de um biomarcador com o propósito de selecionar melhor os pacientes – a terapia-alvo em CPNPC. A busca pela mutação de EGFR logo se tornou imperativa no tratamento de excelência dessa neoplasia.

REFERÊNCIAS

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
2. Zhou C, Wu YL, Chen G *et al*. Erlotinib *versus* chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735-42.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R *et al*; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib *versus* standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
4. Yang JC, Wu YL, Schuler M *et al*. Afatinib *versus* cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-51.
5. Wu YL, Cheng Y, Zhou X *et al*. Dacomitinib *versus* gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-66.
6. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D *et al*; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.