



CAPÍTULO 5

Zukin M, Barrios CH, Pereira JR *et al.* Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed *versus* carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. J Clin Oncol. 2013;31(23):2849-53.

por **Mauro Zukin**

Oncologista clínico da Oncologia D'or; PhD em Oncologia Clínica pelo Instituto Nacional de Câncer (Inca); membro diretor do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); membro ativo da American Society of Clinical Oncology (ASCO), da European Society for Medical Oncology (ESMO), da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); pesquisador do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (ID'or)

ABSTRACT

PURPOSE

To compare single-agent pemetrexed (P) versus the combination of carboplatin and pemetrexed (CP) in first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 2.

PATIENTS AND METHODS

In a multicenter phase III randomized trial, patients with advanced NSCLC, ECOG PS of 2, any histology at first and later amended to non-squamous only, no prior chemotherapy, and adequate organ function were randomly assigned to P alone (500mg/m²) or CP (area under the curve of 5 and 500mg/m², respectively) administered every three weeks for a total of four cycles. The primary end point was overall survival (OS).

RESULTS

A total of 205 eligible patients were enrolled from eight centers in Brazil and one in the United States from April, 2008 to July, 2011. The response rates were 10.3% for P and 23.8% for CP (p=0.032). In the intent-to-treat population, the median PFS was 2.8 months for P and 5.8 months for CP (HR=0.46; 95% CI; 0.35-0.63; p<0.001), and the median OS was 5.3 months for P and 9.3 months for CP (HR=0.62; 95% CI; 0.46-0.83; p=0.001). One-year survival rates were 21.9% and 40.1%, respectively. Similar results were seen when patients with squamous disease were excluded from the analysis. Anemia (grade 3, 3.9%; grade 4, 11.7%) and neutropenia (grade 3, 1%; grade 4, 6.8%) were more frequent with CP. There were four treatment-related deaths in the CP arm.

CONCLUSIONS

Combination chemotherapy with CP significantly improves survival in patients with advanced NSCLC and ECOG PS of 2.

ANÁLISE DO ESTUDO

Este estudo representou um importante marco para o tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Pacientes com PS 2 representavam pelo menos 30% da nossa prática e, frequentemente, eram excluídos dos estudos pivotais. Existiam, portanto, dúvidas sobre o benefício de oferecer tratamento sistêmico para pacientes frágeis. Mais ainda: a platina, cerne do tratamento paliativo do câncer de pulmão, apresenta um perfil de toxicidade que poderia potencialmente limitar seu uso nessa população.

Este estudo de fase III quebrou um paradigma de décadas, mostrando que podemos tratar com segurança e eficácia pacientes com PS 2, com uma combinação de platina, no caso a carboplatina associada ao pemetrexede. Apesar de a combinação ter mais eventos adversos, a toxicidade não impactou a sobrevida dos pacientes, sendo esta quase o dobro (5,3 meses *versus* 9,3 meses)¹.

Digno de nota, esse foi o primeiro estudo randomizado, prospectivo e multicêntrico idealizado e conduzido quase que inteiramente no Brasil e coordenado por um centro de pesquisa brasileiro (Instituto Nacional de Câncer – Inca), sendo, portanto, um marco também na Oncologia brasileira. O estudo foi publicado em uma revista com alto fator de impacto, contou com um editorial dedicado ao tema, além de ser apresentado na sessão oral do encontro da American Society of Clinical Oncology (ASCO).

O grande desafio do estudo, além de montar uma central de randomização local e monitorar oito centros diversos pelo Brasil, foi selecionar pacientes com o perfil clínico exigido. Nesse sentido, a inclusão era feita após a avaliação de pelo menos dois investigadores. Foram diversas dificuldades enfrentadas ao longo do processo, que propiciaram o desenvolvimento dos centros de pesquisas brasileiros.

Após o início do recrutamento, a publicação de um estudo concluiu que havia diferença no tratamento dos tipos histológicos escamoso *versus* não escamoso quanto ao uso de pemetrexede². Em função dessa conclusão, foi feita uma emenda ao protocolo, recalculada a amostra e novos casos de tumores escamosos foram excluídos do estudo.

Um fato muito bacana e um marco para a pesquisa clínica do Brasil foi a montagem do centro de Coordenação de Pesquisa Clínica do Inca para esse estudo, que estruturou a central de randomização e uma pioneira coordenação de pesquisa. Além disso, a formação do grupo dos investigadores serviu como embrião para a criação do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT), formando novas gerações de investigadores, pesquisadores e educadores no Brasil.

MENSAGEM FINAL

A partir da publicação deste estudo, passamos a considerar como padrão a combinação de platina (carboplatina e pemetrexede) para pacientes com CPNPC avançado de histologia não escamosa e PS2. Essa população é comum na prática clínica e era frequentemente excluída de estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR *et al.* Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed *versus* carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group *performance status* of 2. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2849-53.
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.