

ARTIGO ORIGINAL

# Comparação entre pemetrexede e cisplatina versus pemetrexede e carboplatina no tratamento de primeira linha de carcinoma de pulmão de células não-pequenas avançado

Augusto Takao Akikubo Rodrigues Pereira<sup>1</sup> CRM 119706<sup>1</sup>Rafael Costa Lessa<sup>1</sup> CRM 132194Carlos Eduardo Pires de Souza<sup>1</sup> CRM 126818Flávio Ismael Pinto de Oliveira<sup>1</sup> CRM 126726Débora de Melo Gagliato<sup>1</sup> CRM 124597Elizabeth Santana dos Santos<sup>1</sup> CRM 118180Marcello Ferreti Fanelli<sup>1</sup> CRM 83777José Augusto Rinck Júnior<sup>1</sup> CRM 94128Aldo Lourenço Abbade Dettino<sup>1</sup> CRM 93819Ulisses Ribaldo Nicolau<sup>1</sup> CRM 88030Ludmilla Tomé Domingos Chinen<sup>1</sup>José Rodrigues Pereira<sup>2</sup> CRM 24610Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima<sup>1</sup> CRM 90351

Hospital do Câncer Antonio Cândido de Camargo – São Paulo – SP, Brasil

Instituto Brasileiro de Cancerologia Torácica – São Paulo – SP, Brasil

## ■ RESUMO

**OBJETIVOS:** Comparar a eficácia de pemetrexede e cisplatina (PC) versus pemetrexede e carboplatina (PCar) no tratamento de carcinoma de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) avançado e identificar fatores preditivos de resposta em coorte retrospectiva. **RESULTADOS:** Sessenta e nove pacientes foram analisados: 43 (62,32%) receberam PCar e 26 (37,68%) receberam PC. Ambas as combinações, PCar e PC, apresentaram eficácias comparáveis quanto à sobrevida global (11,64 meses x 9,96 meses;  $p=0,96$ ), sobrevida livre de progressão (5,69 meses x 7,04 meses;  $p=0,60$ ), taxa de resposta objetiva (37,21% x 42,31%;  $p=0,50$ ) e taxa de controle de doença (86,05% x 80,70%;  $p=0,63$ ). Quanto à toxicidade, ambos os esquemas apresentaram boa tolerabilidade, com diferença estatística em relação à neutropenia G3-4 (25,5% x 3,8%;  $p=0,003$ ), mais comum para PCar. Os pacientes com doença estável (DE) tiveram sobrevida mediana comparável àqueles com resposta objetiva (15,6 meses x 10,33 meses;  $p=0,27$ ). Em relação ao tipo histológico, a sobrevida mediana foi significativamente maior para os carcinomas não-escamosos (não-CEC) (13,1 meses x 8,2 meses;  $p=0,033$ ). O único preditor de resposta ao tratamento foi o tipo histológico na análise univariada, favorecendo os não-CEC. **CONCLUSÃO:** Em pacientes com CPCNP avançado, a eficácia de PCar e PC em primeira linha foi semelhante e ambos apresentaram boa tolerabilidade. Os pacientes com resposta objetiva apresentaram sobrevida comparável a daqueles com DE. A histologia não-CEC foi fator preditivo para resposta ao tratamento.

## ■ INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a primeira causa de morte relacionada à neoplasia em ambos os sexos<sup>[1]</sup>. Os carcinomas de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) correspondem a aproximadamente 80% dos tumores de pulmão<sup>[2]</sup> e

aproximadamente 40-70% dos pacientes apresentam doença avançada ao diagnóstico<sup>[3,4]</sup>. A sobrevida mediana de pacientes com CPCNP metastático não tratado é de apenas 4 a 5 meses, com taxa de sobrevida global em 1 ano de 10%<sup>[5]</sup>.

Esquemas antigos de quimioterapia (mitomicina, ifosfamida e cisplatina) resultaram em taxas de sobrevida global em 1 ano de 10 a 15%, enquanto esquemas de segunda geração (cisplatina com etoposide) obtiveram taxas de 20 a 25% [6-9]. Um estudo de fase III comparando a combinação de sais de platina com drogas de terceira geração (gencitabina, vinorelbina e taxanos), alcançou taxas de sobrevida em 1 ano e 2 anos de 33% e 11%, respectivamente, em pacientes com ECOG 0-1. A eficácia dessas combinações foi semelhante, porém com diferenças no perfil de toxicidade [10].

Duas meta-análises sugerem que esquemas contendo cisplatina em associação com drogas de terceira geração apresentam maiores taxas de resposta e sobrevida quando comparados àqueles contendo carboplatina [11,12], apesar de uma terceira meta-análise não confirmar esse dado [13]. Sugere-se que atualmente a quimioterapia com essas drogas atingiram um platô e seu uso se baseia no perfil de toxicidade e conveniência para o paciente [14]. Com a descoberta de novas drogas como pemetrexede, bavacizumabe e cetuximabe, novas combinações surgiram no intuito de aumentar a sobrevida com menor toxicidade.

Pemetrexede é um antimetabólico com ação inibitória potente da timidilato-sintase e outras enzimas folato-dependentes como a diidrofolato-redutase e glicinamida-ribonucleotídeo-formil-transferase, interferindo assim, na síntese de pirimidinas e purinas [15,16,17]. A suplementação de vitamina B12 e ácido fólico foi capaz de reduzir significativamente a incidência de toxicidade hematológica e não-hematológica, tornando o pemetrexede melhor tolerado que outros quimioterápicos [18,19]. O pemetrexede foi aprovado no tratamento em primeira linha de mesotelioma em associação com cisplatina [20] e em segunda linha para CPCNP não-escamoso como agente único [21].

Nesse contexto, surgiram estudos de fase II de pemetrexede associado à cisplatina ou carboplatina em pacientes com CPCNP avançado, sem terapia prévia, com resultados comparáveis às outras combinações contendo sais de platina e com perfil de toxicidade mais aceitável [17,22-25].

No maior estudo randomizado de fase III já realizado em pacientes com CPCNP avançado, a combinação cisplatina e pemetrexede demonstrou eficácia semelhante quanto à sobrevida mediana e melhor tolerabilidade em relação à associação de cisplatina e gencitabina em primeira. Em uma análise de subgrupo pré-planejada, houve aumento de sobrevida global de quem recebeu a combinação com pemetrexede nos tumores com histologia não-escamosa (adenocarcinoma e carcinoma de grandes células) [15]. Esse estudo levou à aprovação pelo FDA, em 2008, da associação de pemetrexede com cisplatina como terapia de primeira linha para CPCNP com histologia não-escamosa

[26]. Outros estudos demonstraram semelhança em relação à interação entre resposta ao pemetrexede e tipo histológico em segunda linha [21] e na manutenção [16].

O objetivo principal do presente estudo é comparar a sobrevida global dos pacientes com CPCNP avançado, tratados com as combinações de pemetrexede associado à cisplatina (PC) ou à carboplatina (PCar) em primeira linha, e avaliar a correlação desta com as características clínico-patológicas dos pacientes, a fim de identificar fatores preditivos de resposta. O objetivo secundário é avaliar a sobrevida livre de progressão, a taxa de resposta e o perfil de toxicidade relacionado ao tratamento.

## ■ MATERIAIS E MÉTODOS

### Casuística e coleta de dados

Realizamos a análise dos dados registrados em prontuário de uma coorte retrospectiva composta por pacientes com CPCNP avançado (estádio IIIB ou IV), admitidos em duas instituições brasileiras, no período de janeiro de 2004 a junho de 2010, tratados com pemetrexede em combinação com carboplatina ou cisplatina em primeira linha. Os dados coletados em ficha especialmente desenhada para este estudo onde foram registradas informações demográficas, clínicas, patológicas, de tratamento e de seguimento.

O *performance status* (PS) foi categorizado baseando-se nos critérios do ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) antes do início do tratamento. As avaliações de toxicidade foram baseadas nos critérios do NCI-CTC versão 3.0 (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*). Os tipos histológicos foram agrupados em 4 grupos para análise estatística: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de grandes células e carcinoma indiferenciado.

### Tratamento

Os pacientes receberam pemetrexede 500 mg/m<sup>2</sup> no D1 diluído em solução salina por via intravenosa em 10 minutos, associado à cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> no D1 (PC) ou à carboplatina AUC 6 (pela fórmula de Calvert) no D1 (PCar). Foi empregado suplementação de ácido fólico 2,0 mg diariamente via oral e vitamina B12 5000U intramuscular a cada 9 semanas, com início 1 a 2 semanas antes da administração de pemetrexede e término 3 semanas após a descontinuação do tratamento. Dexametasona foi administrada na dose de 4 mg via oral a cada 12 horas um dia antes, no dia e um dia após cada dose de pemetrexede para prevenção de *rash* cutâneo.

As combinações foram repetidas a cada 21 dias por 4 a 6 ciclos. A terapia era interrompida antes em caso de evidência de progressão de doença, intolerância ao tratamento ou por opção do paciente. Alguns pacientes, após o término da quimioterapia, continuaram com pemetrexede 500 mg/

m<sup>2</sup> a cada 21 dias como terapia de manutenção.

#### Avaliação de resposta

A avaliação de resposta foi realizada por tomografia computadorizada a cada 2 a 3 ciclos de quimioterapia, ou antes na presença de sinais clínicos de progressão de doença. As respostas objetivas foram determinadas segundo os critérios do RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) [27]. A taxa de resposta objetiva (TRO) foi definida como a soma das taxas de resposta completa (RC) e resposta parcial (RP), enquanto a taxa de controle de doença (TCD), como a soma das taxas de resposta objetiva e de doença estável (DE).

#### Sobrevida e análise estatística

A sobrevida livre de progressão (SLP) foi definida como o período de tempo entre o início do primeiro ciclo de pemetrexede até a documentação de progressão de doença, morte por qualquer causa. A sobrevida global (SG) foi definida como o tempo entre início do primeiro ciclo de pemetrexede até a morte por qualquer causa. Os pacientes foram censurados na data do último de seguimento para os pacientes vivos ou com perda de acompanhamento.

As curvas de SG e SLP foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e as comparações entre as curvas foram realizadas pelo teste de log-rank. As comparações entre as diversas variáveis e os tratamentos foram realizadas pelo teste do qui-quadrado. Análise univariada foi realizada para avaliar o impacto das diversas características clínicas sobre a SG e SLP empregando o teste de log-rank. Para todas as análises estatísticas foi estabelecido um nível de significância de 5%.

## ■ RESULTADOS

### Características clínicas dos pacientes

Foram analisados 69 pacientes com diagnóstico de CPCNP confirmado por histologia ou citologia no período de janeiro de 2004 até junho de 2010. Quarenta e nove pacientes (71,0%) eram do sexo masculino e 20 (29,0%) eram do sexo feminino. A idade mediana foi 61 anos (variação 38-85 anos) e 18 pacientes (26,1%) tinham idade  $\geq$  70 anos. Os pacientes da raça branca, negra, parda e amarela eram, respectivamente, 44 (63,8%), 8 (11,6%), 6 (8,7%) e 3 (4,3%). Quarenta e cinco pacientes (65,2%) tinham ECOG 0 ou 1 e 24 (34,8%) tinham ECOG 2. A maioria constituída por fumantes ou ex-fumantes (84,1%). Dos 11 pacientes não-fumantes (15,9%), a maioria era mulher (54,5%). Cinquenta e oito pacientes (84,1%) foram classificados em estágio IV e 11 em estágio IIIB (15,9%). Quanto aos tipos histológicos: 47 (68,1%) eram adenocarcinomas, 14 (20,3%) eram carcinomas escamosos, 1 (1,4%) era carcinoma de grandes células e 7 (10,1%) eram carcinomas indiferenciados. Dos adenocarcinomas, 31 (68,9%) eram em homens e 14 (31,1%) eram em mulheres, sendo 8 destas (57,1%) não-fumantes.

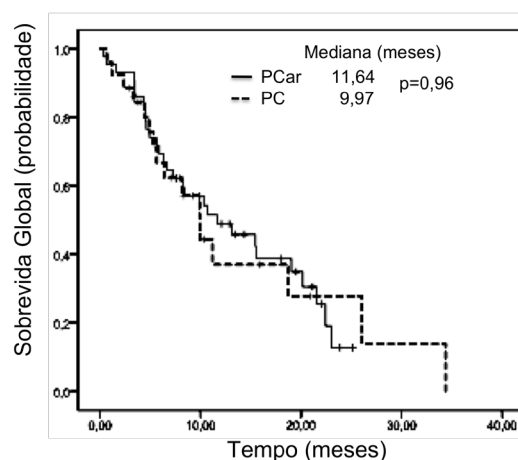
Quarenta e três pacientes (62,3%) receberam a combinação PCar enquanto 26 pacientes (37,7%) receberam a combinação PC. A mediana de ciclos administrados foi 5, sendo que 14 pacientes (20,2%) receberam até 3 ciclos e 25 (36,2%) completaram 6 ciclos. Oito pacientes (11,6%) fizeram manutenção com pemetrexede devido à boa tolerância e benefício clínico e destes 5 (62,50%) receberam 5 ciclos ou mais e 1 recebeu 23 ciclos.

As características clínicas dos grupos tratados com as combinações PC e PCar (tabela 1), eram bem balanceadas para sexo, idade, tabagismo, tipo histológico e estadiamento, porém PS mostrou diferença estatística, predominando pacientes com ECOG 2 no grupo tratado com PCar (46,5% x 15,4%;  $p=0,009$ ).

**Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes tratados com PCar e PC**

	Total No. (%)	PCar No. (%)	PC No. (%)	p
<b>Pacientes</b>	69 (100)	43 (62,3)	26 (37,7)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	49 (71,0)	30 (69,7)	19 (73,1)	0,77
Feminino	20 (29,0)	13 (30,2)	7 (26,9)	
<b>Idade (anos)</b>				
Mediana	61	60	66	
Variação	38-85	38-85	40-77	0,9
< 70 anos	51 (73,9)	32 (74,4)	19 (73,1)	
$\geq$ 70 anos	18 (26,1)	11 (25,6)	7 (26,9)	
<b>ECOG</b>				
0-1	45 (65,2)	13 (30,2)	22 (84,6)	0,009
2	24 (34,8)	20 (46,5)	4 (15,4)	
<b>Tabagista</b>				
Sim	58 (84,1)	37 (86,0)	21 (80,8)	0,56
Não	11 (15,9)	6 (13,95)	5 (19,2)	
<b>Estadiamento</b>				
IIIB	11 (84,1)	8 (18,6)	3 (11,5)	0,44
IV	58 (15,9)	35 (81,4)	23 (88,5)	
<b>Tipo histológico</b>				
CEC	14 (20,3)	9 (20,9)	5 (19,2)	0,86
Não-CEC	55 (79,7)	34 (79,7)	21 (80,7)	

PCar: pemetrexede + carboplatina; PC: pemetrexede + cisplatina; CEC: carcinoma escamoso; não-CEC: carcinoma não escamoso



**Gráfico 1** - Sobrevida global comparando a combinação pemetrexede + cisplatina (PC) e pemetrexede + carboplatina (PCar). A curva tracejada corresponde aos pacientes que receberam PC e a contínua àqueles que receberam PCar (11,64 meses x 9,96 meses;  $p=0,96$ ). As curvas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de log-rank.

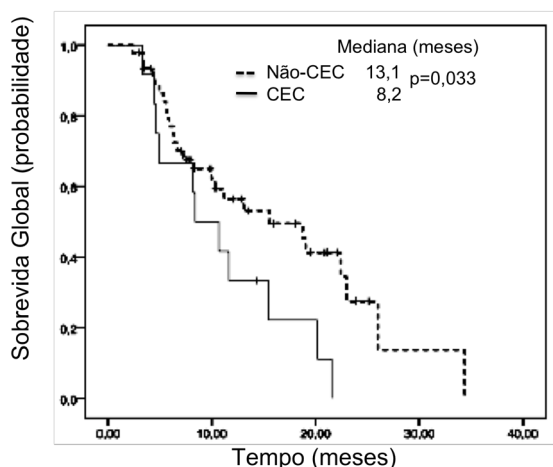
O seguimento mediano de todos pacientes tratados foi de 10,4 meses (variação: 1,18-36,0 meses), com sobrevida mediana de 13,19 meses (variação: 8,96-17,41 meses), SLP de 7,33 meses (variação: 5,84-8,83 meses). O seguimento mediano dos pacientes tratados com PCar foi de 11,18 meses (variação: 1,18-26,35 meses), enquanto aqueles tratados com PC foi de 9,67 meses (variação: 1,51-36,0 meses).

#### Taxa de resposta

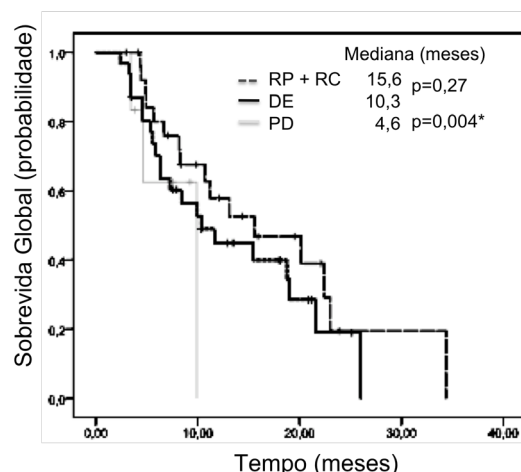
Quanto à resposta, não houve diferença estatística entre a combinação baseada em carboplatina versus a baseada em cisplatina tanto em TRO (37,21% x 42,31%;  $p=0,50$ ) quanto em TCD (86,05% x 80,7%;  $p=0,63$ ). Em relação aos tipos histológicos, as TROs (42,86% x 38,18%) e as TCDs (85,71% x 86,05%) também foram comparáveis entre carcinomas escamosos e carcinomas não-escamosos (adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma indiferenciado), respectivamente.

#### Sobrevida global e livre de progressão

As sobrevidas não apresentaram diferença estatística entre as duas combinações (gráfico 1). A SG mediana e a SLP para as combinações PCar e PC foram de 11,64 meses x 9,96 meses ( $p=0,96$ ) e 5,69 meses x 7,04 meses ( $p=0,60$ ), respectivamente. Os pacientes que fizeram manutenção não tiveram aumento significativo na sobrevida mediana (11,18 meses x 9,97 meses;  $p=0,48$ ).



**Gráfico 3** – Sobrevida global para os tipos histológicos escamoso (CEC) e não-escamoso (não-CEC). A curva contínua corresponde aos pacientes portadores de CEC e a tracejada aos portadores de tumores não-CEC (8,2 meses x 13,1 meses;  $p=0,033$ ). As curvas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de log-rank.



**Gráfico 2** – Sobrevida global de acordo com as diferentes respostas ao tratamento. A curva tracejada corresponde aos pacientes com resposta objetiva (RC+RP), a contínua àqueles com doença estável (DE) e a cinza àqueles com progressão de doença (PD). Não se observou diferença de sobrevida entre quem obteve resposta objetiva e doença estável (15,60 meses x 10,33 meses;  $p=0,27$ ), mas a sobrevida foi maior para os pacientes com benefício clínico (RC+RP+DE) quando comparada a daqueles com progressão de doença (PD) (13,1 meses x 4,6 meses;  $p=0,004$ ). As curvas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de log-rank.

Os pacientes com resposta objetiva mostraram sobrevida mediana comparável aos pacientes com DE (15,60 meses x 10,33 meses;  $p=0,27$ ) e aqueles que apresentaram controle de doença tiveram maior sobrevida mediana em relação aqueles que apresentaram PD (13,1 meses x 4,6 meses;  $p=0,004$ ) (gráfico 2).

Na análise de subgrupo para SG de todos os pacientes tratados, apenas o tipo histológico alcançou significância estatística, favorecendo os carcinomas não-escamosos comparado com os carcinomas escamosos (13,1 meses x 8,2 meses;  $p=0,033$ ; HR= 2,02 IC 95% 1,0- 3,9), porém sem diferença em SLP (5,98 meses x 5,52 meses;  $p=0,88$ ) (gráfico 3). Idade, sexo, tabagismo, PS não apresentaram diferença estatisticamente significantes tanto em SG quanto em SLP (tabela 2). Em relação ao grupo que apresentou benefício clínico com o tratamento, houve diferença estatística também favorecendo os carcinomas não-escamosos em termos de sobrevida mediana (8,39 meses x 15,56 meses;  $p=0,042$ ; HR= 2,08 IC 95% 1,0- 4,3).

#### Toxicidade

As duas combinações apresentaram tolerabilidade comparável (tabela 3). Quanto à toxicidade moderada a grave (G3 e G4), a combinação PCar apresentou maior taxa de neutropenia (25,5% x 3,8%;  $p=0,003$ ). Em relação à anemia, PC provocou mais toxicidade G1-2 e PCar mais toxicidade G3-4 (respectivamente, 46,1% x 4,6% e 7,7% x 18,6%;  $p=0,001$ ). Não houve diferença significativa



entre as taxas de toxicidade não-hematológica entre os grupos. Dois óbitos ocorreram por neutropenia febril, 1 (3,85%) no grupo PC e 1 (2,33%) no grupo da PCar.

**Tabela 2 - Análise de subgrupo em relação a sobrevida global**

	Total	RP + RC + DE	PD
<b>Pacientes</b>	69 (100%)	58 (84,0%)	9 (13,0%)
<b>Sexo</b>			
Masculino	10,7	11,2	9,9
Feminino	19,0	19,0	0,4
	p=0,45	p=0,21	p=0,68
<b>Idade (anos)</b>			
< 70 anos	15,5	11,6	0,6
≥ 70 anos	10,3	15,5	9,9
	p=0,83	p=0,73	p=0,046
<b>ECOG</b>			
O-1	11,6	15,4	4,6
2	5,6	6,28	1,6
	p=0,063	p=0,59	p=0,46
<b>Tabagista</b>			
Sim	10,7	13,9	.*
Não	19,0	19,0	.*
	p=0,78	P=0,58	
<b>Estadiamento</b>			
IIIB	11,6	11,6	.*
IV	10,0	15,4	.*
	P=0,80	P=0,41	
<b>Tipo histológico</b>			
CEC	8,2	8,4	1,6
Não-CEC	13,1	15,5	4,6
	p=0,033	p=0,042	p=0,28

\*valor não disponível; CEC: carcinoma escamoso; não-CEC: carcinoma não escamoso; RP: resposta parcial; RC: resposta completa, PD: progressão de doença; DE: doença estável

**Tabela 3 - Comparação entre os perfis de toxicidade de PCar<sup>1</sup> e PC<sup>2</sup>**

	PCar		PC		p
	G1-2 No. (%)	G3-4 No. (%)	G1-2 No. (%)	G3-4 No. (%)	
<b>Anorexia</b>	35 (81,3)	1 (2,3)	12 (46,1)	2 (7,7)	0,12
<b>Astenia</b>	31 (72,1)	3 (6,9)	17 (65,3)	2 (7,7)	0,83
<b>Náuseas</b>	21 (48,8)	1 (2,3)	21 (80,7)	3 (11,5)	0,34
<b>Vômitos</b>	10 (23,2)	3 (6,9)	12 (46,1)	4 (15,3)	0,90
<b>Neuropatia</b>	13 (30,2)	3 (6,9)	12 (46,1)	0 (0)	0,11
<b>Mucosite</b>	14 (32,5)	1 (2,3)	4 (15,3)	1 (3,8)	0,39
<b>Anemia</b>	2 (4,6)	8 (18,6)	12 (46,1)	2 (7,7)	0,001
<b>Neutropenia</b>	0 (0)	11 (25,5)	2 (7,7)	1 (3,8)	0,003
<b>Plaquetopenia</b>	4 (9,3)	6 (13,9)	3 (11,5)	1 (3,8)	0,23
<b>Neutropenia febril</b>	-	1 (2,3)	-	1 (3,8)	.*

\*valor não disponível; <sup>1</sup> PCar: pemetrexede + carboplatina; <sup>2</sup> PC: pemetrexede + cisplatina

## ■ DISCUSSÃO

Novas estratégias estão surgindo em primeira linha com o objetivo de melhorar a eficácia do tratamento do CPCNP avançado, oferecendo melhor tolerabilidade e conveniência para o paciente. Nesse contexto, surgem as combinações de derivados de platina com pemetexede, um inibidor de várias enzimas envolvidas no metabolismo do folato.

Nesta análise retrospectiva dos pacientes com CPCNP

avançado tratados em duas instituições brasileiras, as combinações PCar versus PC apresentaram eficácias comparáveis quanto à SG (11,64 meses x 9,97 meses; p=0,94), SLP (5,69 meses x 7,04 meses; p=0,60), TRO (37,21% x 42,31%; p=0,50) e TCD (86,05% x 80,7%; p=0,63). As características clínicas dos grupos eram bem balanceadas, exceto em relação ao PS, já que ECOG 2 foi mais frequente em quem recebeu a combinação PCar (46,5% vs. 15,4%; p=0,009). Porém, mesmo com essa diferença, o grupo PCar não apresentou diminuição nas sobrevidas, o que reforça ainda mais a equivalência das duas combinações. Os dados de sobrevida e taxa de resposta dos estudos mais recentes mostram-se semelhantes aos dados do nosso estudo.

Em estudos de fase II, a combinação PC demonstrou taxas de resposta objetiva de 39,0% a 44,8% e sobrevida mediana de 8,9 meses a 10,3 meses [22,23]. Em um estudo de fase II, a associação PCar apresentou taxa de resposta de 28% com sobrevida mediana de 10 meses [25].

Resultados semelhantes foram observados em 2 estudos de fase III. O primeiro, conduzido por Scagliotti et al. [15], testou a combinação de PC, no qual foi demonstrado sobrevida mediana semelhante (10,3 meses x 10,3 meses, HR=0,94; 95% IC, 0,84-1,05; HR menor que 1,176 pré-fixado para não-inferioridade) e melhor tolerabilidade em relação à associação de cisplatina e gencitabina em primeira linha para CPCNP avançado. O segundo, realizado por um grupo norueguês [28], testando a associação PCar, mostrou qualidade de vida e sobrevida mediana (7,3 meses vs 7,0 meses; p=0,63) equivalentes as obtidas com carboplatina e gencitabina.

Recentemente, Nagel et al. apresentaram na ASCO 2010, os resultados de um estudo de fase II em CPCNP avançado, com 130 pacientes, que demonstrou eficácia semelhante entre a combinação PC versus PCar, quanto a taxa de sobrevida livre de progressão em 6 meses (52,8% x 39,3%), sobrevida mediana (11,7 meses x 8,9 meses) e taxa de resposta (21% x 13%) [29].

No nosso estudo, porém, a sobrevida mediana foi numericamente maior para a combinação PCar, ao contrário do que é observado na literatura. Já em relação à SLP, houve superioridade numérica para a combinação CP. Não houve, contudo, diferença estatisticamente significativa para nenhuma das comparações. Uma das hipóteses é que o seguimento dos pacientes tratados com PC foi menor comparado com o seguimento dos tratados com PCar (11,18 meses x 9,67 meses).

Na análise de sobrevida de acordo com a resposta ao tratamento, os pacientes que apresentaram controle de doença (RC+RP+DE) tiveram maior sobrevida mediana em relação aqueles que apresentaram PD (13,1 meses x 4,6 meses; p=0,004). Por outro lado, pacientes com

DE tiveram sobrevida mediana comparável ao grupo que apresentou resposta objetiva (15,60 meses x 10,33 meses;  $p=0,27$ ). Uma análise retrospectiva também demonstrou sobrevida comparável entre pacientes com resposta objetiva e pacientes com DE, porém em pacientes tratados com pemetrexede em segunda linha<sup>[30]</sup>.

Novos fatores prognósticos e preditivos estão sendo identificados para ajudar a guiar o tratamento para populações específicas, melhorando assim o rendimento das novas terapias. Os fatores prognósticos que estão associados à pior sobrevida em NSCLC incluem: estadiamento avançado ao diagnóstico, *PS* maior ou igual a 2, perda de peso maior que 10% do basal e sexo masculino<sup>[31,32]</sup>.

Recentemente, estudos de fase III demonstraram interação do tipo histológico com eficácia do tratamento, favorecendo os tumores não-escamosos no tratamento com pemetrexede ou erlotinibe<sup>[33]</sup>.

Uma análise de subgrupo histológico foi pré-planejada no estudo conduzido por Scagliotti et al.<sup>[15]</sup> e demonstrou diferença estatística para a combinação de pemetrexede e cisplatina, com aumento de SG nos pacientes com histologia não-escamosa (11,8 meses x 10,4 meses, HR=0,81; 95% IC, 0,70-0,94;  $p=0,005$ ), superando os 12 meses de SG nos portadores de adenocarcinoma (12,6 meses x 10,9 meses, HR=0,84; 95% IC, 0,71-0,99;  $p=0,03$ ). Porém, em relação à SLP dos tumores não-escamosos houve uma tendência não-significante a favor do grupo tratado com pemetrexede (HR=0,95; 95%IC, 0,84-1,06,  $p=0,349$ ). A taxa de resposta em portadores de adenocarcinoma para o esquema baseado em pemetrexede foi de 28,9% versus 21,7% com o esquema baseado em gencitabina, enquanto que para carcinoma escamoso a taxa de resposta foi menor (23,4% versus 31,4%). Além disso, tumores escamosos apresentaram aumento significativo da SG quando tratados com a associação de cisplatina e gencitabina (10,8 meses x 9,4 meses; HR=1,23; 95% IC, 1,00-1,51). Este dado não foi detectado no estudo do grupo norueguês, apesar deste não ter sido desenhado para análise de subgrupo<sup>[28]</sup>.

Outros estudos de fase III que avaliaram a eficácia do pemetrexede em cenários diferentes mostraram a mesma interação entre tipos histológicos não-escamosos e resposta ao pemetrexede. No estudo de Hanna et al., que demonstrou não-inferioridade do pemetrexede comparado a docetaxel na terapia de segunda linha do CPCNP avançado, a análise de subgrupo mostrou que tumores não-escamosos tratados com pemetrexede apresentou maior SG (HR=0,78; 95%IC, 0,61-1,00;  $p=0,47$ ) e maior SLP (HR=0,82; 95% IC, 0,66-1,02;  $p=0,076$ ) quando comparados com o subgrupo de docetaxel, enquanto os tumores escamosos apresentaram menor SG (HR=1,56;

95%IC, 0,08-2,26;  $p=0,018$ ) e menor SLP (HR=1,40; 95%IC, 1,01-1,96;  $p=0,046$ )<sup>[22]</sup>.

Ciuleanu et al. demonstraram, em pacientes com CPCNP avançado, aumento de SLP (4,3 meses x 2,6 meses;  $p<0,0001$ ) e de SG (13,4 meses x 10,6 meses;  $p=0,012$ ) com o uso de pemetrexede de manutenção versus placebo após terapia de indução. Tumores não-escamosos apresentaram aumento significativo de SLP (4,5 meses x 2,6 meses;  $p<0,0001$ ) e SG (15,5 meses x 10,3 meses;  $p=0,002$ ). Tumores escamosos apresentaram SLP de 2,8 meses x 2,6 meses ( $p=0,039$ ) e SG de 9,9 meses x 10,8 meses, sem diferença significativa ( $p=0,678$ )<sup>[16]</sup>.

Quando analisadas as características dos nossos pacientes em relação à SG na busca de fatores preditivos de resposta ao tratamento, observamos que os tipos histológicos não-escamosos apresentaram correlação estatística positiva em relação a sobrevida global (15,5 meses x 8,4 meses,  $p=0,042$ ). Idade, sexo, tabagismo, *PS* não modificaram de maneira significativa nem a SG, nem a SLP, apesar de um estudo por Kim et al. terem demonstrado que pacientes com ECOG 0-1 tinham melhor controle de doença ( $p<0,001$ )<sup>[30]</sup>.

Apesar da diferença em SG, a SLP (5,52 meses x 5,98 meses;  $p=0,88$ ) e a taxa de resposta (42,86% x 38,18%) foram semelhantes em ambos os tipos histológicos. Em nosso estudo, 28,57% dos pacientes com tumores escamosos receberam segunda linha ou mais de quimioterapia, enquanto 42,31% dos tumores não-escamosos receberam e a porcentagem de pacientes que receberam inibidores de tirosina-quinase anti-EGFR em outras linhas foi numericamente semelhante (respectivamente, 14,2% x 16,3%).

Estudos pré-clínicos sugerem que a superexpressão de timidilato-sintase está correlacionada com diminuição da sensibilidade de pemetrexede<sup>[34]</sup>. Um estudo recente em pacientes com CPNPC, sem tratamento prévio, demonstrou uma maior expressão do gene e da proteína timidilato-sintase em carcinomas escamosos comparado com adenocarcinomas ( $p<0,0001$ )<sup>[35]</sup>. Outros genes potencialmente envolvidos na sensibilidade ao pemetrexede são o gene SKP2 (proteína-quinase associada à fase S)<sup>[36]</sup>, que é comumente encontrado em carcinomas escamosos, e o gene MTAP (metil-tio-adenosina-fosforilase) cuja perda é mais comum nos adenocarcinomas<sup>[37]</sup>.

Apesar das limitações do nosso trabalho, por se tratar de um estudo retrospectivo com amostra pequena, os dados corroboraram os da literatura mundial. Os resultados de análises retrospectivas e análises de subgrupos devem ser interpretados com cautela e vistos como geradoras de hipóteses, sendo necessários estudos prospectivos para comprovação dos dados.

Em conclusão, o nosso estudo sugere que em pacientes com CPNPC avançado a eficácia das combinações PC e PCar em primeira linha são semelhantes e apresentam boa tolerabilidade. Os pacientes que obtêm resposta objetiva apresentam sobrevida comparável àqueles com DE. A histologia não-escamosa é fator preditivo de resposta ao tratamento. Os pacientes com tumores não-escamosos apresentaram sobrevida maior em relação aos tumores escamosos.

## ■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:225-249.
- Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4539-4544.
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden for the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer.* 2001; 37:54-66
- Ramalingam S, Belani CP. State-of-the-art chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2004; 31:68-74.
- Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer - report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 1988; 6:633-641.
- Cullen M, Billingham J, Woodruffe C, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3188-3194.
- Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, et al. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986; 4:14-22.
- Klastersky J, Sculier JP, Bureau G, et al. Cisplatin versus cisplatin plus etoposide in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1087-1092.
- Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1602-1613.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346:92-98.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3852-3859.
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:847-857.
- Jiang J, Liang X, Zhou X, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007; 57:348-358
- Grossi F, Aita M, Defferrari C, et al. Impact of Third-Generation Drugs on the Activity of First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analytical Approach. *The Oncologist.* 2009; 14:497-510.
- 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; 26:3543-3551
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009; 374:1432-1440
- Rollins KD, Lindley C. Pemetrexed: a multitargeted antifolate. *Clin Ther.* 2005; 27:1343-1382
- Bunn P, Paoletti P, Niyikiza C, et al: Vita- min B12 and folate reduce toxicity of Alimta (Pemetrexed Disodium, LY231514, MTA) a novel antifolate/antimetabolite. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001; 20:76a (abstract 300).
- Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, et al. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14:4206-12.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21:2636-2644.
- 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; 22:1589-1597.
- Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer.* 2001; 92:595-600.
- Manegold C, Gatzemeier U, von Pawel J, et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, Alimta) and cisplatin: A multicenter phase II trial. *Ann Oncol.* 2000; 11:435-440.
- Scagliotti G, Kortsik C, Castellano D, et al. Phase II randomized study of pemetrexed + carboplatin or oxaliplatin, as front-line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22:625(abstract 2513).
- Koshy S, Herbst RS, Obasaju CK, et al. A phase II trial of pemetrexed (P) plus carboplatin (C) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2004; 22:15s(abstract 7074).
- Cohen MH, R Justice, Pazdur R. Approval Summary: Pemetrexed in the Initial Treatment of Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist.* 2009; 14:930-935.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:205-216.
- Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, et al. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3217-3224.
- Nagel S, Groeschel A, Sebastian M, et al. Randomized phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:15s(abstract 7628).
- Kim H-R, Kang MS, Na II, et al. The similar survival benefits of stable disease and partial response to pemetrexed in previously treated non-small cell carcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010; 136:547-552.

31. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. *The Oncologist*. 2009; 14:253-263.
32. Jiroutek M, Johnson D, Blum R, et al. Prognostic factors in advanced non- small cell lung cancer (NSCLC): Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trials from 1981-1992. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998; 17:461a.
33. Tsao M-S, Sakurada A, Cutz J-C, et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005; 353:133-144.
34. Sigmond J, Backus HH, Wouters D, et al. Induction of resistance to the multitargeted antifolate pemetrexed (ALIMTA) in WiDr human colon cancer cells is associated with thymidylate synthase overexpression. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66:431-438.
35. Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer*. 2006; 107:1589-1596.
36. Salon C, Merdzhanova G, Brambilla C, et al. E2F-1, Skp2 and cyclin E oncoproteins are upregulated and directly correlated in high-grade neuroendocrine lung tumors. *Oncogene*. 2007; 26:6927-6936.
37. Schmid M, Sen M, Rosenbach MD, et al. A methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) fusion transcript identifies a new gene on chromosome 9p21 that is frequently deleted in cancer. *Oncogene*. 2000;19:5747-5754.