EDITORIAL

Câncer de Pulmão: novidades da ASCO 2013

O manejo do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) tem apresentado importantes novidades nos últimos anos, e as pesquisas continuam avançando. No congresso da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2013, realizado em Chicago, foram apresentados novos avanços nesta área, conforme veremos a seguir.

Na doença locorregional, o estudo randomizado de fase III RTOG 0617 avaliou, em pacientes com CPNPC estágio IIIA/B irrissecável, se o aumento da dose de radioterapia para 74 Gy versus a dose convencional de 60 Gy concomitante a quimioterapia (carboplatina e paclitaxel) traria benefício adicional, com objetivo primário sobrevida global¹. Com 464 pacientes randomizados, a dose investigacional de 74 Gy foi surpreendentemente inferior, com sobrevida mediana de 19,5 meses versus 28,7 meses para o braço com a dose padrão, contradizendo dados de estudo de fase II prévio. Além disto, houve maior risco de eventos adversos graves, incluindo eventos fatais, e recorrência locorregional no braço com dose maior. Este estudo reflete a questão de que, em oncologia, fazer mais nem sempre é a melhor opção.

Outro estudo para pacientes com estágio IIIA/B avaliou a vacina telemotide (L-BLP25), um lipopeptídeo que tem como alvo o antígeno MUC-1². Este estudo randomizado de fase III incluiu uma ampla população de 1239 pacientes com CPNPC estágio IIIA/B irrissecável, tratados com radioterapia e quimioterapia (concomitante ou sequencial) seguido de placebo ou vacina. Apesar de o ganho em sobrevida (objetivo primário do estudo) ter sido limitrofe e não significativo, o estudo trouxe considerações importantes para futuro desenvolvimento desta abordagem. Digno de nota é o fato de a vacina ter apresentado mínimos efeitos adversos, praticamente similares a placebo, com ganho importante em sobrevida no subgrupo de pacientes que receberam radioquimioterapia concomitante.

No tratamento da doença avançada o estudo randomizado de fase III PRONOUNCE avaliou o esquema de pemetrexede e carboplatina seguido de pemetrexede de manutenção versus o esquema padrão do ECOG paclitaxel, carboplatina e bevacizumabe com bevacizumabe de manutenção³. Todos os pacientes apresentavam histologia não escamosa. O objetivo primário, absolutamente não usual para estes estudos, foi sobrevida livre de progressão nos pacientes sem toxicidade grau 4. Minha impressão pessoal é de que o objetivo dos investigadores tenha sido avaliar o esquema de terapia com menos efeitos colaterais e, ao mesmo tempo, com eficácia superior. Além disto, a questão sobre o benefício da adição de bevacizumabe a carboplatina e paclitaxel também foi abordada. Seguindo os resultados do estudo POINTBREAK apresentado em 2012, o esquema contendo pemetrexede não foi superior ao esquema com paclitaxel⁴. Digno de nota para esta população de pacientes é o perfil de toxicidade: o esquema com pemetrexede apresentou mais anemia e trombocitopenia versus neutropenia para o braço com taxano. Alopecia e neuropatia foram também mais frequentes no braço com paclitaxel, conforme já era esperado. Na prática clínica, o estudo PRONOUNCE não traz grandes mudanças: o esquema contendo pemetrexede continua sendo uma opção interessante na primeira linha assim como o esquema com taxano e bevacizumabe, considerando-se na decisão o perfil de toxicidade.

Na área de terapias alvo na doença avançada, o estudo randomizado de fase III, placebo-controlado (LUME-Lung 1) avaliou a adição de nintedanibe (BIBF 1120) a docetaxel no tratamento de segunda linha de pacientes com CPNPC⁵. Nintedanibe é uma agente oral, inibidor multi-alvo dos receptores de VEGF 1-3, FGF 1-3, PDGF e RET. Com 1314 pacientes, incluindo todas as histo-

logias, o estudo atingiu seu objetivo primário de ganho em sobrevida livre de progressão (3,4 x 2,7 meses HR 0.79; p=0.0019). Trata-se, certamente, de um agente que merece futuras avaliações. O agente dabrafenibe, recentemente aprovado pelo FDA no tratamento de melanoma avançado com mutação do BRAF (V600E), também mostrou benefício em pacientes com CPNPC que apresentam esta mesma mutação. Trata-se de uma análise interina dos primeiros 20 pacientes tratados em um estudo de fase II com esta droga, que mostrou taxa de controle de doença de 60% em pacientes previamente tratados com quimioterapia. Apesar de precoce, este resultado abre um novo caminho para o tratamento dirigido a pacientes selecionados através da análise molecular de uma mutação oncogênica. Com a descoberta deste e de novos oncogenes que possam dirigir o desenvolvimento do tumor (*oncogenic drivers*) com potencial para serem alvos terapêuticos, parece mais lógico desenvolver ferramentas moleculares que avaliem de uma só vez várias mutações no material de biópsia do CPNPC do que realizar individualmente as pesquisas como são feitas atualmente, por exemplo, do EGFR e ALK.

Novas abordagens terapêuticas estão em rápido desenvolvimento, incluindo imunoterapias com os agentes anti-PD-1 e anti-PD-L1 e outras moléculas alvo-específicas. Teremos, em futuro próximo, mais novidades importantes no manejo do câncer de pulmão de não-pequenas células.

Marcelo Rocha S. Cruz

Oncologista Clínico
Centro Oncológico Antonio Ermírio de Moraes
Beneficência Portuguesa de São Paulo
marcelo.cruz.md@gmail.com

-
1. Bradley JD, et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 7501).
 2. Butts CA, et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 7500).
 3. Zinner R, et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA8003).
 4. Patel JD, Socinski M, Garon EB, et al. 2012 Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology; September 6-8, 2012; Chicago, Illinois. Abstract LBA8003.
 5. Reck M, et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA8011).
 6. Planchard D, et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8009).