

EDITORIAL

ASCO 2014 - Câncer de Pulmão

Fabio Ynoe de Moraes¹, Gilberto de Lima Lopes²

¹ Radiation Oncologist - Hospital Sirio Libanes

² Diretor de oncologia do HCor e diretor científico da Oncoclínicas, professor assistente de oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade Johns Hopkins, em Baltimore

Durante os últimos 20 anos vimos grandes avanços no campo da oncologia. Quando olhamos brevemente um pouco da história do desenvolvimento do manejo do câncer de pulmão, notamos que os avanços foram desde a identificação de novos fatores de risco (como tabagismo secundário e exposição à radiação ionizante), passando por descoberta de novas mutações (EGFR) e rearranjos cromossômicos (ALK) e programas de rastreamento até o desenvolvimento de novas drogas e combinações de tratamento que muito impactaram o tratamento do câncer de pulmão.

Neste contexto mais uma vez tomou corpo em Chicago, IL (USA), o congresso anual da ASCO - 2014 (*American Society of Clinical Oncology*), considerado por muitos o mais importante evento científico para discussão e apresentação de novos dados em oncologia, radioterapia, cirurgia oncológica e outras áreas relacionadas ao tratamento do câncer. Assim é esperado uma avalanche de informações com dados concretos e atualizados para uso na prática clínica e de pesquisa. Portanto, diante desse grande volume de apresentações em todas as áreas e disciplinas buscamos nesse editorial destacar os principais temas discutidos e apresentadas na subárea de câncer de pulmão.

CÂNCER DE PULMÃO METASTÁTICO: CARCINOMA DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS (CPPC)

Dando início as nossas discussões apresentamos o notável ensaio clínico randomizado (ECR), realizado pela equipe da VUmc (Holanda) e liderado pelo Dr. Ben Slotman. Nesse ECR, denominado CREST, pacientes com CPPC e doença extensa (DE) foram randomizados após 4 a 6 ciclos de quimioterapia (QT) baseada em platina para irradiação ou não da doença torácica (RT), com 10 frações de 300 cGy, ambos seguidos de irradiação profilática do crânio (PCI). No grupo RT (n = 247) a média de idade foi de 63 anos, com performance status WHO 0 ou 1 sendo a maioria absoluta. O grupo não irradiado (nRT) apresentou características semelhantes e para a amostra o objetivo primário era a diferença em sobrevida global.

Avaliando os resultados notou-se que resposta completa pós QT de indução foi de 4,9 e 5,2%, resposta parcial 72,8 e 68,6%, para o grupo RT e nRT respectivamente. A taxa de persistência de doença torácica foi de 87% e 88,3%, para o grupo RT e nRT, respectivamente. Quando apresentados dados sobre sobrevida global o grupo Holandês relatou uma sobrevida em 24 meses de 13% (IC95% 8,8-18,7) para o grupo RT e de apenas 3% (IC95% 1,5-7,6) para o grupo nRT, com significância estatística para 18 meses e 24 meses, $p = 0.003$ e 0.004 respectivamente. A RT torácica também impactou sobrevida livre de progressão e controle intra-torácico com $p < 0.05$. Assim RT torácica pode ser oferecida como opção de tratamento a esse grupo de pacientes após resposta inicial à QT.

Vindo de encontro a essa apresentação o grupo japonês liderado pelo Dr. Takashi Seto apresentou um ECR de fase III em que se avaliou o uso de PCI em pacientes com CPPC - DE. Pacientes com qualquer resposta a QT de indução (platina) foram randomizados para PCI em 10 frações de 250cGy cada ou observação. Todos os pacientes foram submetidos a ressonância magnética de crânio pré randomização para confirmar a ausência de lesões secundárias. O objetivo primário do estudo foi sobrevida global com amostra alvo de 330 pacientes.

Em 2013 após análise interina de 163 pacientes o estudo foi interrompido. Com seguimento médio de 9,4 meses notou 111 mortes em 163 pacientes, com sobrevida global média de 10,1 meses e 15,1 meses para o grupo PCI (n = 84) e observação (n = 79), respectivamente (Razão de risco (HR) 1,38, IC95 0,95-2,01, $p = 0,091$). Assim, apesar do resultados positivo do grupo holandês para uso de PCI em CPPC-DE (Slotman et al. NEJM,2007), esse novo ECR conclui que PCI impactou em piora da sobrevida global, contrastando também com o estudo do grupo Europeu publicado no New England em 2007 e que mostrou melhores controles de doença em sistema nervoso central e sobrevida global com o uso de PCI.

CÂNCER DE PULMÃO LOCALMENTE AVANÇADO: CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)

Quando olhamos para os CPNPC umas das principais apresentações é multi-institucional asiática. Liderados por Keunchil Park nesse ECR fase III (CChelN trial) buscou-se avaliar o uso de QT de consolidação em paciente estágio III inoperáveis. Após abordagem padrão baseada em QT/RT concomitantes (Cisplatina e Docetaxel /66 Gy em 6,5 semanas), pacientes, que não progrediram foram randomizados (e estratificados por centro e performance) para observação *versus* QT de consolidação (Cisplatina e Doxetacel). Contando com 211 pacientes no grupo observação e 209 no grupo QT consolidação, o estudo apresentou maioria da população de sexo masculino, idade mediana de 61 anos, performance 1 e 2 e com predomínio de adenocarcinoma (51,7%) para ambos os grupos.

Baseando as análise em sobrevida global e sobrevida livre de progressão (SLP), com seguimento médio de 50,7 meses, não houve ganho com a adição de QT de consolidação, com HR de $0,911/p = 0,438$ e HR $0,906/p = 0,410$ respectivamente. Apresentando SG média e SLP média em 20,6 e 21,8 meses e 8,1 e 9,1 meses, respectivamente para grupo observação e de QT de consolidação. Assim, somados ao resultados do ECR do Hoosier Oncology group que também falhou em demonstrar benefício na adição de QT de consolidação, é urgente o desenvolvimento de novas abordagens para esse grupo de pacientes.

CÂNCER DE PULMÃO E SELEÇÃO MOLECULAR: EGFR

Ganhando cada vez mais importância e destaque na pesquisa clínica, a análise de mutações e suas aplicações também esteve presente na ASCO-2104. Liderados por Luciola Pontes, um grupo brasileiro de pesquisadores apresentou uma avaliação de larga escala inédita do status de mutação de EGFR em uma população brasileira (com amostras de todas as regiões do país). Foram acessadas 3771 amostras de CPNPC (sendo 1814 masculinas), destas 3364 foram usadas para avaliação (sendo 407 excluídas). A mediana de idade foi de 66 anos, 53% dos pacientes eram mulheres, a maioria tinha adenocarcinoma. Foram encontradas 857 mutações (25,5%) nas amostras.

Exon 19, 21, 20 e 18 estavam mutados em 54%,28%, 10% e 9% das vezes respectivamente. Não foi encontrada diferença em taxas de mutações de EGFR por região ou por idade. Já para histologia e gênero mutações foram mais frequentes nos adenocarcinomas ($p < 0,05$) e em mulheres ($p < 0,05$). Assim comparando com dados mundiais, notamos uma frequência de mutações menores que asiáticas mais maiores que caucasianas e semelhantes a outras séries latinas.

Nesse contexto de pacientes com EGFR mutado foi apresentado o estudo RADIANT. Nesse ECR fase III avaliou-se o uso de Erlotinib após ressecção completa tumoral com ou sem QT de consolidação em pacientes com CPNPC e estágio IB-III A e EGFR positivo (por IH/Fish, não por mutação). Aceitou-se uso de QT baseada em cisplatina por até 4 ciclos pré randomização. Foram randomizados (2:1) 973 pacientes, sendo 623 no grupo Erlotinib e 350 no grupo placebo. Pacientes foram estratificados para histologia, estágio QT adjuvante pré, EGFR status Fish, país e status de tabagismos. Análises foram baseadas em sobrevida livre de doença e foi utilizada uma método hierárquico de análise estatística.

Em relação as características de base os grupos eram comparáveis, sendo a idade mediana de 59,1 anos, ECOG 0 61,3%, região europeia 51,7%, 20,5% nunca fumaram, estágio IB 51%, QT pré 52,9% e EGFR selvagem 72,3% (seguido por del19/L858R 16,5%). Ao apresentar as curvas de Kaplan Meier de sobrevida livre de doença (SLD) vimos dados de 48,2 meses para grupo placebo com 156 eventos, e 50,5 meses com Erlotinib com 254 eventos, com $p = 0,032$. Já em sobrevida global (SG) não se alcançou sobrevida mediana planejada e com $p = 0,33$ não houve diferenças significativas entre os grupos. Ao analisar separadamente o grupo com mutação del19/L858R, notou-se um ganho em SLD com dados medianos de 28,5 meses e 46,4 meses, para o grupo placebo e Erlotinib respectivamente com $p = 0,039$

(porém não considerado com significância devido a hierarquia dos teste propostos). Assim como para o análise global não se alcançou sobrevida global mediana planejada. Concluímos que o uso Erlotinib, em pacientes EGFR mutados, não prolonga SLD mesmo em pacientes com doença em estágio inicial.

Talvez um subgrupo de pacientes, com mutações del19/L858R, possa se beneficiar. Assim novas análises são necessárias e novos biomarcadores devem ser avaliados. Para os investigadores do RADIANT trial, a magnitude do ganho da adição do Erlotinib, em pacientes EGFR mutados, foi substancial e significativa, pois é potencialmente muito maior que a adição de QT.

EGFR MUTADO E TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DOENÇA METASTÁTICA

Em mais um ECR fase III asiático (J025567), liderado pelo Dr Terufumi Kato analisou-se a adição de bevacizumabe ao Erlotinibe em pacientes com CPNPC, EGFR mutados, estádios III / IV ou recorrente pós operatório, > 20 anos, ECOG 0-1, sem doença em SNC e em primeira linha de tratamento. Nesse estudo realizou-se randomização 1:1 com grupo 1 composto de 75 pacientes submetidos a Erlotinibe (150 mg qd) mais bevacizumabe (15 mg/kg) *versus* o grupo 2 erlotinibe (150 mg qd) em monoterapia, ambos até progressão de doença.

Após randomização além de avaliação de SLP, SG, resposta tumoral, qualidade de vida, segurança, também foi programado avaliação de biomarcadores. Na avaliação de SLP o grupo 1 apresentou mediana de 16 meses *versus* 9,7 do grupo 2 com $p = 0,0015$ (HR 0,54 IC95% 0,36-0,79). Já para mutação específica de EGFR, a subpopulação com deleção do exon 19 apresentou SLP no grupo 1 de 18,0 meses *versus* 10,3 meses (HR 0,41 IC95% 0,24-0,72, $p < 0,05$). Já a subpopulação com mutação do exon 21 L858R apresentou SLP no grupo 1 de 13,9 meses *versus* 7,1 meses (HR 0,67 IC95% 0,38-1,18). A adição de bevacizumabe levou a maior toxicidade grau 3 ou superior (91% *versus* 53% com $p < 0,05$), porém não impactou com significância em qualidade de vida. Dados sobre SG global não foram reportados pela falta de maturidade do seguimento.

Na nossa visão, sendo este o primeiro ECR que investigou o a associação de erlotinib e bevacizumab, os dados nos parecem promissores com melhora da SLP, sem impactar em qualidade de vida e com maior ganho associado ao grupo com deleção do exon 19.

CÂNCER DE PULMÃO E SELEÇÃO MOLECULAR: ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK)

Não poderia faltar uma sessão das principais apresentações relacionados aos rearranjos de ALK na ASCO 2014. Hoje inibidores de ALK são drogas promissoras e aprovadas para o tratamento de CPNPC e em intensa investigação para uso em outras doenças como linfomas, neuroblastomas e tumores sólidos pediátricos.

Em um ECR fase III multicêntrico (PROFILE 1014) avaliou se o uso de Crizotinib em terapia de primeira linha em doença avançada de CPNPC e ALK positivo. Pacientes foram randomizado para receber Crizotinibe 250 mg BID (n = 172) *versus* Pemetrexed 500 mg/m² com cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 5-6 (n = 171). Critério obrigatórios para randomização eram: ALK positivo por FISH, estágio localmente avançado, recorrente, ou metastático, sem terapia sistêmica previa, ECOG 0-2, doença mensurável doença ausente ou estável no cérebro. Foi permitido crossover para o grupo do crizotinibe após progressão no da quimioterapia. Mais uma vez SLP foi o desfecho primário do estudo.

Com SLP de 10,9 meses para o grupo 1 *versus* 7,0 no grupo 2, notou-se uma precoce separação das curvas de Kaplan Meier com $p = 0,0001$ e HR 0,45 IC95% 0,35-0,60. A taxa de resposta objetiva foi de 74% para grupo 1 *versus* 45% para o grupo 2 com $p < 0,001$. A duração média de resposta foi de 49 meses com o inibidor de ALK e 22,9 meses com a quimioterapia. SG mediana não foi alcançada em nenhum dos dois braços e análises foram dificultadas pelo fator de confusão gerado pelo crossover.

Efeitos adversos grau 3/4 foram poucos frequentes. Assim o estudo PROFILE 1014 atingiu seu objetivo, mostrando que o uso de crizotinibe nessa população prolonga SLP, com melhores, mais rápidas e mais duradouras taxas de resposta. Dados de SG são aguardados. E consistente com estudos prévios, o crizotinibe foi considerada uma droga segura e aceitável no perfil de toxicidade.

Em uma aliança multicêntrica o Dr Dong-Wan Kim apresentou os dados do ensaio clínico ASCEND 1, estudo de fase 1 global de pacientes ALK+, com CPNPC e doença avançada submetidos a tratamento com ceritinibe (750 mg RD). Com objetivo de avaliar eficácia e segurança do ceritinibe esse estudo terminou recrutamento em julho de 2013. Foram selecionados 246 pacientes ALK+ e com CPNPC,

sendo destes 83 virgens de tratamento por inibidor de ALK e 163 já haviam utilizado algum inibidor de ALK. Em toxicidade aguda, efeitos adversos não laboratoriais graus 3/4 foram encontrados em menos de 6% dos pacientes, sendo diarreia o mais comum (grau 3/4 6% e qualquer grau 86%). Já quando analisada toxicidade laboratorial, anormalidade grau 3/4 foram vista em 27% para elevação de ALT, 13% para elevação de AST, 13% para elevação de glicose e 10% para elevação de lipase. O evento mais comum, em qualquer gradação, foi a queda de hemoglobina presente em 84% dos casos. Em análise de subgrupo de pacientes com metástase cerebral estável, o uso de ceritinibe se mostrou com altas taxas de respostas, melhora da SLP tanto para o grupo virgem quanto ao já submetido a tratamento com inibidores de ALK (taxa de resposta observada de 7/14 pacientes sendo destes 7 resposta completa ou parcial).

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

Na linha do tratamento de pacientes com doença metastática foi apresentado um ECR fase multicêntrico (SQUIRE). Apresentado pelo Dr. Nick Thatcher esse trabalho avaliou a introdução do Necitumumab (Neci) (IMC-11F8/LY3012211) no esquema gemcitabina (Gem)-cisplatina (Cis) para o tratamento em primeira linha de pacientes com CPNPC escamoso em estágio IV com bom performance status. Realizada randomização 1:1, o grupo 1 recebeu Gem-Cis+Neci (n = 545) enquanto o grupo 2 recebeu Gem-Cis (n = 548). Objetivo principal foi de encontrar diferenças em SG, seguido de SLP em uma amostra calculada de 1080 pacientes.

Quando analisou-se SG/seguimento mediano, o grupo 1 apresentou 11,5/25,2 meses *versus* 9,9/24,8 no grupo 2 com HR 0,84 IC95% 0,74-0,96 e $p = 0,012$. Dados animadores também foram visto em SLP com HR 0,85 IC95% 0,74-0,98 com $p = 0,020$ (e com maior benefício ao subgrupo do sexo feminino). Interessante notar que o estudo alcançou seu objetivo relatando ganho em SG e SLP, além de reportar uma aceitável toxicidade da droga, portanto se mostra assim um avanço no tratamento de primeiro linha nessa população.

Ainda avaliando novidades no tratamento em doença metastática. O uso de novo agente anti-angiogênico também foi analisado como opção na segunda linha. O REVEL, um ECR fase III foi apresentado pelo Dr Maurice Perol e avaliou a adição de ramucirumabe (um anticorpo monoclonal com VEGFR-2 como alvo) ao docetaxel no tratamento de segunda linha de CPNPC. Com randomização 1:1, foram permitidos pacientes estágio IV após falha de 1 esquema baseado em platina (bevacizumab também foi permitido) e de qualquer histologia. O grupo 1 foi randomizado para ramucirumab 10 mg/kg + docetaxel (n = 628) e o grupo 2 para placebo + docetaxel (n = 625) ambos até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Quando se avaliou a resposta tumoral pelos critérios do RECIST, o grupo 1 apresentou maiores taxas de resposta objetiva e de controle de doença, com significância estatística ($p < 0,001$ para ambos). Já em SLP apesar de pequena diferença essa favoreceu o grupo 1 com 4,5 meses *versus* 3,0 no grupo 2 com $p < 0,0001$. Em sobrevida global a adição de ramucirumabe também se mostrou impactante com HR 0,85 IC95% 0,75-0,97 e $p = 0,235$. Impactando em uma SG de 10,5 meses no grupo 1. Assim o REVEL alcançou seu objetivo (SG e SLP) sem reportar aumento significativo de toxicidade aguda ou taxas de óbitos. Importante lembrar que os ganhos clínicos foram consistentes em todos os subgrupos do estudos.

Em conclusão, a ASCO 2014 trouxe esperança de novos tratamentos para vários grupos de pacientes com câncer de pulmão e aguardamos ansiosamente novos resultados e a aprovação de medicamentos como crizotinibe e ceritinibe no Brasil.