



AVALIAÇÃO DE SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PULMÃO COM E SEM MUTAÇÃO NO GENE *EGFR*

Palavras-Chave: ADENOCARCINOMA DE PULMÃO, EGFR, GEFITINIBE

Autores(as):

Helena de Oliveira Cardoso Müller, FCM – PUC-Campinas

Prof. Dra. Helen Naemi Honma, FCM – UNICAMP

Prof. Dr. Maurício Wesley Perroud Junior, FCM - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

O câncer de pulmão figura entre as neoplasias mais comuns e com maior mortalidade do mundo [1]. Essencialmente, divide-se em carcinoma de não pequenas células (CNPC), correspondente a 80-85% dos casos, e carcinoma de pequenas células, 10-15% dos casos [2]. O CPNC agrupa três tipos histológicos principais: carcinoma epidermoide, carcinoma de grandes células e adenocarcinoma [3].

Nas últimas décadas, o adenocarcinoma tornou-se o tipo histológico mais prevalente [2] e, paralelamente, foram desenvolvidas novas terapias alvo moleculares direcionadas às diferentes mutações *drives* encontradas nesse tipo de tumor. A mutação mais incidente está no gene que codifica a proteína EGFR, um receptor pertencente ao grupo das tirosinas quinases. O acoplamento de um ligante no domínio extracelular dessa proteína resulta no controle do ciclo celular. Sendo assim, uma alteração no gene EGFR pode provocar a desregulação da célula e favorecer o desenvolvimento neoplásico [4]. Nesse sentido, as drogas inibidoras da tirosina quinase (TKI), como gefitinibe, elortinibe, afatinib e osimertinib, em estudos iniciais, demonstraram resultados favoráveis [4,5].

Porém, tendo em vista que a alteração genética de EGFR tem variabilidade étnica, sendo mais prevalente em mulheres asiáticas não fumantes [5], torna-se fundamental o estudo geral de padrões de respostas populacionais às terapias disponíveis para melhor tratamento individualizado aos doentes.

METODOLOGIA:

Este estudo é uma extensão do projeto de “Avaliação da técnica imunoistoquímica com anticorpos específicos para a detecção das mutações mais prevalentes do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em adenocarcinoma de pulmão (C.A.A.E 13197019.7.0000.5404) conduzido pelo aluno de pós-graduação da Disciplina de Pneumologia.

Nesse sentido, este estudo contou com a amostragem de 174 pacientes com adenocarcinoma de pulmão contemplados na pesquisa inicial do pós-graduando.

Primeiramente, os pacientes foram tabulados em uma planilha Excel (Microsoft, Redmond, EUA) e foram estabelecidas as variáveis de interesse para o estudo. As variáveis investigadas foram: sexo, idade, etnia, tipo histológico do adenocarcinoma, presença de mutação (sim/não), data de diagnóstico, estadiamento, cirurgia (sim/não), uso de TKI (sim/ não), quimioterapia (sim/não), radioterapia (sim/ não), data de progressão de doença e data de óbito ou da última informação.

Tendo estabelecido esses parâmetros, o próximo passo foi coletar dados por meio dos prontuários físicos disponível no Serviço de Arquivo Médico (SAM) do Hospital de Clínicas da UNICAMP, e online, disponíveis no Acopfiles (<https://200.146.192.57/unicamp/logout>).

Durante a pesquisa, fez-se necessário o descarte de alguns pacientes por não cumprirem o critério de adenocarcinoma primário de pulmão ou por falta de informações em prontuário. Sendo assim, a amostragem final foi de 132 indivíduos e o cálculo amostral foi realizado com o objetivo de analisar a sobrevida global dos pacientes estudados.

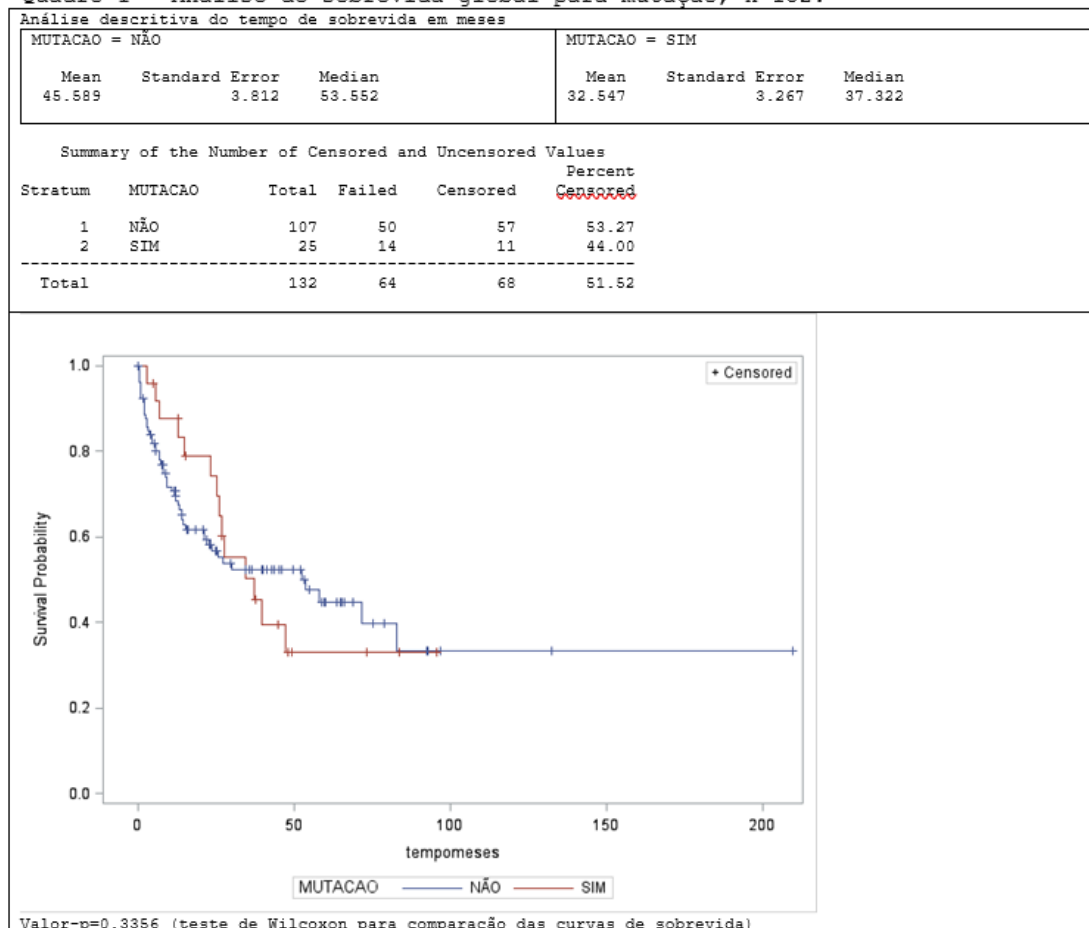
RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Dos 174 pacientes da amostra do estudo inicial, foi possível resgatar o prontuário de 132 pacientes, sendo 63 mulheres e 69 homens com idade média, respectivamente, de 60,9 e 62,7 anos. Em relação à etnia, 82,6% se declararam brancos. Os dados dos pacientes estão resumidos na tabela 1. Em relação à mutação do gene EGFR, a reação de PCR foi positiva em 25, sendo 17 no éxon 19 (del19) e 8 no éxon 18 (L858). Dezenove pacientes com mutação foram tratados com inibidor de tirosina quinase (TKI), sendo 17 com gefitinibe, 1 com erlotinibe e 1 com osimertinibe, sendo que o tempo médio de uso foi de 467 dias. Treze pacientes tratados com TKI foram expostos ao tratamento quimioterápico, sendo que a quimioterapia foi o tratamento de primeira linha em 12 pacientes. Essa amostra de pacientes foi utilizada para o cálculo amostral para um estudo de sobrevida comparando pacientes com e sem mutação no gene EGFR. Para comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado. A sobrevida global segmentada pela presença ou não da mutação foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. O teste aplicado para comparação das distribuições de sobrevida foi o Wilcoxon (Breslow). Para o cálculo amostral foi utilizada a metodologia de comparação de duas curvas de sobrevida. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5%. Foi utilizado cálculo amostral para comparação de 2 curvas de sobrevida. Mantendo o cenário do estudo preliminar (aproximadamente 4 pacientes sem mutação para 1 paciente com mutação e os tempos medianos de sobrevida em cada grupo (mutação), para um poder de 80% serão necessários 615 pacientes com seguimento de 60 meses (quadro 1).

	Pacientes sem mutação EGFR (%)	Pacientes com mutação EGFR (%)	Total n (%)
n	107 (81)	25 (19)	132
Idade média (anos)	61,1	65	61,8
Sexo	Homens 58 (54,2)	11 (44)	69 (52,3)
	Mulheres 49 (45,8)	14 (56)	63 (47,7)
Etnia	Branca 90 (84,1)	19 (76)	109 (82,6)
	Parda 14 (13,1)	5 (20)	19 (14,4)
	Preta 3 (2,8)	0 (0)	3 (2,3)
	Oriental 0 (0)	1 (4)	1 (0,7)
Estadio (TNM)	I 13 (12,1)	2 (8)	15 (11,4)
	II 7 (6,5)	2 (8)	9 (6,8)
	IIIA 14 (13,1)	2 (8)	16 (12,1)
	IIIB/IIIC 21 (19,6)	2 (8)	23 (17,4)
	IV 37 (34,6)	17 (67)	54 (40,9)
	Desconhecido 15 (14,1)	0 (0)	15 (11,4)

p 0.846

Quadro 1 - Análise de sobrevida global para mutação, n=132.



A incidência da mutação do gene EGFR no câncer de pulmão é variável de acordo com a etnia. Um estudo anterior no nosso ambulatório encontrou uma incidência de 24% para adenocarcinomas [6]. Além de ser a primeira mutação driver descrita para neoplasia pulmonar, seu diagnóstico tem relevância porque os TKIs são os medicamentos de primeira linha para os pacientes com tumores que apresentam tal alteração [7]. Os TKIs ainda não foram incorporados ao rol de tratamento do SUS, mas o Hospital de Clínicas da Unicamp disponibiliza o gefitinibe, um TKI de primeira geração, aos pacientes com mutação EGFR há cerca de 10 anos. Atualmente, todos os pacientes com diagnóstico têm acesso ao tratamento, mas a demanda era maior do que a disponibilidade no início do processo, por isso, nem todos os pacientes desta amostra foram tratados com TKI e, aqueles que receberam, tiveram exposição à quimioterapia como primeira linha de tratamento. A indicação de TKI como medicação de primeira linha é baseada no fato do gefitinibe apresentar tempo livre de progressão de doença, taxa de resposta global e avaliação de qualidade de vida superiores à quimioterapia em pacientes com doença localmente avançada ou metastática, [8] apesar de não ter sido observada diferença na sobrevida global [8,9]. Esse perfil de paciente, portadores de doença avançada, é predominante no Serviço de Oncopneumologia da Unicamp, fato que reflete na amostra deste estudo.

CONCLUSÕES:

A adoção de gefitinibe no Hospital de Clínicas da Unicamp foi fundamentada em análise farmacoeconômica e no balanço de benefício-risco aos pacientes atendidos. Passados 10 anos

da sua incorporação, sendo plena a todos os pacientes nos últimos cinco anos, é fundamental a avaliação do seu impacto. Os resultados de estudos clínicos são obtidos em situações controladas e população selecionada com base em critérios restritivos que podem não corresponder às situações de vida real. Frente às falhas de regulação do sistema público nacional, onde doenças oligossintomáticas, como o câncer de pulmão, têm o diagnóstico ainda mais tardio, é extremamente importante avaliar os impactos de novas medidas terapêuticas. Como primeiro passo para tal objetivo, o presente estudo tem a importância de sistematizar a coleta de informações e definir o tamanho amostral para um estudo definitivo do impacto da adoção de terapia alvo em uma unidade de alta complexidade do sistema de saúde público.

BIBLIOGRAFIA

1. Thai AA, Salomon BJ, Sequist LV, Galnor JF, Heist RS. **Lung Cancer**. Lancet, 2021
2. Melo AC. **Estudo epidemiológico de biomarcadores em câncer de pulmão de não pequenas células**. INCA, 2011.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, et al. **The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification** J. Thorac Oncol 2015
4. Rodak, O.; Peris-Díaz, M.D.; Olbromski, M.; Podhorska-Okolów, M.; Dziegieł, P. **Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy**. Cancers 2021
5. Kim ES, Melosky B, Park Keunchil, Yamamoto N, Yang JC-H. **EGFR tyrosine kinase inhibitors for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: outcomes in Asian populations**. Future Oncol. 2021
6. Honma HN, Perroud MW, Leme MST, Barbeiro AS, Saad BA, Morcillo AM, et al. **EGFR activating mutations and their association with response to platinum-doublet chemotherapy in Brazilian non-small cell lung cancer patients**. Target Oncol. dezembro de 2014;
7. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okolów M, Dziegieł P. **Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy**. Cancers. 20 de setembro de 2021;
8. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. **Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS)**. Journal of clinical oncology. 2011;
9. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. **First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer**. Cochrane Database Syst Rev. 25 de maio de 2016;