

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

Daniella Thomé Campagnolli, 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, inicialmente, com a amostragem de 132 pacientes com adenocarcinoma de pulmão contemplados na pesquisa inicial do pós-graduando, contudo, a amostra posteriormente foi ampliada para 271 pacientes, com os mesmos pré-requisitos de seleção, afim de gerar dados estatísticos mais sólidos.

Estes 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 disponíveis no Serviço de Arquivo Médico (SAM) do Hospital de Clínicas da UNICAMP, e online, disponíveis no Acopfiles (<https://200.146.192.57/unicamp/logout>).

Ao final da coleta e tabulação das informações adquiridas, os dados foram submetidos a análise estatística visando os objetivos da pesquisa. Para tal, foram utilizados os seguintes métodos: teste Qui-Quadrado (2) para variáveis categóricas, Teste de t-Student para variáveis numéricas e normais. Os programas foram: Excel, Microsoft Co., USA SOFA Statistics, PAton-Simpson & Associates Ltd. SAS Institute Inc.. USA. Gráficos de Kaplan Meier: Julius Al. Caesar Labs, Inc. USA.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

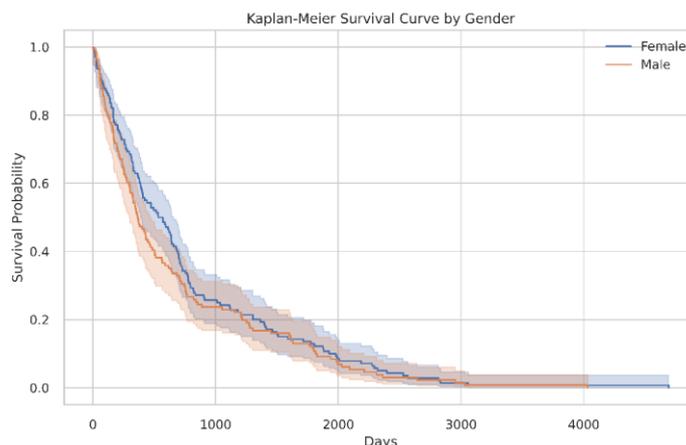
A amostragem final da pesquisa contou com 271 pacientes com Adenocarcinoma de Pulmão, dos quais, 140 mulheres (51,6%) e 131 homens (48,3%). A idade média dos indivíduos do sexo feminino e masculino foi respectivamente 61,2 (DP 9,8) e 63,6 anos (DP 9,9).

Em relação a presença de mutação no gene *EGFR*, 214 pacientes não apresentavam tal característica. Os demais, 57, apresentavam a mutação positiva, sendo destes, 34 mulheres e 23 homens, não havendo correlação entre a mutação e o sexo do indivíduo ($p = 0,1744$). Destes 57 pacientes, os éxons mais prevalentes foram: éxon 19 (35) e éxon 21 (18). Novamente não houve associação entre o éxon e o sexo do indivíduo, sendo portanto, alterações aleatórias ($p > 0,05$ para todos).

Em relação a escolha terapêutica da amostra estudada, apenas 45 pacientes *EGFR* positivos fizeram uso de droga inibidora de tirosina quinase (TKI), enquanto os demais, 225, foram submetidos a ciclos de quimioterapia. Vale ressaltar que, dentre os candidatos ao uso de TKI, 12 deles não receberam a droga devido indisponibilidade da mesma pelo HC da UNICAMP no momento do diagnóstico.

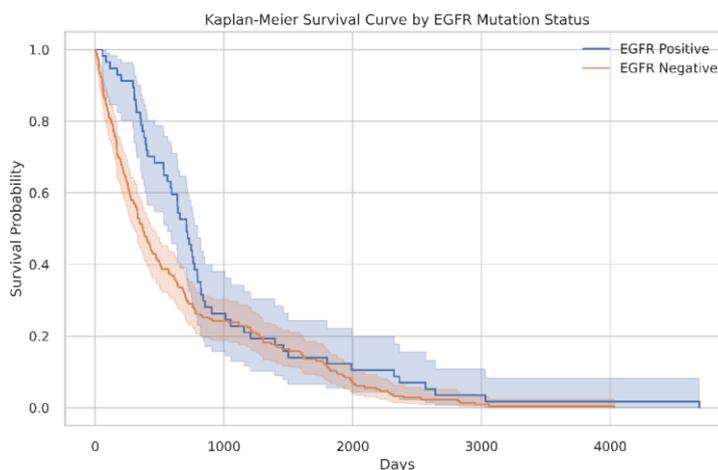
Quanto a curva de sobrevida da população do estudo, a priori, foram questionadas algumas correlações entre eventos, que mostraram-se, posteriormente, fortes ou desprezíveis.

A começar pela relação entre sobrevida média e sexo, segundo a curva de Kaplan-Meier, quando trata-se de adenocarcinoma de pulmão, independentemente do gene *EGFR*, não há diferença significativa entre a sobrevida de homens e mulheres ($p = 0,269$) (gráfico 1).



(Gráfico 1: Curva de Sobrevida por gênero $p = 0,269$)

Os pacientes com mutação *EGFR* submetidos a tratamento com TKI apresentam sobrevida maior do que aqueles que não apresentam a mutação ($p = 0,01$), apresentando dias de sobrevida de respectivamente 984,75 e 676,77. Há significância estatística na sobrevida dos pacientes que apresentam mutação, sendo eles submetidos ou não ao tratamento com TKI ($p = 0,03$). Pela curva de sobrevida de Kaplan – Meier (Gráfico 2), nota-se que há diferença de sobrevida entre indivíduos com e sem mutação *EGFR*.

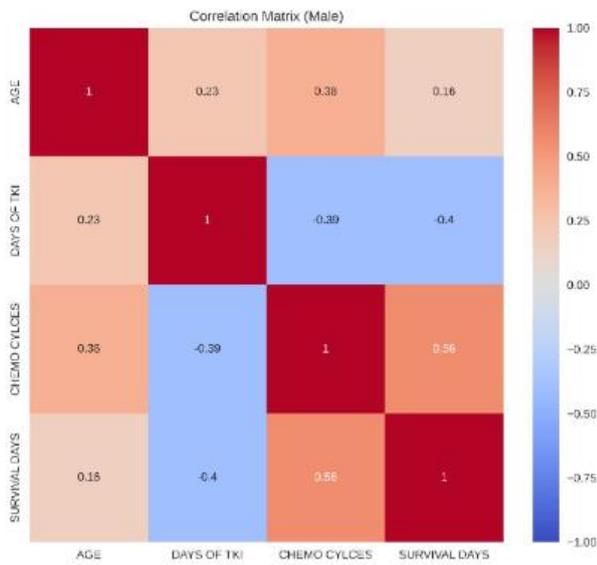


(Gráfico 2: Curva de Kaplan- Meier Log- Rank - $p = 0,019$)

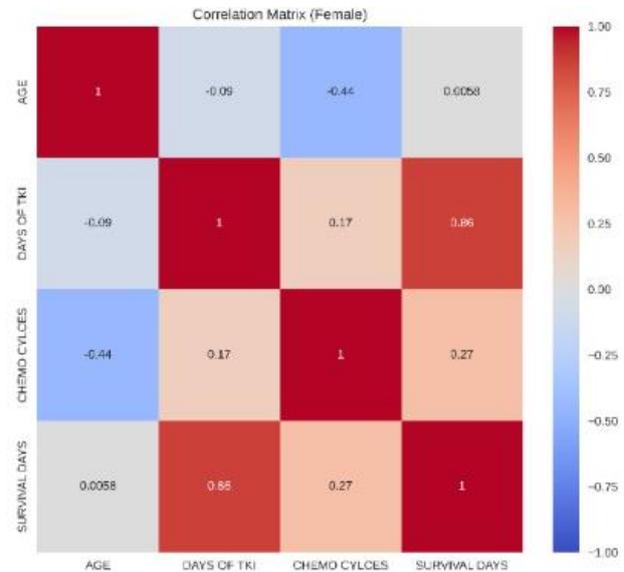
Quando se compara os pacientes que fizeram uso de TKI vs pacientes submetidos a ciclos de quimioterapia, a sobrevida mostra-se discrepante: 984,75 dias com uso de TKI e 676,71 ao uso de quimioterapia ($p = 0,015$). Se, por um lado, tal fato poderia ser explicado pela superioridade do tratamento com TKI, por outro, os pacientes submetidos a essa medicação apresentam *EGFR* positivo – comprovadamente de maior sobrevida – não sendo possível definir o real efeito de cada uma das possibilidades sobre o resultado.

A correlação entre os diferentes tratamentos e a sobrevida fica ainda mais interessante quando a variável sexo é levada em consideração. Os dias de uso de TKI apresentou forte correlação com a sobrevida na

população feminina (0,86), enquanto os ciclos de quimioterapia apresentam correlação fraca (0,27). Em contrapartida, nos homens, a sobrevida mostrou-se mais relacionada aos ciclos de quimioterapia (0,58), em detrimento ao TKI (-0,4) (Matriz 1 e 2). O motivo de tais associações não estão elucidados no momento, mas poderá ser investigado em estudos futuros. Mesmo assim, vale ressaltar que a pesquisa trata-se de um estudo retrospectivo e $n = 57$, podendo ser apenas um achado que não corresponde a realidade.



(Matriz 1: correlação homem)



(Matriz 2: correlação mulher)

CONCLUSÕES:

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. 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].

Nesse sentido, o estudo cumpre com seu objetivo inicial de analisar a sobrevida global de pacientes com adenocarcinoma de pulmão e o tempo livre de progressão de doença de acordo com o esquema

terapêutico adotado. Além disso, constata-se a superioridade do uso de TKI em relação a ciclos de quimioterapia, informação importante para a manutenção de inibidores de tirosina quinase como primeira escolha para aqueles com mutação *EGFR*.

BIBLIOGRAFIA

1. Thai AA, Salomon BJ, Sequist LV, Galnori 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.; Dziągiel, 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, Dziągiel 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;