



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Cancro do Pulmão Avançado

Autores:

Li Bei¹

Afiliação:

¹ CUF Descobertas

ORCID:

Li Bei - 0000-0001-6753-6748

Autor para correspondência:

Li Bei
CUF Descobertas
Rua Mário Botas (Parques das Nações)
1998-018 Lisboa
libei.email@gmail.com

Recebido/Received: 2024-09-03

Aceite/Accepted: 2024-10-03

Published/Publicado: 2024-11-25

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Cancro do Pulmão Avançado

Best of ASCO 2024

No cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), as terapêuticas dirigidas a alvos moleculares têm sido das áreas com maior crescimento, com inúmeros ensaios a divulgar novos resultados e outros tantos ainda a decorrer. No congresso da ASCO deste ano, destacam-se 4 estudos relacionados com o tratamento em doentes portadores do rearranjo do ALK, da mutação KRAS G12C e da mutação do *EGFR*.

Os rearranjos do ALK encontram-se presentes em 3-7% dos doentes com CPNPC, com predomínio na histologia adenocarcinoma, doentes jovens, sexo feminino e não fumadores/fumadores ligeiros.¹ O crizotinib foi o primeiro a demonstrar eficácia, com uma mediana de sobrevivência livre de progressão (PFS) inferior a 12 meses. Posteriormente foram desenvolvidos os TKI de 2ª geração como o alectinib e o brigatinib, cujos resultados de PFS duplicaram, rondando os 24 meses.²

O estudo CROWN mostra os resultados da análise aos 5 anos do lorlatinib, um TKI de 3ª geração, comparado com o crizotinib. Num *follow-up* mediano de 60 meses, a mediana de PFS no braço do lorlatinib ainda não foi alcançada vs 9,1 meses no braço do crizotinib (HR IC 95%: 0,19 [0,13-0,27]). Aos 5 anos, 60% dos doentes mantêm-se vivos sem progressão com o lorlatinib.

O benefício manteve-se na análise de subgrupos para a metastização cerebral, etnia, sexo, idade e hábitos tabágicos. De referir que praticamente metade dos doentes eram de origem asiática. Em relação à progressão no sistema nervoso central sob lorlatinib, no grupo de doentes com presença de metástases cerebrais ao diagnóstico houve 5 casos de progressão e no grupo de doentes sem metastização cerebral ao diagnóstico documentou-se 4 casos de metastização. Quanto à toxicidade do lorlatinib, a destacar a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (ambas com eventos grau 3/4 > 20%), bem como os efeitos cognitivos e alterações de humor associados ao fármaco que podem constituir um desafio na terapêutica prolongada com este fármaco.

Os dados de sobrevivência do estudo CROWN são os melhores resultados alcançados para inibidores do ALK, e também o melhor resultado para qualquer terapêutica alvo no CPNPC.

As mutações do KRAS estão presentes em 25-30% dos adenocarcinomas, e destes 40% são do tipo KRAS G12C.³ Esta mutação possui inibidores aprovados, como o sotorasib e adagrasib. O estudo KRYSTAL-12 (fase 3) comparou o adagrasib vs docetaxel, em doentes portadores da mutação KRAS G12C com doença avançada, previamente tratados com imunoterapia e quimioterapia. Num follow-up mediano de 7,2 meses, os resultados da PFS

foram de 5,5 meses no braço do adagrasib e 3,8 meses para o docetaxel (HR IC 95%: 0,58 [0,45-0,76]).

Houve vantagem na taxa de resposta para o adagrasib comparado com docetaxel (32% vs 9%), bem como da mediana da duração da resposta (8,3 vs 5,4 meses). Na análise do perfil de toxicidade, a destacar os efeitos gastrointestinais como a diarreia e a náusea, a elevação das transaminases hepáticas e a elevação da creatinina.

Os resultados deste estudo fase 3 do adagrasib são sobreponíveis aos já conhecidos relativos ao sotorasib.

O amivantamab é um anticorpo biespecífico que inibe componente extracelular da via do EGFR e MET. O lazertinib é um TKI do EGFR de 3ª geração com atividade no sistema nervoso central.⁴ Vários estudos mostram a eficácia da amivantamab nos doentes EGFR mutados com a inserção do exão 20 (Ex20Ins) (CHRYSLIS e o PAPILLON), bem como da associação amivantamab + lazertinib em mutações comuns do EGFR (MARIPOSA-2 e MARIPOSA).

As mutações atípicas do EGFR têm a aprovação do afatinib para a sua terapêutica.

O CHRYSLIS-2 é um estudo fase 1/1b da combinação amivantamab + lazertinib em doentes com doença avançada portadores de mutações atípicas do EGFR *naïve* de tratamento ou previamente tratados com 1-2 linhas. A mediana de PFS foi de 11,1 meses (IC 95%, 7,8-17,8). Em primeira linha a PFS foi de 19,5 meses (IC 95%, 11,2-NE) e em linhas posteriores foi de 7,8 meses (IC 95%, 5,4-11,1). A taxa de resposta neste estudo ronda os 50%.

Com o resultado deste estudo, as terapêuticas com base em amivantamab mostram eficácia na doença avançada em todas as mutações do EGFR (comuns, Ex20Ins e atípicas).

Uma das preocupações em relação ao tratamento com amivantamab endovenoso (EV) são as reações infusionais que ocorreram em 67% dos doentes no estudo CHRYSLIS. Estas caracterizam-se por calafrios, dispneia, rubor e náusea. A generalidade das reações ocorrem no dia 1 do ciclo 1 e são de grau ≤ 2. A formulação subcutânea (SC) pode minimizar este problema.

O estudo PALOMA-3 comparou amivantamab SC + lazertinib vs amivantamab EV + lazertinib em doentes com mutações comuns do EGFR que progrediram após osimertinib e quimioterapia contendo platino. A anticoagulação profilática durante 4 meses era recomendada dado o risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV) demonstrado no estudo MARIPOSA.

Em relação aos estudos de farmacocinética alcançou o endpoint de não inferioridade. Quanto ao perfil de segurança, as toxicidades são sobreponíveis nos dois braços, com exceção das reações infusionais que foi de 13% no braço do amivantamab SC comparativamente com os 66% verificados no braço do amivantamab EV. Tal constitui uma redução do risco em 5 vezes de ocorrência de reações infusionais. Quanto ao TEV, ocorreram menos eventos no braço SC (9%) do que no braço EV (14%). A taxa de resposta foi equivalente nos dois grupos, aproximadamente 30%, sendo a mediana da duração de resposta superior no grupo do amivantamab SC (11,2 vs 8,3 meses). A PFS foi numericamente superior para o braço do amivantamab SC (6,1 vs 4,3 meses), embora esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa (HR IC 95%: 0,84 [0,64-1,10]).

O amivantamab SC é uma alternativa segura e eficaz à formulação EV, associado a maior comodidade também, uma vez o tempo de administração pode ser encurtado para apenas 5 minutos. É expectável que os futuros estudos privilegiem o uso do amivantamab SC.

Referências

1. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 Jan;8(1):32-47.
2. Schneider JL, Lin JJ, Shaw AT. ALK-positive lung cancer: a moving target. *Nat Cancer*. 2023 Mar;4(3):330-343.
3. Yu HA, Sima CS, Shen R, et al. Prognostic impact of KRAS mutation subtypes in 677 patients with metastatic lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2015 Mar;10(3):431-7.
4. Cho BC, Simi A, Sabari J, et al. Amivantamab, an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET) Bispecific Antibody, Designed to Enable Multiple Mechanisms of Action and Broad Clinical Applications. *Clin Lung Cancer*. 2023 Mar;24(2):89-97.