

Artigo

Gefitinibe na Primeira Linha de Tratamento para o Câncer de Pulmão de não Pequenas Células

Gefitinib as Non-Small Cell Lung Cancer First Line Treatment

Marcelo Graziano Custodio¹, Flavia Maziero Andreghetto², Tatiana Lanças Camargo Pires³, Marcelo Pereira Horacio⁴, Roberto Gaspar Tunala⁵

Resumo

Introdução: os inibidores de tirosina quinase (TKIs - tyrosine kinase inhibitor) são o tratamento de primeira linha no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico - epidermal growth factor receptor). Esta revisão compara o tratamento do CPNPC com o gefitinibe, um TKI de primeira geração, versus o tratamento quimioterápico.

Método: foi realizada revisão de literatura com palavras-chave relevantes e análise descritiva dos resultados.

Resultados: os pacientes com CPNPC e mutação do EGFR apresentaram melhora da sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO) e taxa de controle da doença (TCR) em relação à quimioterapia citotóxica. A taxa de eventos adversos graves, eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento e os que levaram à redução de dose foram menores com o gefitinibe. O gefitinibe também foi relacionado à melhora da qualidade de vida.

Conclusão: o uso do gefitinibe em primeira linha no tratamento do CPNPC com mutação EGFR demonstrou superioridade de eficácia, segurança e qualidade de vida, quando comparado ao tratamento quimioterápico.

Descritores: câncer de pulmão de não pequenas células, gefitinibe, TKI, EGFR

Abstract

Introduction: tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the first line treatment for EGFR (epidermal growth factor receptor) mutated non-small cells lung cancer (NSCLC) locally advanced or metastatic. The aim of this review is to compare the treatment of NSCLC with the first-generation EGFR-TKI gefitinib versus chemotherapy.

Methods: a review of the literature was performed using relevant keywords and descriptive analysis of the results.

Results: patients with NSCLC and EGFR mutation showed improved progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) compared cytotoxic chemotherapy. The rate of serious adverse events, adverse events leading to discontinuation of treatment and that led to dose reduction were lower with gefitinib. Quality of life improvement was also related to the treatment with gefitinib.

Conclusion: the use of gefitinib as first-line treatment of EGFR mutated NSCLC showed improved efficacy, safety and quality of life when compared to chemotherapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, gefitinib, tki, EGFR

1. MD MSc MBA - AstraZeneca Brasil;

2. PhD - AstraZeneca Brasil;

3. MSc PhD - AstraZeneca Brasil;

4. MD MSc PhD - AstraZeneca Brasil;

5. MD MBA - AstraZeneca Brasil.

Endereço para correspondência: Rod. Raposo Tavares, km 26,9, Cotia - SP - 06707-000 – Brasil - 11-3737-4476

Email: marcelo.custodio@astrazeneca.com

Introdução

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da OMS, o câncer de pulmão é a neoplasia mais incidente em todo o mundo (excetuando-se o câncer de pele não melanoma), com estimativa de 1,8 milhão de casos novos no ano de 2012¹. Dados do Programa Americano de Vigilância e Epidemiologia mostram que, embora haja tendência de redução do número de novos casos e da mortalidade pelo câncer de pulmão, esta ainda é a neoplasia mais incidente no Estados Unidos, com estimativa de 222.520 casos novos em 2010, sendo responsável pelo maior número de mortes por câncer (estimativa de 157.300 mortes em 2010)^{2,3}.

No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimam, para o ano de 2016, 17.330 novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmões entre homens e 10.890 entre mulheres. Estes 28.220 novos casos de câncer de pulmão o tornam a quarta neoplasia mais incidente no país (a segunda do sexo masculino e a quarta do sexo feminino, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma)¹. Com relação ao número de óbitos, é a neoplasia responsável pela maior mortalidade, com 24.490 (14.811 homens e 9.679 mulheres) mortes⁴.

Segundo Caires-Lima et al. (2012), 83% dos diagnósticos de câncer de pulmão são realizados em estádios avançados, sendo 12% no IIIb e 71% no IV, quando o tratamento cirúrgico curativo já não é mais factível⁵. Aproximadamente 85% dos casos de câncer de pulmão são do tipo não-pequenas células (CPNPC) e, destes, 44% são classificados histologicamente como adenocarcinoma³.

O tratamento quimioterápico baseado em platina para pacientes com CPNPC avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) e com índice de desempenho (*performance status*/PS) adequado resulta em aumento da sobrevida sem deterioração da qualidade de vida¹, sendo este o tratamento considerado padrão para tais casos⁶⁻⁸. Entretanto, um platô de atividade das combinações de quimioterápicos parece ter sido atingido com a demonstração da não superioridade de esquemas com três agentes versus esquemas com dois agentes⁹.

Nos últimos anos, novos alvos terapêuticos, agentes e regimes de tratamento têm sido empregados no tratamento do câncer de pulmão avançado. A terapia alvo, utilizada nos casos onde há mutações específicas, têm resultado em ganhos de sobrevida livre de progressão e de qualidade de vida. Os Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptors/EGFR*) são receptores transmembrana que podem ser ativados por diferentes ligantes (EGF, anfiregulina, epiregulina, TGF- α , etc). Após a ativação do receptor pelo ligante, há a formação de dímeros do EGFR (homodimerização ou heterodimerização) com a consequente ativação de vias de sinalização intracelulares, que podem resultar em proliferação celular, bloqueio de mecanismos apoptóticos,

ativação de mecanismos de invasão e metastatização, além de efeitos secundários como a indução de angiogênese¹⁰. Deste modo, o EGFR tem demonstrado importante papel na carcinogênese de diversas neoplasias, dentre elas o CPNPC¹¹.

Em diretriz publicada pelo NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) em 2016, o tratamento de primeira linha do CPNPC abrange vários esquemas de quimioterapia combinando cisplatina ou carboplatina (+ paclitaxel ou docetaxel ou gencitabina ou etoposido ou vimbastina ou vinorelbina ou pemetrexede)¹². Os anticorpos monoclonais bevacizumabe e cetuximabe em combinação com quimioterapia também fazem parte dos esquemas de tratamento de primeira linha do CPNPC. A classe de inibidores da tirosina quinase ou TKIs (dentre eles o gefitinibe, o erlotinibe e o afatinibe) é indicada na primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC com mutação de EGFR, que está presente em cerca de 21,6% dos pacientes brasileiros com adenocarcinoma¹³. O crizotinibe, outro inibidor de quinase, está indicado como primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células com ALK positiva¹².

O gefitinibe é uma pequena molécula TKI, que atua competitivamente com a adenosina trifosfato (ATP) na ligação ao domínio intracelular da porção tirosina quinase do EGFR, suprimindo a sua autofosforilação e consequente sinalização em cascata da via de transdução de sinal do EGFR¹⁴. O uso de TKI é considerado o padrão-ouro para o tratamento de primeira linha do CPNPC avançado ou metastático com mutações ativadoras no gene do EGFR¹².

O objetivo desta revisão é compilar as evidências científicas disponíveis até o momento sobre a eficácia e a segurança do uso do gefitinibe em primeira linha neste perfil de pacientes, comparando com o tratamento quimioterápico.

Estratégia de busca

Para a revisão da literatura, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed/MEDLINE de estudos que avaliaram o uso do gefitinibe no tratamento do CPNPC avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) com mutação de EGFR até junho de 2016. As buscas bibliográficas foram direcionadas para estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com meta-análise e estudos fase III e fase IV com gefitinibe, com relevante nível de evidência científica da *Oxford University*¹⁵. A revisão foi estruturada conforme disposto na Tabela 1.

Um revisor realizou a busca, selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo e, a seguir, a leitura do artigo completo, caso este fosse pertinente ao tema de interesse. Foram selecionados três ensaios clínicos randomizados fase 3 comparando o gefitinibe com a quimioterapia citotóxica (Mok 2009¹⁶, Maemondo 2010¹⁷,

Tabela 1. Estruturação para elaboração da revisão

População	Pacientes com CPNPC avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) com mutação de EGFR sem tratamento prévio.
Intervenção (tecnologia)	Molécula: Gefitinibe; Nome comercial: Iressa®
Tratamento Comparador	Quimioterapia citotóxica
Parâmetros	Eficácia (sobrevida global, sobrevivida livre de progressão da doença) Segurança (eventos adversos)
Tipo de estudo	Ensaios clínicos fase III ou IV, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com meta-análise.

Tabela 2. Resultados das buscas por estudos de gefitinibe em CPNPC

	Citações encontradas	Citações excluídas	Citações incluídas
Pubmed/Medline	233	222	11

Tabela 3. Estudos clínicos de gefitinibe no CPNPC com mutação de EGFR

Estudo	Tipo de estudo	População	Comparador	Resultados
<i>Mok TS et al. 2009</i> ⁶⁶	Ensaio clínico randomizado	Pacientes orientais com adenocarcinoma de pulmão não fumantes ou com tabagismo leve anterior virgens de tratamento	Qt citotóxica (carboplatina + paclitaxel)	Desfecho primário: SLP. Desfechos secundários: SG, TRO, qualidade de vida, redução de sintomas, segurança e perfil de EAs
<i>IPASS (Iressa Pan-Asia Study)</i>	Fase 3	Grupo gefitinibe, n=609; grupo Qt, n=608		As taxas de SLP em 12 meses foram de 24,9% com gefitinibe e 6,7% com Qt. No subgrupo de pacientes com EGFRm (n=261), a SLP foi significativamente mais longa com gefitinibe (HR para progressão ou morte = 0,48; IC 95% = 0,36 – 0,64; p<0,001). Os EAs graus 3, 4 ou 5 mais comuns com gefitinibe foram diarreia (3,8%), neutropenia (3,7%), rash ou acne (3,1%) e anemia (2,2%). Com Qt, os EAs graus 3, 4 ou 5 mais comuns foram neutropenia (67,1%), leucopenia (35%), anemia (10,6), neurotoxicidade (4,9), neutropenia febril (2,9%), anorexia (2,7%) e vômitos (2,7%). Em relação à avaliação de qualidade de vida, mais pacientes com gefitinibe do que com Qt apresentaram melhora relevante de qualidade de vida, aferida pelos escores de FACT-L (OR = 1,34; IC 95% = 1,06 – 1,69; p=0,01) e TOI (OR = 1,78; IC 95% = 1,40 – 2,26; p<0,001).
<i>Maemondo M et al. 2010</i> ⁶⁷	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com CPNPC avançado com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica (carboplatina + paclitaxel)	Desfechos primários: SLP; segurança. Desfecho secundário: SG
<i>NEJ002 Study</i>	Fase 3	Grupo gefitinibe, n=115; grupo Qt, n=115		A SLP (mediana) foi maior no grupo tratado com gefitinibe (10,8 vs. 5,4 meses; HR=0,30; IC 95%, 0,22-0,41; p<0,001). A TRO do grupo gefitinibe foi de 73,7% vs. 30,7% no grupo Qt (p<0,0001). Não houve diferença de SG entre os grupos: mediana de 30,5 meses para gefitinibe e de 23,6 meses para Qt (p=0,31). O risco de EAs grau ≥ 3 foi maior no grupo tratado com Qt (71,7% vs. 41,2%; p<0,001). Dentre os EAs grau ≥3, diarreia (0,9% vs. 0%), fadiga (2,6% vs. 0,9%), rash cutâneo (5,3% vs. 2,7%), pneumonite (2,6% vs. 0%) e elevação de transaminases (26,3% vs. 0,9%) foram mais comuns no grupo gefitinibe, enquanto perda de apetite (6,2% vs. 5,3%), neuropatia sensorial (6,2% vs. 0%), artralgia (7,1% vs. 0,9%), neutropenia (65,5% vs. 0,9%), anemia (5,3% vs. 0%) e trombocitopenia (3,5% vs. 0%) foram mais frequentes no grupo Qt.
<i>Mitsudomi T et al. 2010</i> ⁶⁸	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com CPNPC com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica (cisplatina + docetaxel)	Desfechos primários: SLP; segurança. Desfecho secundário: SG
<i>WJTOG3405 (West Japan Thoracic Oncology Group)</i>	Fase 3	Grupo gefitinibe, n=88; grupo Qt, n=89		A SLP mediana foi superior no grupo gefitinibe (9,2 meses vs. 6,3 meses; HR= 0,489; IC 95%, 0,336-0,710; p<0,0001) e o tipo de mutação de EGFR não foi preditivo de benefício com gefitinibe. O risco de EAs de grau ≥ 3 foram infrequentes, à exceção de elevação de aspartato aminotransferase (16% no braço gefitinibe vs. 1,1%), elevação de alanina aminotransferase (27,6% no braço gefitinibe vs. 2,2%), neutropenia (84% no braço quimioterapia vs. 0%) e anemia (17% no braço Qt vs. 0%). A incidência de doença intersticial pulmonar no grupo gefitinibe foi de 2,3%.
<i>Douillard JY et al. 2014</i> ⁶⁹	Ensaio clínico aberto	106 pacientes caucasianos com CPNPC EGFRm estágio IIIA, IIIB e IV tratados com gefitinibe em 1ª linha	-	Desfecho primário: TRO. Desfechos secundários: TCD, SLP, SG e segurança/tolerabilidade.
<i>IFUM (IRESSA Follow Up Measure)</i>	Fase 4			A TRO foi de 69,8% (IC 95% = 60,5 – 77,7), a TCD foi de 90,6% (IC 95% 83,5 – 94,8), a mediana de SLP foi de 9,7 meses (IC 95% 8,5 – 11,0) e a SG mediana foi de 19,2 meses (27% de maturidade). Os EAs mais comuns graus 3 e 4 foram diarreia (3,7%) e pneumonia (2,8%).

EA: evento adverso; EGFRm: mutação EGFR; FACT-L: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung*; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; Qt: quimioterapia; SG: sobrevivida global; SLP: sobrevivida livre de progressão; TCD: taxa de controle da doença; TOI: Trial Outcome Index; TRO: taxa de resposta objetiva

Mitsudomi 2010¹⁸) e um estudo clínico fase 4 de braço único (Douillard 2014¹⁹) no tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado com mutação de EGFR e sete meta-análises de estudos selecionados (Gao 2012²⁰, Wang 2012²¹, Haaland 2014²², Haspinger 2015²³, Burotto 2015²⁴, Zheng 2016²⁵ e Greenhalgh 2016²⁶) para a revisão da literatura. As citações excluídas foram feitas por duplicidade, artigos que não preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos para a revisão da literatura e artigos que não tinham relação com o tema da revisão da literatura. Os resultados das buscas estão resumidos na Tabela 2.

Resultados

Os principais resultados dos estudos selecionados para a revisão da literatura estão mostrados na Tabela 3.

Discussão

Com relação à avaliação de eficácia, o uso de gefitinibe demonstrou superioridade, quando comparado à quimioterapia citotóxica em pacientes de diferentes etnias com CPNPC e mutação EGFR em relação à sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO) e taxa de controle da doença (TCR). Para reiterar a eficácia do gefitinibe, nos casos de metástase cerebral o uso de TKI também mostrou superioridade ao ser associado à radioterapia. Ao avaliar SLP para deleções do éxon 19 e mutações L858R do éxon 21, os resultados favoreceram o gefitinibe, com hazard ratio de 0,40 (IC 95%, 0,29-0,55) e 0,53 (IC 95%, 0,38-0,76) em relação à quimioterapia, respectivamente²³.

O tratamento de CPNPC com gefitinibe demonstrou superior perfil de segurança quando comparado à quimioterapia citotóxica, embora o perfil de eventos ad-

Tabela 4. Meta-análises de estudos de gefitinibe no CPNPC com mutação de EGFR

Estudo	População	Comparador	Resultados
Gao G et al. 2012 ²⁰	6 estudos, com 1021 pacientes com CPNPC com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica	Os pacientes tratados com TKI em primeira linha apresentaram SLP de 9,5 meses vs. 5,9 meses com Qt (HR = 0,37; IC 95% = 0,27-0,52; p < 0,001). A TRO com TKI foi de 66,60% vs. 30,62% com Qt (RR = 5,68; IC 95% = 3,17-10,18; p < 0,001). Os dados compilados de HR para SG não mostraram diferenças entre os pacientes com CPNPC com mutação de EGFR tratados com gefitinibe ou com Qt (HR=0,97; IC 95%, 0,78-1,20; p=0,78).
Wang F et al. 2012 ²¹	7 estudos, com 4656 pacientes com CPNPC com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica	Comparado com Qt, o gefitinibe foi mais eficaz em pacientes selecionados: HR para SLP (gefitinibe vs. Qt) foi de 0,43 (IC 95%, 0,32-0,58; p<0,001) para os pacientes com mutação de EGFR tratados com gefitinibe e 0,71 (IC 95%, 0,60-0,83; p<0,001) para os pacientes com histologia tumoral adenocarcinoma. A SG foi maior no grupo de pacientes tratados com gefitinibe no subgrupo de pacientes com histologia tumoral adenocarcinoma (HR=0,89; IC 95%, 0,81-0,99; p=0,03). Essa melhora não foi encontrada no grupo de pacientes com mutação de EGFR (HR=0,87; IC 95%, 0,68 1,12; p=0,28).
Haaland B et al. 2014 ²²	8 estudos com 1739 pacientes com CPNPC com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica	Comparado com a Qt, o gefitinibe foi mais eficaz em pacientes selecionados: HR para SLP (gefitinibe vs. Qt) foi de 0,44 (IC 95%, 0,31-0,63); OR para TRO (gefitinibe vs. Qt) foi de 4,1 (IC 95%, 2,7-6,3) e OR para TCD foi de 2,1 (IC 95%, 1,3-3,5). Nas meta-análises indiretas entre os TKIs, não houve diferença entre eles para SLP.
Haspinger ER et al. 2015 ²³	9 estudos com 1774 pacientes com CPNPC avançado e com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica	A SLP foi maior com gefitinibe em comparação com Qt, com HR de 0,43 (IC 95%, 0,32-0,56); a TRO foi maior com o gefitinibe do que com Qt, com HR de 2,45 (IC 95%, 2,03-2,95). Ao avaliar SLP para deleções do éxon 19 e mutações L858R, separadamente, os resultados favoreceram o gefitinibe, com HR de 0,40 (IC 95%, 0,29-0,55) e 0,53 (IC 95%, 0,38-0,76), respectivamente. Não houve diferença de resposta para SLP entre os três TKIs avaliados (gefitinibe, erlotinibe e afatinibe). Comparações indiretas de segurança entre os TKIs, demonstraram RR para diarreia entre gefitinibe e afatinibe de 0,29 (IC 95% = 0,20 - 0,41), RR de rash entre gefitinibe e afatinibe de 0,41 (IC 95% = 0,25 - 0,65).
Burotto M et al., 2015 ²⁴	31 estudos com 12132 pacientes com CPNPC avançado ou metastático EGFRm	Braço sem TKI (Qt ou placebo)	O OR para TRO de gefitinibe em relação ao controle foi de 1,68 (IC 95% = 1,44-1,96) e para SLP foi de 0,46 (IC 95% = 0,45-0,47). O OR de taxa de EAs que levaram à descontinuação foi de 0,69 (IC 95% = 0,55-0,85) para gefitinibe em relação ao controle e o OR de EAs que levaram à redução de dose foi de 0,58 (IC 95% = 0,47-0,72) para gefitinibe em relação ao controle.
Zheng MH et al. 2016 ²⁵	7 estudos com 622 pacientes com CPNPC e metástase cerebral submetidos a WBRT	WBRT + erlotinibe ou gefitinibe vs. WBRT apenas ou com Qt	A adição de erlotinibe ou gefitinibe aumenta a TRO da WBRT (OR = 2,16; IC 95% = 1,35 - 3,47; p = 0,001), taxa de remissão de SNC (OR = 6,06; IC 95% = 2,57 - 14,29; p < 0,0001), TCD (OR = 3,34; IC 95% = 1,84 - 6,07; p < 0,0001), SG (HR = 0,72; IC 95% = 0,58 - 0,89; p = 0,002) e taxa de sobrevida após 1 ano (OR = 2,43; IC 95% = 1,51 - 3,91; p = 0,0002). Em relação aos EAs graus 3 e 4, houve diferença em relação ao rash (OR = 7,96; IC 95% = 2,02 - 31,34; p = 0,003) e mielossupressão (OR = 0,19; IC 95% = 0,07 - 0,51; p = 0,0010).
Greenhalgh J et al. 2016 ²⁶	19 estudos com 2317 pacientes com CPNPC EGFRm estágio IIIB ou IV, virgens de tratamento	Qt citotóxica	A análise de 2 estudos, envolvendo 491 pacientes que receberam gefitinibe (IPASS e NEJSG), demonstrou benefício de SLP em relação à Qt (HR = 0,39; IC 95% = 0,32 - 0,48). Em análise de 4 estudos (First-SIGNAL, IPASS, NEJSG e WJTOG3405) a TRO favoreceu o gefitinibe em relação à Qt (RR = 1,87; IC 95% = 1,60 - 2,19; I2 = 58%). Em relação à qualidade de vida, o gefitinibe foi superior à Qt, com maior proporção de pacientes com aumento dos escores FACT-L total (FACT-L total = 70,2% vs. 44,5%; OR 3.01; IC 95% = 1,79 - 5,07), TOI (TOI = 70,2% vs. 38,3%; OR = 3,96; IC 95% = 2,33 - 6,71) e LCSS (LCSS = 75,6% vs. 53,9%; OR = 2,70; IC 95% = 1,58 - 4,62).

EA: evento adverso; EGFRm: mutação do EGFR; FACT-L: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; OR: odds ratio; Qt: quimioterapia; RR: risco relativo; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TCD: taxa de controle da doença; TOI: Trial Outcome Index; TRO: taxa de resposta objetiva; WBRT: whole brain radiotherapy

versos seja distinto¹⁷. Os eventos adversos graus ≥ 3 mais comuns da classe de TKIs, foram diarreia e rash cutâneo e com quimioterapia foram neutropenia e anemia.

Em relação à qualidade de vida, o tratamento com gefitinibe foi superior à quimioterapia, melhorando a proporção de pacientes com aumento dos escores avaliados^{16,26}.

Nenhuma das meta-análises que avaliou os diferentes TKIs (gefitinibe, erlotinibe e afatinibe) demonstrou diferença de eficácia entre eles^{22-24,26}. Comparações indi-

retas de segurança entre gefitinibe e afatinibe demonstraram risco relativo (RR) para diarreia de 0,29 (IC 95% = 0,20 – 0,41) e RR para rash de 0,41 (IC 95% = 0,25 – 0,65), favorecendo o gefitinibe²³.

Assim, conclui-se que o uso do gefitinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado com mutação EGFR se mostrou superior à quimioterapia citotóxica, com bom perfil de segurança e benefícios em relação à qualidade de vida. Não houve diferença de eficácia entre gefitinibe, erlotinibe e afatinibe.

Referências

1. GLOBOCAN 2012 (International Agency for Research on Cancer - World Health Organization). Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> - acessado 26/04/2016.
2. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site. [database on the Internet] - acessado 15/06/2016.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep-Oct; 60(5):277-300.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf> - Acessado em 26/04/2016.
5. Caires-Lima R, Takahashi TK, Mak MP, et al. Referral of lung cancer patients to specialized clinical oncology care: Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo 2010-2011. *J Thorac Oncol.* 2012 Jul; 7(7) Suppl 2:111.
6. D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009 May; 20 Suppl 4:68-70.
7. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010 Jul; 8(7):740-801.
8. Azzoli CG, Baker S, Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20; 27(36):6251-66.
9. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2004 Jul 28; 292(4):470-84.
10. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13; 358(11):1160-74.
11. Dahabreh IJ, Linardou H, Kosmidis P, et al. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011 Mar; 22(3):545-52.
12. NCCN Guidelines – Version 4.2016. Non-Small Cell Lung Cancer. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp. [database on the Internet] - acessado 15/06/2016.
13. de Melo AC, Karen de Sá V, Sternberg C, et al. Mutational Profile and New IASLC/ATS/ERS Classification Provide Additional Prognostic Information about Lung Adenocarcinoma: A Study of 125 Patients from Brazil. *Oncology.* 2015; 89(3):175-86.
14. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10; 25(5):587-95.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 2a edição revisada e ampliada. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/elaboracao_pareceres_tecnico_cientifico.pdf. Acessado em 27 de junho de 2016.
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3; 361(10):947-57.
17. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24; 362(25):2380-8.
18. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Feb; 11(2):121-8.
19. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer.* 2014 Jan 7; 110(1):55-62.
20. Gao G, Ren S, Li A, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2012 Sep 1; 131(5):E822-9.
21. Wang F, Wang LD, Li B, et al. Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012 Aug; 24(6):396-401.
22. Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol.* 2014 Jun; 9(6):805-11.
23. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 May; 94(2):213-27.
24. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, et al. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist.* 2015 Apr; 20(4):400-10.
25. Zheng MH, Sun HT, Xu JG, et al. Combining Whole-Brain Radiotherapy with Gefitinib/Erlotinib for Brain Metastases from Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:5807346.
26. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, 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.* 2016 May 25;5: CD010383.



ONCOLOGIA GRUPO COI

Cuidado integral do diagnóstico ao tratamento.

Integral porque oferecemos tudo de que o paciente precisa. Integrado porque trabalhamos juntos de verdade. Cirurgiões, oncologistas, radio-oncologistas, patologistas, todos envolvidos em cada caso e sempre em busca de uma solução. É o cuidado e a força que seu paciente precisa para vencer essa luta.

Conheça todas as unidades do COI

grupocoi.com.br

- Barra I
- Barra II

- Botafogo I
- Botafogo II

- Niterói
- Nova Iguaçu



Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ

