**OSIMERTINIBE COMO NOVO PADRÃO DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS METASTÁTICO:**

**AVANÇOS E ESPERANÇA DE MELHOR PROGNÓSTICO**

Carolina Silva Pedrollo1

Luana Cordasso Pedrollo1

Flávio Meingast-Piva2

1Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdades Pequeno Príncipe

2Médico Patologista, Professor do Curso de Medicina da Faculdades Pequeno Príncipe

e-mail para contato: carolinapedrollo@hotmail.com

**PALAVRAS-CHAVE:** osimertinibe; câncer de pulmão de não pequenas células; quimioterapia; metástase; T790M.

**RESUMO:** O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo e seu principal tipo histológico é carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) (85%) (SOUZA; CRUZ; VASCONCELOS, 2016).No câncer avançado metastático com mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o tratamento pode ser realizado com inibidores de tirosina quinase (TKIs) de primeira e segunda gerações que atuam no EGFR (OXNARD et al., 2016). Entretanto, é comum o desenvolvimento de resistência aos TKI-EGFR convencionais em 9-13 meses (GAO; LE; COSTA, 2016) e em 50-60% dos casos, por mutação EGFR-T790M (LAMB; SCOTT, 2017). Adicionalmente, mais de 30% desenvolvem metástases cerebrais devido à penetração incompleta desses TKI-EGFR na barreira hematoencefálica (BALLARD et al., 2016). Devido às limitações dos tratamentos pré-existentes, o osimertinibe, TKI-EGFR irreversível de terceira geração, com boa penetração no sistema nervoso central (SNC) e atuação na mutação T790M, possuindo boa tolerabilidade e poucos efeitos adversos (LAMB; SCOTT, 2017), foi aprovado pelo FDA em novembro de 2015 para tratamento do CPNPC-T790M (GAO; LE; COSTA, 2016). Objetiva-se por meio desta revisão agrupar informações sobre o prognóstico dos pacientes em uso do osimertinibe e compará-lo a outras terapias. Osimertinibe foi avaliado em um ensaio clínico (AURA I/II), no qual se demonstrou uma taxa de resposta objetiva (ORR) impressionante de 61%, com taxa de controle de doença (DCR) de 95% e sobrevida livre de progressão (PFS) de 9,6 meses (RICCIUTI et al., 2016). O encolhimento do tumor ocorreu na maioria dos pacientes (94%), com alteração no tamanho da lesão alvo de -52% (LAMB; SCOTT, 2017). Atualmente ocorre o estudo AURA III, que compara o osimertinibe à quimioterapia de platina-pemetrexede, o qual demonstrou que, em 6 meses, 69% das pessoas em uso de osimertinibe estavam livres de progressão, contra 37% daqueles em uso de platina-pemetrexede. Em pacientes com lesão de SNC, aumentou a PFS em terapia com osimertinibe (11,7 meses) em comparação à platina-pemetrexede (5,6 meses). Demonstrou-se, ainda, que os usuários de osimertinibe são três vezes mais propensos a alcançar o controle da doença (MOK et al., 2017). A progressão das metástases no sistema nervoso central (SNC) tratadas com TKIs de segunda geração ocorre em até 50% dos casos, realidade que mudou com o osimertinibe. Dados indicam que ele apresentou maior exposição ao cérebro em comparação com outros TKI-EGFR e demonstrou atividade contra metástases cerebrais (REICHEGGER et al., 2016). Apesar do sucesso do osimertinibe, a heterogeneidade e adaptação de tumores impulsionam mecanismos de resistência adicionais em pacientes tratados com TKI-EGFR de terceira geração, através da mutação C797S. A análise de DNA de plasma de 15 pacientes tratados com osimertinibe que adquiriram resistência, no estudo AURA, identificou que 40% possuíam mutação EGFR-C797S (GAO; LE; COSTA, 2016). Com isso, concluímos que o osimertinibe possui grande eficácia para o tratamento de CPNPC EGFR-T790M, melhorando o prognóstico e sobrevida dos pacientes, principalmente quando comparado a outras terapias. Entretanto, assim como outros medicamentos, ele pode desenvolver resistência. Também devemos considerar que é um medicamento extremamente recente e com diversos estudos em andamento, sendo necessário a avaliação de um maior número de pacientes expostos ao fármaco por um maior período.

**REFERÊNCIAS:**

BALLARD, P. et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. **Clinical Cancer Research**, v. 22, n. 20, p. 5130–5140, 2016.

GAO, X.; LE, X.; COSTA, D. B. The safety and efficacy of osimertinib for the treatment of EGFR T790M mutation positive non-small-cell lung cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 16, n. 4, p. 383–390, 2016.

LAMB, Y. N.; SCOTT, L. J. Osimertinib: A Review in T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. **Targeted Oncology**, v. 12, n. 4, p. 555–562, 2017.

MOK, T. S. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. **The New England journal of medicine**, v. 376, n. 7, p. 629–640, 2017.

OXNARD, G. R. et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 28, p. 3375–3382, 2016.

REICHEGGER, H. et al. Rapid intracranial response to osimertinib in a patient with epidermal growth factor receptor T790M-positive adenocarcinoma of the lung. **Oncology Research and Treatment**, v. 39, n. 7–8, p. 461–463, 2016.

RICCIUTI, B. et al. Osimertinib (AZD9291) and CNS Response in Two Radiotherapy-Naïve Patients with EGFR-Mutant and T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. **Clinical Drug Investigation**, v. 36, n. 8, p. 683–686, 2016.

SOUZA, M. C. DE; CRUZ, O. G.; VASCONCELOS, A. G. G. Fatores associados à sobrevida doença- específica em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 5, p. 317–325, 2016.