

Quimioterapia Adjuvante no Câncer de Pulmão Não de Pequenas Células Completamente Ressecado

Adjuvant Chemotherapy in Totally Resectable Non-Small Cell Lung Cancer

Niara Bichara Oliveira*
José Luiz Miranda Guimarães**

Resumo

A neoplasia de pulmão representa hoje a principal causa de mortalidade relacionada a câncer. O carcinoma brônquico não de pequenas células (CBNPC) é o subtipo histológico mais comum. Apesar do tratamento cirúrgico ótimo, mesmo os pacientes portadores de CBNPC em estádios iniciais, apresentam pobre prognóstico a longo prazo. Com o objetivo de melhorar a sobrevida global dos pacientes com CBNPC, a quimioterapia adjuvante tem evoluído com o passar do tempo. Atualmente, com a publicação de diversos estudos clínicos utilizando esquemas de quimioterapia baseados em platinados, reconhece-se o papel fundamental do tratamento quimioterápico adjuvante na melhora do prognóstico dos pacientes com CBNPC completamente ressecados.

Palavras-chave

Câncer de pulmão, adjuvância, câncer não de pequenas células.

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality. Non-small cell lung cancer (NSCLC) represents 85% of cases of lung cancer, and patients have a poor 5-year survival rate. Patients with stage IB, II or IIIA are at substantial risk for recurrence and death even after complete surgical resection. In an effort to improve survival for patients with resectable NSCLC, chemotherapy has been explored in the adjuvant setting. The development of active platinum-based combinations and the completion of large clinical trials assessing the activity of adjuvant chemotherapy for resected NSCLC has led to a recognition of the role of adjuvant therapy in improving the outcome in these patients.

Key words

Lung cancer, adjuvant therapy, non small cell lung cancer.

A neoplasia de pulmão representa hoje a principal causa de mortalidade relacionada a câncer em todo o mundo (1). O subtipo histológico mais comum é o carcinoma brônquico não de pequenas células (CBNPC), que corresponde a aproximadamente 80-85% dos casos. Apesar do desenvolvimento do tratamento multimodal nos últimos anos, a sobrevida dos pacientes com CBNPC é pobre e varia entre 15-16% em cinco anos.

A cirurgia permanece a principal modalidade de tratamento com intuito curativo nos pacientes portadores de CBNPC em estádios clínicos iniciais. No entanto, somente 20-30% dos

pacientes são candidatos ao tratamento cirúrgico com potencial curativo no momento do diagnóstico. Mesmo submetidos à ressecção cirúrgica ótima, cerca de 40% dos pacientes com CBNPC estadios I, 60% dos pacientes com estadios II e mais de 75% dos pacientes com estadios III vão morrer em decorrência da neoplasia em cinco anos (2) (Tabela 1). A maioria desses pacientes vai apresentar recidivas à distância, sugerindo que a presença de doença micrometastática oculta seja o principal fator responsável pela limitada sobrevida nesse grupo de pacientes.

Com o intuito de melhorar o prognóstico dos pacientes portadores de CBNPC, o uso da quimioterapia tem sido explorado no contexto adjuvante. O objetivo do presente artigo é revisar, de forma clara e concisa, os principais estudos randomizados que definiram o papel da quimioterapia adjuvante no tratamento do CBNPC em estádios iniciais completamente ressecados.

* Residente do PRM de Cancerologia Clínica do Hospital Santa Rita do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – RS – Brasil.

** Preceptor Titular de Cancerologia Clínica do Hospital Santa Rita do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – RS – Brasil. Ambulatório de Oncologia Torácica do Hospital Santa Rita de Porto Alegre – RS – Brasil.

Tabela 1
Sobrevida estimada após ressecção cirúrgica isolada em pacientes com CBNPC

Estadiamento	Sobrevida 5 anos	Recorrências		
		Locais	Distância	
IA – T1	NO	67%	10%	15%
IB – T2	NO	57%	10%	30%
IIA – T1	N1	55%		
IIB – T2	N1	39%	12%	40%
	T3	38%		
IIIA – T3	N1	25%	15%	60%
	T1-3	N2	23%	

CONTEXTO HISTÓRICO

Ensaio clínico randomizado conduzido nas décadas de 60 e 70 falharam em demonstrar qualquer benefício consistente no uso da quimioterapia adjuvante. Em geral, esses estudos apresentaram falhas metodológicas, incluíram populações extremamente heterogêneas e/ou utilizaram drogas inativas (p. ex. agentes alquilantes). Na década de 80, alguns pequenos estudos clínicos passaram a utilizar esquemas baseados em platinados. No entanto, por razões semelhantes aos estudos prévios, a maioria não demonstrou ganho de sobrevida com o uso de quimioterapia adjuvante.

Em virtude dos diversos resultados inconclusivos, em 1995 foi publicada a primeira meta-análise avaliando o papel da quimioterapia no tratamento do CBNPC (3). Foram incluídos nessa análise, com bases em dados individuais, 9387 pacientes com CBNPC completamente ressecados de 52 ensaios clínicos randomizados publicados entre Janeiro de 1965 e Dezembro de 1991. O uso da quimioterapia adjuvante vs observação após o tratamento cirúrgico foi avaliado em 14 desses estudos. Os resultados dessa meta-análise foram extremamente interessantes:

a) Nos estudos que avaliaram regimes de quimioterapia adjuvante contendo agentes alquilantes, o risco de morte foi 15% maior no grupo randomizado para o tratamento quimioterápico ($p = 0,005$).

b) Ao contrário, nos estudos que avaliaram regimes de quimioterapia contendo esquemas baseados em platina, o tratamento adjuvante foi associado a 13% de redução no risco de morte, o que se traduziu em 5% de benefício absoluto em termos de sobrevida global em cinco anos (HR 0,87 $p = 0,08$).

A partir desses resultados animadores, diversos estudos clínicos foram iniciados na década de 90 procurando confirmar a hipótese de ganho de sobrevida com uso de quimioterapia adjuvante com regimes contendo platina no tratamento do CBNPC completamente ressecado (4, 5, 6, 7).

PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

IALT

É um dos maiores estudos clínicos realizados até o momento. Pacientes com CBNPC completamente ressecados estadios patológicos I a III foram randomizados para observação ou 3 a 4 ciclos de quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina associada a um alcalóide da vinca ou etoposide. Tanto a escolha do esquema de quimioterapia quanto a indicação de radioterapia pós-operatória ficaram a critério de cada centro (8).

Dos 1867 pacientes randomizados 36,5% eram estadio patológico I, 24,2%, estadio II e 39,3%, estadio III. A média de idade foi 59 anos, 20% eram mulheres, 40% eram adenocarcinomas e 35% tinham sido submetidos à pneumectomia

prévia. Nos 932 pacientes que foram incluídos no grupo da quimioterapia adjuvante, a droga utilizada associada à cisplatina foi etoposide em 56,5% dos casos, vinorelbine em 26,8%, além de vinblastina e vindesina em menos de 10% dos casos cada uma. A dose de cisplatina foi extremamente variável, no entanto, 74% dos pacientes receberam, pelo menos, 240mg/m². Os esquemas de quimioterapia, em geral, foram bem tolerados. Toxicidade grau 3-4 ocorreu em 23% dos pacientes e houve sete mortes (0,8%) em decorrência do tratamento.

Após um seguimento médio de 56 meses, observou-se que os pacientes randomizados para o grupo tratado apresentaram maior sobrevida livre de doença (39,4% vs 34,3% em cinco anos, HR 0,83, $p < 0,003$) e maior sobrevida global (44,5% vs 40,4% em cinco anos, HR 0,86, $p < 0,03$).

JBR.10

Nesse estudo clínico foram randomizados pacientes com CBNPC completamente ressecados estadios IB e II (excluindo-se pacientes pT3N0) para observação ou quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbine por 4 ciclos (9).

Foram incluídos 482 pacientes, 45% estadio patológico IB e 55%, estadio II. A média de idade em ambos os grupos foi de 61 anos, 65% eram mulheres e 53% eram adenocarcinomas. Dos 242 pacientes randomizados para o grupo da quimioterapia adjuvante, apenas 48% completaram os quatro ciclos de tratamento. Recusa dos pacientes (29%) e toxicidade (13%) foram as causas mais comuns de interrupção do tratamento. A toxicidade hematológica foi a mais comum no grupo que recebeu quimioterapia. Neutropenia grau 3-4 ocorreu em 73% dos pacientes e neutropenia febril em 7%. As toxicidades não-hematológicas grau 3-4 mais frequentes foram fadiga (15%), anorexia (10%) e vômitos (10%).

Com um seguimento médio de 5,1 anos, a sobrevida global foi significativamente maior no grupo que recebeu quimioterapia adjuvante (69% vs 54% em cinco anos, HR 0,69, $p = 0,03$) assim como a sobrevida livre de recorrência (61% vs 49% em cinco anos, $p = 0,08$). O benefício em termos de sobrevida global foi maior naqueles pacientes estadio II (20%) quando comparados aos pacientes estadio IB (7%). Em uma análise de subgrupo, não houve diferença estatisticamente significativa em sobrevida global para o grupo de pacientes IB tratados com quimioterapia adjuvante em relação ao grupo controle.

CALGB 9633

É o único grande estudo de quimioterapia adjuvante em CBNPC utilizando carboplatina ao invés de cisplatina como base do tratamento. Os dados preliminares foram publicados em forma de *abstract* no congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) em 2004 (10) e foram atualizados nesse mesmo evento em 2006 (11).

Foram randomizados 344 pacientes com CBNPC completamente ressecados estadio patológico IB para observação ou quimioterapia adjuvante com carboplatina e paclitaxel. A média de idade foi 61 anos e 36% eram mulheres. A quimioterapia foi bem tolerada e não houve mortes relacionadas ao tratamento. Neutropenia grau 3-4 ocorreu em 36% dos pacientes.

Após um seguimento médio de 34 meses (10), o uso da quimioterapia adjuvante foi associado a 38% de redução no risco de morte (HR 0,62 IC 95% 0,41-0,95) e a 12% de ganho absoluto em termos de sobrevida global em quatro anos (71% vs 59%). Conforme planejado, o estudo foi encerrado após essa análise interina que demonstrou benefício significativo para o grupo tratado.

No entanto, após follow up de 54 meses (11), o benefício em sobrevida global perdeu significância estatística (HR 0,80 IC

95% 0,60-1,07), apesar de a sobrevida média ter se mantido maior no grupo do tratamento adjuvante (95 meses vs 78 meses). Talvez o pequeno número de pacientes e o encerramento prematuro do estudo tenham contribuído para esse desfecho.

ANITA

Estudo clínico que incluiu pacientes com CBNPC completamente ressecados estadios patológicos IB a IIIA randomizados para observação ou quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbine por 4 ciclos (12).

Dos 799 pacientes incluídos no estudo, 39% eram estadio patológico IIIA, 24%, estadio II e 36%, estadio IB (pT2N0). A média de idade foi 59 anos, 13-14% eram mulheres e 58-59% eram pacientes com carcinoma de células escamosas. Do grupo randomizado para o tratamento adjuvante, 50% dos pacientes receberam os quatro ciclos de quimioterapia planejados. A dose cumulativa de cisplatina foi de aproximadamente 300mg/m² nesses pacientes. A toxicidade hematológica mais freqüente foi neutropenia (grau 3-4 em 85% dos pacientes), anemia (grau 3-4 14%) e neutropenia febril (9%). Entre os efeitos adversos não-hematológicos grau 3-4, os mais comuns foram náuseas e vômitos (27%), astenia (28%) e anorexia (15%). Ocorreram sete mortes (2%) relacionadas ao tratamento nas primeiras 20 semanas após a randomização.

Com um seguimento médio de 76 meses, a sobrevida média dos pacientes no grupo da quimioterapia foi significativamente maior (65,7 meses vs 43,7 meses – p = 0,017). O benefício absoluto em termos de sobrevida global foi de 8,6% em 5 anos e 8,4% em 7 anos. A sobrevida livre de doença também foi significativamente maior no grupo tratado (36,3 meses vs 20,7 meses para o grupo observação – p = 0,002). Considerando-se apenas os pacientes estadio IB, a sobrevida global em 5 anos foi de 62% no grupo da quimioterapia adjuvante e 64% no grupo controle (HR 1,10 IC 95% 0,76-1,57), o que sugere que o benefício alcançado pelo tratamento quimioterápico seja mais proeminente nos pacientes com doença estadios II e IIIA.

CONCLUSÕES

Diversos ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina combinada com drogas de segunda geração pode aumentar significativamente a sobrevida global dos pacientes com CBNPC completamente ressecados (tabela 2). Essa vantagem em termos de sobrevida parece ser mais pronunciada nos pacientes com estadio II e IIIA, no entanto, pacientes com doença IB também parecem ter benefício.

Tabela 2
Benefício da quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina no tratamento do CBNPC

Estudo	n	Estadiamento	Regime	↑SBV G 5a	p
IALT	1867	IB-III A	DDP/alcalóides vinca ou DDP/etoposide	4,1%	< 0,03
JBR.10	482	IB-II (exceto T3N0)	DDP/vinorelbine	15%	= 0,03
CALGB 9633	344	IB	Carboplatina/ Paclitaxel	-	ns
ANITA	799	IB-III A	DDP/vinorelbine	8,6%	= 0,017

DDP: cisplatina
SBVG: sobrevida global
ns: não significativo

RECOMENDAÇÕES

- Para pacientes com CBNPC estadio II e IIIA aptos ao tratamento quimioterápico adjuvante, recomenda-se a utilização de quimioterapia com esquemas combinados baseados em cisplatina (Nível de Evidência 1 ; Grau de Recomendação A).
 - Opção aceitável é a combinação de cisplatina e vinorelbine utilizada nos estudos JBR.10 e ANITA.
 - O papel de combinações utilizando carboplatina permanece indefinido.
- Para pacientes com CBNPC estadio IB aptos ao tratamento quimioterápico adjuvante, recomenda-se a utilização de quimioterapia aos moldes do tratamento dos estadios II e IIIA, embora apenas observação seja uma alternativa razoável (Nível de Evidência 2 ; Grau de Recomendação B).
 - A evidência que suporta o uso de quimioterapia adjuvante nesse contexto é muito controversa.
- Para pacientes com CBNPC estadio IA recomenda-se não utilizar nenhum tratamento quimioterápico adjuvante (Nível de Evidência 1 ; Grau de Recomendação B).
 - O prognóstico desse grupo de pacientes é extremamente favorável após a ressecção cirúrgica isolada. Até o momento não há dados que indiquem benefício da quimioterapia adjuvante para esses casos.

REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Mountain CF: Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1711-1717.
3. Non Small-cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A Meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909.
4. Pisters KMW, Le Chevalier T: Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (14) :3270-3278.
5. Dômont J, Soria JC, Le Chevalier T: Adjuvant chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2005; 32 (3) :279-283.
6. Visbal A, Leighl N, Feld R, et al.: Adjuvant chemotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 128:2933-2943.
7. Spira A, Ettinger D.: Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:379-392.
8. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-360.
9. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-2597.
10. Strauss G, Herndon J, Maddaus M, et al: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22:621s (suppl; abstr 7019).
11. Strauss G, Herndon J, Maddaus M, et al: Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006; 24:365s.
12. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association – ANITA): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:719-727.