

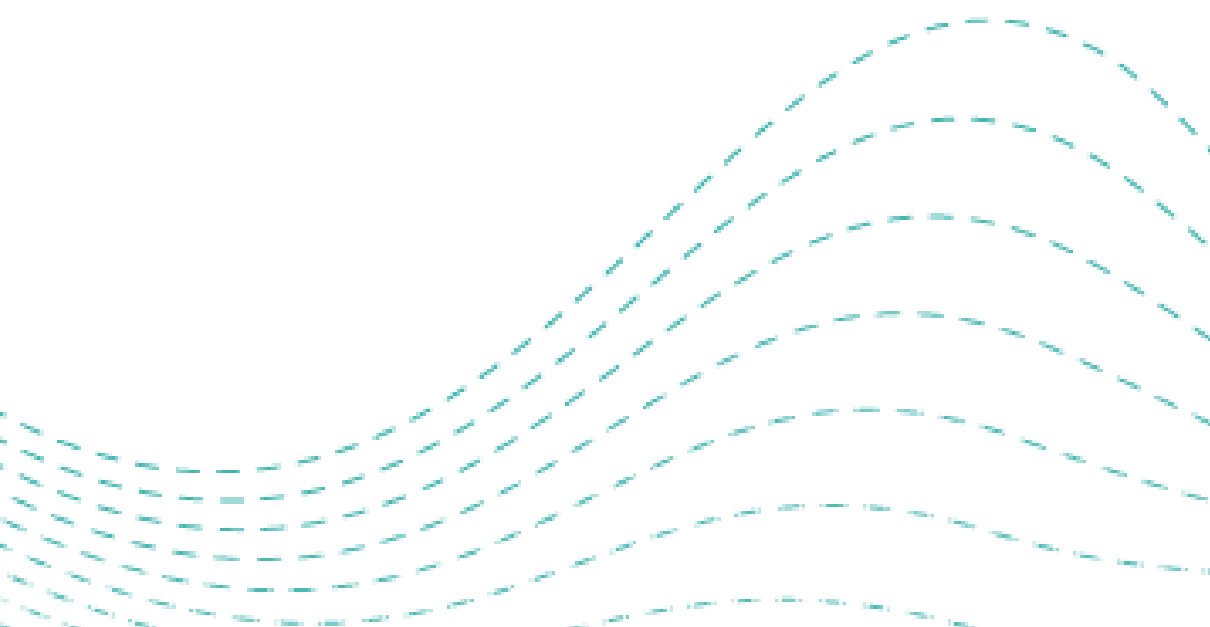


CAPÍTULO 1

Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small-cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ. 1995;311(7010):899-909.

por **Carlos Henrique A. Teixeira**

*Oncologista clínico; coordenador da Oncologia Torácica do Hospital Alemão
Oswaldo Cruz, em São Paulo*



ABSTRACT

OBJECTIVE

To evaluate the effect of cytotoxic chemotherapy on survival in patients with non-small cell lung cancer.

DESIGN

Meta-analysis using updated data on individual patients from all available randomised trials, both published and unpublished.

SUBJECTS

9,387 patients (7,151 deaths) from 52 randomised clinical trials.

MAIN OUTCOME MEASURE

Survival.

RESULTS

The results for modern regimens containing cisplatin favoured chemotherapy in all comparisons and reached conventional levels of significance when used with radical radiotherapy and with supportive care. Trials comparing surgery with surgery plus chemotherapy gave a hazard ratio of 0.87 (13% reduction in the risk of death, equivalent to an absolute benefit of 5% at five years). Trials comparing radical radiotherapy with radical radiotherapy plus chemotherapy gave a hazard ratio of 0.87 (13% reduction in the risk of death; absolute benefit of 4% at two years), and trials comparing supportive care with supportive care plus chemotherapy 0.73 (27% reduction in the risk of death; 10% improvement in survival at one year). The essential drugs needed to achieve these effects were not identified. No difference in the size of effect was seen in any subgroup of patients. In all but the radical radiotherapy setting, older trials using long term alkylating agents tended to show a detrimental effect of chemotherapy. This effect reached conventional significance in the adjuvant surgical comparison.

CONCLUSIONS

At the outset of this meta-analysis there was considerable pessimism about the role of chemotherapy in non-small cell lung cancer. These results offer hope of progress and suggest that chemotherapy may have a role in treating this disease.

ANÁLISE DO ESTUDO

O real impacto da quimioterapia na sobrevivência dos pacientes com câncer de pulmão era controverso até meados da década de 1990, apesar de o uso de quimioterapia paliativa ser descrito desde os anos de 1970, utilizando basicamente regimes contendo ciclofosfamida e doxorrubicina. Vários estudos realizados até então consistiam em ensaios pequenos ou inconclusivos e com resultados divergentes. Ao longo dos anos, novos agentes quimioterápicos foram incorporados (como a cisplatina), o que trazia ainda mais heterogeneidade e dificuldade na interpretação dos dados. Foi talvez esta metanálise o primeiro estudo a ratificar o uso da quimioterapia nos diferentes cenários de câncer de pulmão: doença inicial, localmente avançada e metastático¹.

Após um longo trabalho de catalogar e coletar dados publicados e não publicados de 9.387 pacientes, incluídos em 52 ensaios randomizados, desde 1965 até 1991, o Grupo Colaborativo em Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células divulgou os dados preliminares (analisados por intenção de tratar) em um encontro em 1993. O resultado foi posteriormente publicado em 1995¹.

Foram realizadas múltiplas análises individuais sobre o acréscimo da quimioterapia em diversos cenários: quimioterapia e cirurgia *versus* cirurgia isolada; cirurgia mais radioterapia *versus* cirurgia mais radioterapia mais quimioterapia na doença inicial; quimioterapia e radioterapia *versus* radioterapia isolada na doença localmente avançada; e quimioterapia *versus* melhores cuidados de suporte na doença avançada. Estudos de neoadjuvância não foram incluídos nesta análise, pois foram considerados ainda muito preliminares¹.

Quatro subgrupos de quimioterapia foram criados: (1) regimes contendo cisplatina; (2) regimes contendo agentes alquilantes por mais de um ano; (3) regimes contendo etoposídeo ou alcaloides da vInca sem associação com cisplatina; e (4) outros regimes. O uso da quimioterapia reduziu o risco de morte em 27%, com aumento absoluto em um ano de 10% (26% *versus* 16%) nos pacientes com doença avançada que usaram regimes baseados em cisplatina. Dados positivos também foram observados nos estádios mais precoces utilizando regimes baseados em cisplatina. Houve, entretanto, um efeito negativo para os regimes longos com agentes alquilantes. A tabela a seguir mostra os resultados na doença avançada¹.

Tabela 1. Principais resultados da metanálise do uso de quimioterapia no câncer de pulmão de não pequenas células na doença avançada¹

Drogas utilizadas	Braço controle – Melhor suporte clínico			
	HR (IC de 95%)	Valor de p	Benefício absoluto (%)	
			Em 1 ano (15%)	Mediana (4 meses)
Alquilantes (uso prolongado)	1,26 (0,96-1,66)	0,095	-6	-1 mês
Alcaloide da vInca ou etoposídeo	0,87 (0,64-1,20)	0,40	4	½ de mês
Outras drogas	NA	NA	NA	NA
Regimes baseados em cisplatina	0,73 (0,63-0,85)	<0,0001	10	1½ de mês

HR = hazard ratio (razão de risco); IC = intervalo de confiança; NA = não aplicável

CONCLUSÃO

Esta metanálise respaldou, com maior nível de evidência, o uso de quimioterapia sistêmica no câncer de pulmão, destacando uma evidência maior do impacto central da cisplatina nesses pacientes.

MENSAGEM FINAL

Após décadas de dúvidas, a metanálise do *BMJ*, de 1995, consagrou o papel da quimioterapia no câncer de pulmão de não pequenas células. Naquela época, não foi possível identificar qual droga ou regime seria mais indicado. No entanto, o subgrupo de estudos que incluiu pacientes que usaram cisplatina alcançou os melhores resultados. Desde então, regimes baseados em platina ocupam papel central no tratamento do câncer de pulmão.

REFERÊNCIA

1. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small-cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311(7010):899-909.