

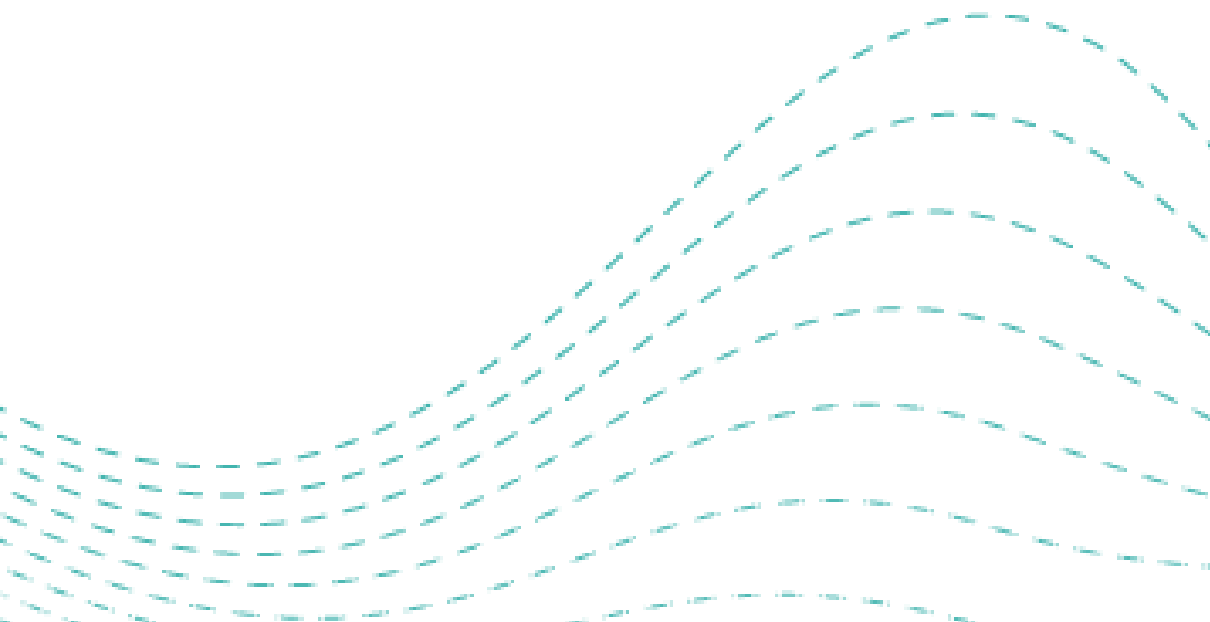


CAPÍTULO 21

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E *et al.* Meta-analysis of concomitant *versus* sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(13):2181-90.

por **Luiz Henrique de Lima Araujo**

Pesquisador do Instituto Nacional de Câncer (Inca), do Ministério da Saúde; diretor regional da DASA Oncologia – Rio de Janeiro; head de Oncologia da DASA Genômica



ABSTRACT

OBJECTIVE

The previous individual patient data meta-analyses of chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) showed that adding sequential or concomitant chemotherapy to radiotherapy improved survival. The NSCLC Collaborative Group performed a meta-analysis of randomized trials directly comparing concomitant versus sequential radiochemotherapy.

METHODS

Systematic searches for trials were undertaken, followed by central collection, checking, and reanalysis of updated individual patient data. Results from trials were combined using the stratified log-rank test to calculate pooled hazard ratios (HRs). The primary outcome was overall survival; secondary outcomes were progression-free survival, cumulative incidences of locoregional and distant progression, and acute toxicity.

RESULTS

Of seven eligible trials, data from six trials were received (1,205 patients, 92% of all randomly assigned patients). Median follow-up was six years. There was a significant benefit of concomitant radiochemotherapy on overall survival (HR=0.84; 95% CI; 0.74-0.95; $p=0.004$), with an absolute benefit of 5.7% (18.1%-23.8%) at three years and 4.5% at five years. For progression-free survival, the HR was 0.90 (95% CI; 0.79-1.01; $p=0.07$). Concomitant treatment decreased locoregional progression (HR=0.77; 95% CI; 0.62-0.95; $p=0.01$); its effect was not different from that of sequential treatment on distant progression (HR=1.04; 95% CI; 0.86-1.25; $p=0.69$). Concomitant radiochemotherapy increased acute esophageal toxicity (grade 3-4) from 4% to 18% with a relative risk of 4.9 (95% CI; 3.1-7.8; $p<0.001$). There was no significant difference regarding acute pulmonary toxicity.

CONCLUSIONS

Concomitant radiochemotherapy, as compared with sequential radiochemotherapy, improved survival of patients with locally advanced NSCLC, primarily because of a better locoregional control, but at the cost of manageable increased acute esophageal toxicity.

ANÁLISE DO ESTUDO

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa mais de 80% dos tumores de pulmão. Aproximadamente, 35% dos pacientes se apresentam ao diagnóstico com doença localmente avançada, sem indicação de tratamento cirúrgico. Nesses casos, o tratamento padrão durante a década de 1990 consistia em quimioterapia e radioterapia, realizadas de forma sequencial. Posteriormente, vários estudos começaram a sugerir uma possível superioridade de quimiorradioterapia concomitante. Nesse contexto, Aupérin *et al* realizaram uma metanálise, publicada no *Journal of Clinical Oncology* em 2010, no intuito de comparar essas duas modalidades terapêuticas¹.

Essa metanálise coletou dados individuais de pacientes incluídos em seis estudos randomizados, com seguimento mediano de seis anos, que avaliaram sobrevida global (SG) como desfecho primário e sobrevida livre de progressão (SLP), SLP locorregional, SLP à distância e toxicidade aguda como desfechos secundários. Tal metanálise concluiu que, no que diz respeito à SG, a quimiorradioterapia concomitante se mostrou superior à quimiorradioterapia sequencial, com HR de 0,84 e aumento absoluto de SG de 5,7% em três anos e de 4,5% em cinco anos. Quanto aos desfechos secundários, o tratamento concomitante não resultou em diferenças em relação ao sequencial quanto à ocorrência de progressão à distância, porém promoveu menor recorrência locorregional (HR=0,77) e maior SLP (HR=0,90)¹.

A melhora da sobrevida com o tratamento concomitante foi primariamente atribuída à redução de falhas locorregionais, não havendo diferença significativa nas taxas de falha à distância entre os dois braços. Da mesma forma, observou-se que as características dos pacientes e o tipo de quimioterapia utilizada não mostraram associação significativa com o efeito da radioterapia e da quimioterapia concomitantes¹.

A toxicidade esofágica, avaliada como um dos principais efeitos adversos do tratamento, foi superior no grupo que recebeu tratamento concomitante, com aumento de 4% para 18% nos graus 3 e 4, porém essa toxicidade foi considerada manejável. Não houve diferença quanto à toxicidade pulmonar aguda. Algumas limitações desse trabalho incluem a falta de dados sobre toxicidade pulmonar e esofágica tardia, a heterogeneidade dos estudos e a falta de informações detalhadas sobre certas características dos pacientes ou regimes de tratamento em alguns ensaios¹.

É importante abordar a heterogeneidade entre os ensaios clínicos, padronizando protocolos e medidas de desfecho para aprimorar a comparabilidade dos resultados. Além disso, a inclusão de dados e abordagens de tratamentos mais

recentes em metanálises garante que os resultados reflitam a prática clínica atual e os avanços no tratamento do câncer de pulmão. A exploração de abordagens de tratamento personalizadas, como tratamentos combinados sob medida com base em características individuais do tumor e em perfis de toxicidade pode otimizar os desfechos e minimizar os efeitos adversos.

A integração de imagens funcionais e radioterapia guiada por imagem em estratégias de tratamento aumenta a precisão e a eficácia no direcionamento dos tumores, ao mesmo tempo em que preserva os tecidos saudáveis. Ao abordar essas limitações e incorporar essas estratégias nos esforços de pesquisa, os clínicos e pesquisadores podem continuar avançando no campo do tratamento do câncer de pulmão e, em última análise, melhorar os desfechos para pacientes com CPNPC localmente avançado. Ademais, a introdução da terapia de consolidação trouxe ganhos adicionais para pacientes com doença localmente avançada e irressacável.

No estudo PACIFIC², o tratamento concomitante de quimiorradioterapia foi critério de elegibilidade, sendo demonstrado ganho de sobrevida com a adição de durvalumabe de consolidação – uma imunoterapia anti-PD-L1, após o término da quimiorradioterapia. Já no estudo LAURA³, a administração de osimertinibe após a quimiorradioterapia trouxe aumento de SLP entre pacientes com CPNPC com mutações ativadoras clássicas de EGFR. Nesse estudo, o tratamento sequencial foi aceito como critério de inclusão.

Embora esse estudo tenha sido relevante como mudança de prática clínica, faz-se imperativo ressaltar a importância de considerar os fatores individuais do paciente e o julgamento clínico de cada caso. Quando há um atraso para começar o tratamento concomitante devido à falta de vagas para a radioterapia ou outras questões burocráticas, é crucial ponderar entre iniciar o tratamento de forma sequencial ou aguardar pelo tratamento concomitante. Alguns pontos a serem considerados incluem a avaliação do estado de saúde geral do paciente, o estágio da doença e os sintomas apresentados. Nesse cenário, caso o paciente seja portador de doença agressiva e esteja em boas condições clínicas, pode ser preferível aguardar pelo tratamento concomitante para maximizar os benefícios potenciais da terapia combinada, levando-se em consideração também as características do tumor, como tamanho, localização e agressividade.

Tumores que crescem rapidamente ou apresentam alto risco de progressão podem se beneficiar mais da iniciação oportuna da terapia concomitante. É crucial também avaliar os riscos associados ao atraso do tratamento, como progressão da doença, piora dos sintomas ou diminuição da eficácia, e balanceá-los com os benefícios da terapia concomitante. Durante o período de espera, é importante explorar outras alternativas, como iniciar o tratamento com quimioterapia de indução e realizar a transição para a terapia concomitante quando a radioterapia estiver disponível⁴.

A comunicação aberta com o paciente é fundamental, discutindo os motivos do atraso, as implicações potenciais e as opções de tratamento. Além disso, consultar uma equipe multidisciplinar, incluindo oncologistas, radio-oncologistas e outros especialistas, pode ajudar a determinar o curso de ação mais apropriado com base nas circunstâncias individuais de cada paciente. Em última análise, a decisão de iniciar o tratamento sequencialmente ou aguardar pela terapia concomitante deve ser individualizada e baseada em uma avaliação completa do estado clínico do paciente, das características do tumor, de riscos potenciais e de opções de tratamento disponíveis.

MENSAGEM FINAL

Esta metanálise estabeleceu a quimiorradioterapia como tratamento de escolha para pacientes com CPNPC com doença localmente avançada. Este estudo estabeleceu que a abordagem de radioterapia e quimioterapia concomitantes trouxe melhores taxas de SG em comparação com o tratamento sequencial, assim como menor recorrência locorregional e maior SLP.

AGRADECIMENTOS DO AUTOR DESTE CAPÍTULO A:

Lethicia David Prado

Médica oncologista e fellow de Oncologia Torácica da DASA Oncologia

Ana Verena Silvany Sampaio de Miranda

Médica radio-oncologista de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Câncer (Inca), do Ministério da Saúde; do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj); e da Oncoclínicas

REFERÊNCIAS

1. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E *et al.* Meta-analysis of concomitant *versus* sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181-90.
2. Antonia SJ, Augusto Villegas A, Daniel D *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29.
3. Pelosci A. Osimertinib after CRT yields PFS benefit in EGFR-mutated NSCLC. *Cancer Network*; 21 fev 2024. [Internet] Acesso em: 7 set 2024. Disponível em: <www.cancernetwork.com/view/osimertinib-after-crt-yields-pfs-benefit-in-egfr-mutated-nsclc>.
4. Vokes EE, Herndon JE II, Kelley MJ *et al.* Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1698-704.