

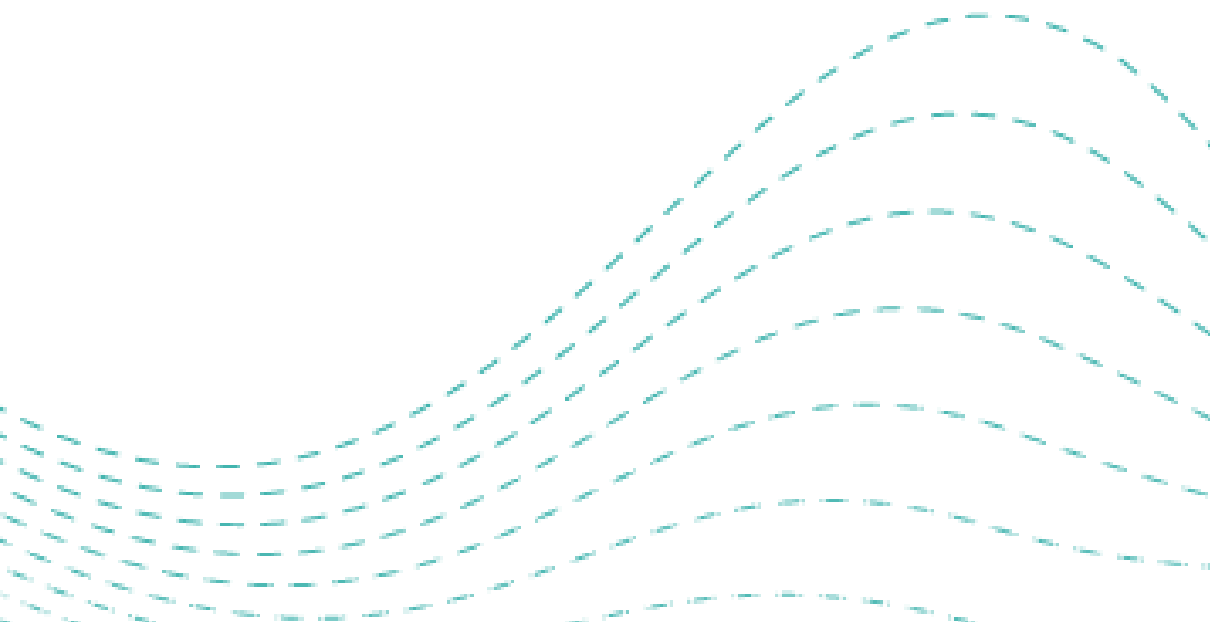


CAPÍTULO 23

Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al*; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9.

por **Tatiane Montella**

Oncologista torácica do Grupo Oncoclínicas e da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj); coordenadora de Oncologia Clínica da Casa de Saúde São José, do Rio de Janeiro; colíder de Tumores Torácicos do Grupo Oncoclínicas



ABSTRACT

PURPOSE

Several recent trials have shown a significant overall survival (OS) benefit from postoperative cisplatin-based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The aim of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation was to identify treatment options associated with a higher benefit or groups of patients who particularly benefit from postoperative chemotherapy.

PATIENTS AND METHODS

Individual patient data were collected and pooled from the five largest trials (4,584 patients) of cisplatin-based chemotherapy in completely resected patients that were conducted after the 1995 NSCLC meta-analysis. The interactions between patient subgroups or treatment types and chemotherapy effect on OS were analyzed using hazard ratios (HRs) and log-rank tests stratified by trial.

RESULTS

With a median follow-up time of 5.2 years, the overall HR of death was 0.89 (95% CI; 0.82-0.96; $p=0.005$), corresponding to a 5-year absolute benefit of 5.4% from chemotherapy. There was no heterogeneity of chemotherapy effect among trials. The benefit varied with stage (test for trend, $p=0.04$; HR for stage IA = 1.40; 95% CI; 0.95-2.06; HR for stage IB = 0.93; 95% CI; 0.78-1.10; HR for stage II = 0.83; 95% CI; 0.73-0.95; and HR for stage III = 0.83; 95% CI; 0.72-0.94). The effect of chemotherapy did not vary significantly (test for interaction, $p=0.11$) with the associated drugs, including vinorelbine (HR=0.80; 95% CI; 0.70-0.91), etoposide or vinca alkaloid (HR=0.92; 95% CI; 0.80-1.07), or other (HR=0.97; 95% CI; 0.84-1.13). Chemotherapy effect was higher in patients with better performance status. There was no interaction between chemotherapy effect and sex, age, histology, type of surgery, planned radiotherapy, or planned total dose of cisplatin.

CONCLUSIONS

Postoperative cisplatin-based chemotherapy significantly improves survival in patients with NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

A cirurgia foi por muito tempo o único tratamento recomendado para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) em estágio inicial. Entretanto, as altas taxas de recorrência à distância após a ressecção isolada motivaram estudos com quimioterapia no cenário pós-operatório. Após uma metanálise em 1995 sugerir que a quimioterapia adjuvante à base de cisplatina poderia trazer benefício em sobrevida global (SG)¹, inúmeros estudos randomizados realizados no final da década de 1990 avaliaram o papel da quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina comparada à cirurgia isolada.

A primeira grande evidência de benefício com o uso de quimioterapia adjuvante no CPNPC veio do International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT), estudo randomizado que demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG com quimioterapia adjuvante à base de cisplatina em CPNPC em estágios I a III ressecados, com um benefício absoluto de sobrevida de 4,1% em cinco anos². O estudo JBR10 randomizou 482 pacientes com CPNPC ressecado estágio IB ou II para quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina ou controle e demonstrou uma melhora de 15% na sobrevida em cinco anos³. Por fim, o estudo ANITA também mostrou um benefício de 6% em cinco anos com cisplatina e vinorelbina adjuvantes entre os estágios IB e III⁴.

Nesse contexto, a metanálise LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) analisou os principais estudos de quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina com o objetivo de identificar opções de tratamento associadas a maior benefício ou grupos específicos de pacientes com maior benefício com tratamento adjuvante⁵.

Para esta análise, foram incluídos estudos randomizados com mais de 300 pacientes com CPNPC ressecado, comparando quimioterapia baseada em cisplatina no pós-operatório com cirurgia isolada ou quimioterapia à base de cisplatina + radioterapia pós-operatória (sequencial) comparada com radioterapia isolada. Apenas estudos conduzidos após a metanálise de 1995 foram incluídos. Estudos que avaliassem quimioterapia pré-operatória, quimioterapia com outros esquemas que não à base de cisplatina, ou quimiorradioterapia concomitante foram excluídos⁵.

O objetivo primário desta metanálise foi SG. Os objetivos secundários foram sobrevida livre de doença (SLD), mortes relacionadas ou não a câncer de pulmão, adesão ao tratamento e toxicidade. As interações entre subgrupos de pacientes ou tipos de tratamento e o efeito da quimioterapia na SG foram analisadas usando taxas de risco (HR) e testes *log-rank* estratificados por estudo. Cinco estudos, com um total de 4.584 pacientes, foram incluídos. A mediana

de seguimento foi de 5,2 anos (variação por estudo de 4,7 a 5,9 anos). A radioterapia pós-operatória foi realizada após a quimioterapia em 31% dos pacientes (4% de pacientes com pN0, 39% com pN1 e 74% em pacientes com pN2)⁵.

O estudo LACE evidenciou um ganho estatisticamente significativo de SG para o tratamento com quimioterapia adjuvante (HR=0,89; IC de 95%; 0,82-0,96; p=0,005), com uma redução de risco de morte de 11% e benefício absoluto de 3,9% e 5,4% em três e cinco anos, respectivamente. A heterogeneidade entre os estudos não foi significativa. O efeito na SLD também favoreceu a quimioterapia adjuvante, com benefício absoluto de 5,8% em três e cinco anos (HR=0,84; IC de 95%; 0,78-0,91; p< 0,001)⁵.

Em relação à adesão ao tratamento, 59% dos pacientes receberam pelo menos 240mg/m² de cisplatina. Entretanto, 9% dos pacientes no braço de quimioterapia não receberam nenhum tipo de tratamento, 43% deles por recusa do paciente. De acordo com o regime de quimioterapia, três ou quatro ciclos de tratamento foram planejados. As principais causas para não completar o regime planejado foram: recusa (35%), toxicidade (34%) e morte ou progressão (9%). O tempo médio de início de quimioterapia após a cirurgia foi de 39 dias (superior a 60 dias em 7% dos pacientes)⁵.

Dos estudos incluídos, quatro avaliaram toxicidade graus 3 e 4 e o estudo IALT foi o único que reportou apenas toxicidade grau 4. Toxicidade graus 3 e 4 esteve presente em 66% dos pacientes de quatro estudos e toxicidade grau 4 foi reportada em 32% de todos os pacientes incluídos nesta metanálise. A toxicidade mais comum foi neutropenia (9% de grau 3 e 28% de grau 4). A taxa de toxicidade foi muito variável entre os estudos, provavelmente não só pela diferença entre os regimes, mas também pela diferença na metodologia de coleta. Foram reportados 19 óbitos relacionados à quimioterapia (0,9%)⁵.

Das 2.390 mortes, 342 não foram consideradas relacionadas ao CPNPC. A redução das mortes por câncer de pulmão foi observada com benefício absoluto de 6,9% em cinco anos a favor da quimioterapia (HR=0,83; IC de 95%; 0,76-0,90; p=0,001). O benefício do tratamento com quimioterapia adjuvante variou com o estágio da doença (p=0,04), sendo o HR de 1,4 para o estágio IA, de 0,93 para o estágio IB e de 0,83 tanto para o estágio II quanto para o III⁵.

Não houve variação de benefício estatisticamente significativa entre os esquemas de combinação de cisplatina (p=0,11): vinorelbina (HR=0,8), etoposídeo ou alcaloide da vInca (HR=0,92) e os demais (HR=0,97). O efeito da quimioterapia foi maior em pacientes com melhor performance clínica e nenhuma influência de outras variáveis (como sexo, idade, histologia, tipo de cirurgia, radioterapia planejada ou dose total planejada de cisplatina) foi encontrada⁵.

Os resultados da metanálise LACE confirmaram o efeito da quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina na SG (5,4% de benefício absoluto em cinco

anos) e na SLD (5,8% de benefício em cinco anos). Como observado, o resultado variou entre os estágios da doença, com tendência a benefício maior nos subgrupos II e III e sem benefício para o estágio IA. Em conjunto, esses achados estabeleceram o papel da quimioterapia adjuvante como padrão de tratamento no CPNPC em estágios II e III e em alguns pacientes com estágio IB selecionados (alto risco)⁵.

Se de um lado a incorporação de novos agentes quimioterápicos, diferentes doses ou esquemas não conseguiu melhorar o benefício real, porém modesto de sobrevida de 4% a 5% da quimioterapia adjuvante, de outro, novas estratégias que mudaram o paradigma de tratamento da doença metastática, como terapia-alvo e imunoterapia, passaram a ter protagonismo também na doença inicial.

Inúmeros são os estudos recentes com imunoterapia e drogas-alvo no contexto da doença inicial com resultados positivos em SLD e alguns em SG, mudando a prática clínica, dividindo o protagonismo que antes era único da quimioterapia e confirmando que a personalização do tratamento do CPNPC é essencial em todos os cenários da doença.

Apesar dos últimos avanços, alguns desafios permanecem na doença inicial, como definir quem é o paciente de alto risco para recorrência, duração e momento ideal para tratamento (pré e pós-operatório), entre outros. Nesse novo contexto, novos estudos com desenhos adequados também são fundamentais para que possamos redefinir a relevância da quimioterapia em cada perfil molecular e em cada cenário da doença inicial.

MENSAGEM FINAL

No início do século XXI, inúmeros estudos randomizados confirmaram o benefício da quimioterapia baseada em cisplatina no cenário adjuvante. Combinando resultados e excluindo a heterogeneidade dos ensaios, a metanálise LACE solidificou o papel do tratamento sistêmico adjuvante e marcou uma nova era no tratamento do CPNPC inicial. Com um acompanhamento mediano de 5,2 anos e um benefício absoluto em SG de cinco anos de 5,4% a favor da quimioterapia, esta metanálise instituiu, à época, a quimioterapia adjuvante com cisplatina como tratamento padrão em pacientes de estágio II e III submetidos à ressecção.

A mudança de paradigma, a necessidade de tratamento sistêmico no cenário perioperatório do paciente com CPNPC e o benefício real, porém modesto da quimioterapia adjuvante incentivaram estudos com

outras estratégias terapêuticas. Novos ensaios com imunoterapia e drogas-alvo no contexto de doença inicial apresentam resultados positivos e mudaram a prática clínica recente, tornando a escolha terapêutica da doença inicial mais complexa e personalizada. Nesse novo contexto, estudos com desenhos adequados são fundamentais para que possamos redefinir a relevância da quimioterapia em cada perfil molecular.

REFERÊNCIAS

1. 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 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311(7010):899-909.
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A *et al*; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
3. Winton T, Livingston R, Johnson D *et al*; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-97.
4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M *et al*. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin *versus* observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):719-27.
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al*; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.