

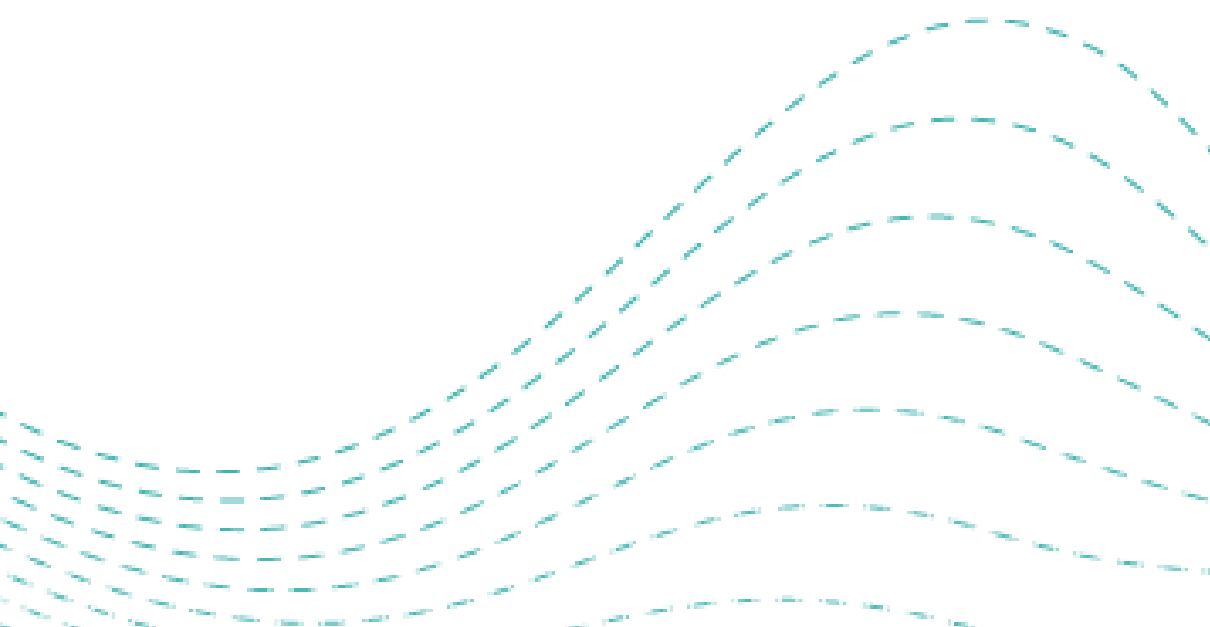


CAPÍTULO 2

Schiller JH, Harrington D, Belani CP *et al*; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.

por **Marcelo Corassa**

Oncologista clínico e pesquisador; líder da Unidade de Oncologia Torácica da Beneficência Portuguesa de São Paulo



INTRODUÇÃO

No início dos anos 2000, pouco se sabia sobre qualquer tipo de tratamento em câncer de pulmão além da quimioterapia. Era o tempo dos estudos clínicos organizados por grupos cooperativos, longe das grandes indústrias farmacêuticas e todo um arsenal de novas terapias baseadas em genômica e imunoterapia. Um tempo em que a expectativa de curar pacientes no cenário metastático ou tratar os pacientes com um comprimido por dia era algo impensável.

Esse foi o tema da minha primeira – e única – conversa com a Dr^a. Joan Schiller, uma senhora extremamente agradável, que me disse, em tradução livre: “Tratar câncer de pulmão na minha época não era complicado. Não havia muito o que escolher além de definir toxicidades. Mas os resultados que nós conseguíamos também eram muito limitados”.

Não sei se a Dr^a. Joan Schiller entende a quantidade de vezes que o nome dela já foi citado informalmente. No Google Scholar, existe uma métrica pré-estabelecida que consegue definir exatamente quantas vezes o estudo foi mencionado em publicações indexadas (mais de 7 mil vezes). Mas, no nosso dia a dia, são infindáveis as vezes que citamos “o estudo do *doublet* de platina da Dr^a. Joan Schiller”, que, definitivamente, pavimentou parte da revolução da Oncologia Torácica no século XXI.

ABSTRACT

BACKGROUND

We conducted a randomized study to determine whether any of three chemotherapy regimens was superior to cisplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer.

METHODS

A total of 1,207 patients with advanced non-small cell lung cancer were randomly assigned to a reference regimen of cisplatin and paclitaxel or to one of three experimental regimens: cisplatin and gemcitabine, cisplatin and docetaxel, or carboplatin and paclitaxel.



RESULTS

The response rate for all 1,155 eligible patients was 19%, with a median survival of 7.9 months (95% CI; 7.3-8.5), a 1-year survival rate of 33% (95% CI; 30%-36%), and a 2-year survival rate of 11% (95% CI; 8%-12%). The response rate and survival did not differ significantly between patients assigned to receive cisplatin and paclitaxel and those assigned to receive any of the three experimental regimens. Treatment with cisplatin and gemcitabine was associated with a significantly longer time to the progression of disease than was treatment with cisplatin and paclitaxel but was more likely to cause grade 3, 4, or 5 renal toxicity (in 9% of patients, versus 3% of those treated with cisplatin plus paclitaxel). Patients with a performance status of 2 had a significantly lower rate of survival than did those with a performance status of 0 or 1.

CONCLUSIONS

None of four chemotherapy regimens offered a significant advantage over the others in the treatment of advanced non-small cell lung cancer.

ANÁLISE DO ESTUDO

A despeito de não levar a nenhuma mudança significativa no tratamento dos pacientes com CPNPC avançado, esse estudo traz a fundação para o esqueleto de vários esquemas de tratamento previstos com diferentes combinações de quimioterapia baseada em platina. Não houve diferença com significância estatística entre os esquemas. Contudo, é notório que, devido aos diferentes padrões de efeitos adversos de cada esquema, a demonstração de que havia eficácia equiparável permitiu determinar quais pacientes teriam melhor tolerância a determinados tipos de tratamento, garantindo redução de toxicidades específicas, sobretudo relacionadas à cisplatina e aos taxanos, que, em combinação, aumentam de forma importante o risco de toxicidade neurológica definitiva¹.

Foram incluídos tanto pacientes estágio IV como pacientes estágio IIIB não candidatos a nenhuma terapia local e que apresentavam efusão pleural ou pericárdica (é importante lembrar que o estadiamento mudou ao longo do tempo)¹. Os três esquemas experimentais podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1. Regimes experimentais utilizados como intervenção no estudo¹

Esquema	Doses e modo de administração
Cisplatina + gencitabina	Cisplatina 75mg/m ² D1 + gencitabina 1.000mg/m ² D1, D8, D15 a cada quatro semanas
Cisplatina + docetaxel	Cisplatina 75mg/m ² D1 + docetaxel 75mg/m ² D1 a cada três semanas
Carboplatina + paclitaxel	Carboplatina AUC5 D1 + paclitaxel 225mg/m ² em três horas D1 a cada três semanas

Como variáveis de estratificação, foram considerados *performance status* (0 ou 1 *versus* 2), perda de peso nos últimos seis meses ($< 5\%$ *versus* $\geq 5\%$), estadiamento (IIIB *versus* IV ou doença recidivada) e metástases cerebrais (presentes *versus* ausentes)¹. Em 2002, o conceito molecular da doença estava restrito a descoberta de alterações no gene KRAS e isso não implicava em nenhum tipo de mudança de terapia, com variáveis consideradas apenas do ponto de vista clínico.

É interessante que o estudo permitia pacientes com doença não mensurável, algo impensável nos estudos atuais. Radioterapia prévia com finalidade antálgica também era permitida. Pacientes com metástases cerebrais necessitavam que a doença estivesse “estável”, ou seja, sem sinais de deterioração¹.

Os resultados, assim como os critérios de avaliação, são vistos de uma forma peculiar quando comparamos aos estudos realizados de 2010 em diante. Um total de 1.207 pacientes foi incluído de outubro de 1996 a maio de 1999, com 95,7% destes sendo randomizados para o estudo. Os grupos tinham características clínicas bastante similares, com idade mediana de 63 anos, predominância do sexo masculino (cerca de 66%), com 61% dos pacientes em *performance status* de 1, 13% com metástases cerebrais e mais de dois terços com perda de peso nos últimos seis meses $\geq 5\%$ ¹.

A sobrevida foi muito aquém do contexto do cenário de imunoterapia, terapia-alvo e anticorpos droga-conjugadas. A tabela 2 resume os achados por esquema. Contudo, não foi ultrapassada a mediana de 8 meses para sobrevida global e a taxa de resposta de todos os grupos girou em torno de 19%¹. Conforme discutido previamente, a despeito de não haver significância estatística ou mesmo diferença numérica relevante entre os esquemas, a fundação da combinação com platina como tratamento do CPNPC avançado ocorreu após este estudo.

Reitera-se que os resultados para grupos considerados “mais doentes” foram inferiores, com sobrevida mediana de 10,8, 7,1 e 3,9 meses para pacientes com *performance status* de 0, 1 e 2, respectivamente. As curvas de sobrevida, por sua vez, são uma representação gráfica bastante impactante no que tange ao fato de termos esquemas praticamente equiparáveis em relação à eficácia¹.

Ao observar a tabela 2, é bem claro que não houve benefício de um esquema sobre o outro no que tange a variáveis relacionadas à eficácia. Sendo assim, é importante analisar em separado um ponto extremamente relevante quando se aborda a quimioterapia: a toxicidade. No momento do lançamento deste livro, é muito incomum que encontremos prescrições na assistência ao paciente ou mesmo estudos clínicos que considerem esquemas de cisplatina associada a paclitaxel ou docetaxel como esquemas padrões.

Os tratamentos baseados em pemetrexede para pacientes com histologia não escamosa também preponderaram com o tempo, relegando a escolha de toxicidade entre os esquemas de carboplatina + paclitaxel e cisplatina + gencitabina

– em doses expressivamente menores – para pacientes com histologia escamosa. Ainda assim, é interessante observar os diferentes padrões de toxicidade para entender a relevância desse estudo no contexto atual.

Tabela 2. Resultados de taxa de resposta global e variáveis de sobrevida de acordo com os grupos de tratamento para os pacientes elegíveis¹

Variável	Cisplatina + paclitaxel (n=288)	Cisplatina + gencitabina (n=288)	Cisplatina + docetaxel (n=289)	Carboplatina + paclitaxel (n=290)	Total (n=1.155)
Resposta (%)					
Resposta completa	< 1	1	< 1	< 1	< 1
Resposta parcial	21	21	17	16	19
Doença estável	18	18	25	23	21
Progressão de doença	49	40	42	49	45
Não avaliável	13	20	16	11	15
Taxa de resposta global	21	22	17	17	19
Variáveis de sobrevida					
SGmediana (meses, IC de 95%)	7,8 (7-8,9)	8,1 (7,2-9,4)	7,4 (6,6-8,8)	8,1 (7-9,5)	7,9 (7,3-8,5)
1 ano (%)	31 (26-36)	36 (31-42)	31 (26-36)	34 (29-40)	33 (30-36)
2 anos (%)	10 (5-12)	10 (5-12)	13 (7-15)	11 (7-14)	11 (8-12)
SLP mediana (meses, IC de 95%)	3,4 (2,8-3,9)	4,2 (3,7-4,8)	3,7 (2,9-4,2)	3,1 (2,9=3,9)	3,6 (3,3-3,9)

SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão.

CONCLUSÃO

Mesmos sem demonstrar significância estatística ou numérica em desfechos de eficácia entre os esquemas escolhidos, considerou-se que o regime de carboplatina e paclitaxel foi aquele com o menor número de eventos adversos associados, sobretudo em relação a efeitos associados tipicamente a cisplatina, como náusea e vômito, além de melhorar a tolerância renal, neurológica e, também, hematológica, algo especialmente associado às combinações de quimioterapia¹. Nesse sentido, o European Cooperative Oncology Group (ECOG) elegeu a carboplatina associada ao paclitaxel como esquema para os próximos estudos associados em pacientes com CPNPC.

MENSAGEM FINAL

O clássico estudo de Schiller *et al* transformou a carboplatina associada ao paclitaxel como o regime de quimioterapia de escolha para câncer de pulmão de não pequenas células avançado por sua melhor tolerância associada a desfechos de eficácia equivalentes a regimes baseados em cisplatina.

REFERÊNCIA

1. Schiller JH, Harrington D, Belani CP *et al*; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.