

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE EM CÂNCER DE PULMÃO: ONDE ESTAMOS?

Riad N. Younes

Introdução

A cirurgia ainda é considerada o tratamento de escolha para a cura potencial de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células. Vários fatores prognósticos têm sido claramente identificados incluindo a extensão do tumor, o envolvimento linfonodal, e a qualidade da ressecção cirúrgica, levando a taxas de sobrevivência de cinco anos variando entre 75% a 90% dos pacientes patologicamente T1N0, até menos que 10% naqueles com envolvimento metastático de várias estações linfonodais mediastinais. As recidivas são geralmente divididas em recorrência local, disseminação à distância, ou aparecimento de um segundo tumor primário. O conhecimento do padrão de recidiva após a cirurgia é fundamental para identificar alvos para o manejo adicional ou para modificação estratégica que possa influenciar de forma clara os resultados a longo prazo. As metástases à distância são o componente mais frequente de recidiva, variando entre 10% e 20% em pacientes com um estágio I, e 40% a 50% dos pacientes com estágio III. Por outro lado, as recidivas locais são raras para pacientes operados de estágio I, sendo mais comuns para estágio III da doença. Portanto, partindo dessa análise rápida do padrão de recidiva e de falha de tratamento, tanto a abordagem sistêmica, como a quimioterapia, ou local como radioterapia podem ser úteis, dependendo do estágio da doença, e dependendo de cada subgrupo de pacientes.

Nas últimas décadas tratamentos adjuvantes têm sido avaliados em vários estudos. Na década de 90, meta-análises resultaram em visão negativa quanto ao papel dos tratamentos adjuvantes, enquanto que, na mesma época, a abordagem neoadjuvante ganhou a atenção ao redor do mundo. Recentemente, no entanto, novos estudos focalizaram a atenção na potencial eficácia da terapia adjuvante em câncer de pulmão.

Quimioterapia adjuvante

O emprego de quimioterapia adjuvante após a ressecção cirúrgica curativa em neoplasias sólidas, como carcinoma de mama e câncer colorretal, apresenta vantagens significativas tanto na sobrevida global quanto na sobrevida livre de progressão.

Para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, os estudos iniciais começaram em 1965. No entanto, durante muito tempo, os resultados foram menos conclusivos de que em outros tumores (mama, colorretal, etc...). Inicialmente, os primeiros esquemas de quimioterapia geralmente incluíam drogas com baixa eficiência contra câncer de pulmão, como a ciclofosfamida e as nitrosuréias. Devido a essas limitações, os primeiros estudos não conseguiram mostrar qualquer benefício da quimioterapia adjuvante, com tendências, ao contrário, a demonstrar efeitos deletérios sobre os pacientes. Durante a década de 80, esquemas contendo cisplatina começaram a ser empregados no tratamento adjuvante de câncer de pulmão não pequenas células.

Apesar dos resultados desses estudos serem melhores e mais encorajadores, eles também não foram conclusivos. Alguns dos estudos eram negativos, não mostrando nenhuma vantagem da abordagem adjuvante, enquanto que outros demonstravam resultados positivos. Críticas se concentravam no tamanho da amostra e na seleção da população estudada, na aderência ao tratamento, e na distribuição aleatória não balanceada entre os grupos. Até a metade da década de 90, mais que 50 estudos randomizados envolvendo mais que 10.000 pacientes tinham sido conduzidos para avaliar especificamente o papel da quimioterapia em câncer de pulmão não pequenas células. Mas nenhum, até aquela época, conseguiu poder estatístico para definir o papel da quimioterapia adjuvante. Somente quatro estudos incluíram mais que 400 pacientes, sendo mais da metade dos estudos publicados envolviam menos que 100 pacientes cada. Estes resultados levaram à primeira meta-análise iniciada em 1993. Dados acumulados de 9387 pacientes incluídos em 52 estudos foram analisados. A análise dos estudos que compararam especificamente cirurgia, a cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante incluiu 14 trabalhos e 4357 pacientes. Cinco estudos utilizaram agentes alquilantes (2145 pacientes) e oito estudos incluíram esquemas contendo cisplatina (1394 pacientes).

Os resultados dos tratamentos adjuvantes com agentes alquilantes foram consistentemente negativos, levando a resultados piores nos grupos que receberam a quimioterapia adjuvante. O impacto negativo absoluto na sobrevida global, foi de 5% em cinco anos. Para os estudos

que utilizaram esquemas contendo cisplatina, houve resultados com padrão consistente demonstrando vantagem a favor da quimioterapia (redução de risco relativo de 13% - $p=0,08$), resultando em benefício de sobrevida global

de 5% em cinco anos. O efeito da quimioterapia adjuvante foi independente de idade, sexo, estado geral do paciente, ou subtipo histológico.

Os autores da meta-análise concluíram que o uso de agentes alquilantes na terapia adjuvante não seria recomendado, apesar de não ter surgido nenhuma explicação clara da razão desses resultados negativos. Eles também afirmaram que os regimes contendo cisplatina parecem levar a resultados favoráveis. No entanto, esse efeito não foi estatisticamente significativo em pacientes com doença precoce. Apesar dos achados dessa análise não serem conclusivos, eles foram muito úteis em orientar estudos de larga escala de quimioterapia adjuvante, com esquemas que incluem cisplatina.

Estudos recentes

Os resultados da meta-análise criaram uma base e estimularam grande número de estudos randomizados (tabela 2). Em estudo conduzido pelo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), além de um grande grupo cooperativo americanos (Intergroup 0115) incluiu 488 pacientes com câncer de pulmão completamente ressecado e estádios de II e IIIa. Os pacientes foram sorteados para receber radioterapia adjuvante somente, ou radioterapia em combinação com quimioterapia (etoposide e cisplatina) como tratamento pós-operatório. A sobrevida mediana foi 39 meses no grupo da radioterapia somente, e 38 meses no grupo da radioterapia com quimioterapia. O tempo para progressão mediano, assim como a taxa de recidiva intratorácica foram semelhantes nos dois grupos.

Os autores concluíram o que a quimioterapia adjuvante não devia ser considerada como tratamento padrão para pacientes com câncer de pulmão completamente ressecado. No entanto, esse estudo foi muito criticado pela dose relativamente baixa de cisplatina administrada, além da ausência de um grupo controle (cirurgia somente).

O primeiro estudo que incluiu um grande número de pacientes foi o estudo italiano ALPI (Adjuvant Lung Project Italy), em colaboração EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). O estudo avaliou 1209 pacientes estádios I a III a,

submetidos a ressecção completa de câncer de pulmão. Os pacientes foram sorteados para receber quimioterapia adjuvante (três ciclos de MVP), ou cirurgia somente. A sobrevida

global mediana foi de 55 meses no grupo que recebeu quimioterapia, comparado com 48 meses no grupo controle. A diferença, no entanto, não foi estatisticamente significativa.

O estudo que incluiu maior número de pacientes, até o momento, foi o IALT (International Adjuvant Lung Trial) e foi desenhado para avaliar o impacto de três a quatro ciclos de quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina, em câncer de pulmão estádios I a IIIa, completamente ressecados.

Os pacientes (n=1867) e foram sorteados para receberem quimioterapia baseada em cisplatina (a radioterapia adjuvante ficou a critério de cada centro colaborativo), ou observação clínica após a cirurgia. Dos 932 pacientes sorteados para receber quimioterapia, 67% receberam pelo menos 300 mg/m² de cisplatina. O esquema de droga associado com cisplatina foi etoposide (56%), vinorelbina (27%), vinblastina (11%), ou vindesina (6%). A sobrevida global foi significativamente maior do grupo que recebeu quimioterapia adjuvante. A taxa de sobrevida de cinco anos foi de 45% no grupo da quimioterapia, comparado com 40% no grupo controle (RR=0,86; IC95% 0,76-0,98, p<0,03). A sobrevida livre de doença também foi significativamente diferente: 39% no grupo da quimioterapia versus 34% no grupo controle (RR=0,83; IC95% 0,74-0,94, p<0,003). Nenhuma interação significativa foi observada quanto a idade, sexo, estado clínico, tipo de cirurgia, estádios cirúrgico, histologia, dose de cisplatina, droga combinada, ou radioterapia. Houve sete mortes (0,8%) causadas pela toxicidade à quimioterapia. A partir deste estudo a comunidade acadêmica concluiu que existe fundamento para a quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células completamente ressecado.

Grupos japoneses realizaram estudos extensos em pacientes com adenocarcinoma e estágio mais precoce (T1-T2, N0). Incluíram 979 pacientes que foram sorteados para receber quimioterapia adjuvante com agente oral Tegafur (UFT) durante dois anos, ou observação clínica. A sobrevida de cinco anos foi significativamente mais elevada no grupo que recebeu a quimioterapia adjuvante (88%), quando comparada com grupo controle (85%), p=0,036. Uma análise de subgrupos mostrou que, somente os pacientes com tumores T2 (> 3 cm) tiveram um impacto real da quimioterapia adjuvante (85% versus

74%, $p=0,005$). Apesar de boa tolerância e toxicidade mínima, a aderência ao tratamento pelos pacientes foi de 80% nos primeiros seis meses, reduzindo para 61% aos término dos dois anos. Duas meta-análises recentes confirmaram o benefício na sobrevida favorecendo a quimioterapia adjuvante em utilizando UFT, com redução de risco de mortalidade em cinco anos ultrapassando 17%. Estudos de farmacocinética mostraram que a resposta objetiva ao UFT é semelhante em pacientes orientais ou ocidentais, mas ainda hoje sugere-se que estudos semelhantes aos publicados pelos grupos japoneses sejam realizados em pacientes ocidentais para confirmar as vantagens desta abordagem.

O estudo do CALGB 9633 avaliou quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão completamente ressecados, estágio Ib. Pacientes com T2N0, foram sorteados dentro de quatro a oito semanas após a ressecção cirúrgica para observação, ou para receberem quatro ciclos de quimioterapia com esquema incluindo paclitaxel e carboplatina. Os grupos eram bem balanceados quanto às características iniciais e os fatores prognósticos. O esquema de quimioterapia administrado foi bem tolerado e os autores não relataram nenhuma morte relacionada ao tratamento. A toxicidade mais comum foi a neutropenia em 36% dos pacientes. A sobrevida global foi significativamente mais elevada no grupo que recebeu quimioterapia, com benefício de 12% ($p=0,028$).

Um outro estudo realizado pelo grupo do Instituto do Câncer do Canadá (NCIC-CTG, JBR10) avaliou a quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão completamente ressecado, com estádios Ib e II (excluindo T3N0). Os pacientes ($n=482$) foram sorteados após a cirurgia para observação somente, ou quimioterapia adjuvante consistindo de quatro ciclos de vinorelbina e cisplatina. Os pacientes foram separados de acordo com o estado linfonodal (N0 ou N1) e a presença ou não de mutação do gene ras. Também nesse estudo, os dois grupos estavam bem balanceados quanto às características iniciais e os fatores prognósticos. A toxicidade observada nos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante foi a neutropenia febril em 7%. Neste estudo, no entanto, dois pacientes morreram em decorrência de toxicidade relacionada ao esquema de quimioterapia (um paciente por neutropenia febril, e um outro paciente por fibrose pulmonar). A sobrevida mediana foi significativamente superior nos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante (94 meses), comparada com os pacientes do grupo controle observados após a ressecção cirúrgica (73 meses)- $p=0,011$. A quimioterapia adjuvante

ofereceu uma melhora de 15% na sobrevida de cinco anos (equivalente a redução de risco de morte de 30%)- $p=0,012$.

Poucos meses atrás, um estudo europeu, ANITA, foi concluído e seus resultados tornados públicos. Os autores incluíram 840 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, estádios Ib a IIIa, sorteados após a ressecção cirúrgica completa a dois grupos: observação ou quimioterapia adjuvante (vinorelbina e cisplatina). O seguimento mediano do grupo estudado foi prolongado (70 meses). A sobrevida mediana foi significativamente superior no grupo que recebeu quimioterapia (65 meses) comparado com o grupo controle (43 meses), $p=0,013$. A sobrevida de cinco anos foi 51% no grupo da quimioterapia adjuvante, e 43% no grupo controle (vantagem de 8%, $p=0,01$). Em análise de subgrupos, os autores encontraram impacto significativo somente nos pacientes com estádios II e III.

Os resultados dos estudos CALGB 9633 e NCIC-CTG JBR10, IALT e ANITA, além das meta-análises recentemente publicadas sugerem que a quimioterapia adjuvante melhora significativamente tanto a sobrevida global quanto a sobrevida livre de progressão dos pacientes portadores de câncer de pulmão em estágios precoces, completamente ressecados. Apesar dos resultados descritos acima, e da adjuvância sistêmica após a recepção completa de câncer de pulmão ser considerada uma recomendação na rotina da oncologia, algumas dúvidas ainda persistem nesta área. O papel da quimioterapia adjuvante em pacientes com estádio Ia, ainda não está claramente estabelecido. O papel da quimioterapia prolongada (dois anos) com Tegafur em pacientes ocidentais também carece de estudos bem desenhados. Por outro lado, apesar do tratamento sistêmico em câncer de pulmão ressecado se tornar uma recomendação rotineira o momento exato de administrar esse tratamento também não está totalmente definida. Qual seria o papel da indução pré-operatória isolada, da indução pré-operatória seguida de cirurgia e também de quimioterapia adjuvante, ou somente da quimioterapia pós-operatória?

A quimioterapia neoadjuvante apresenta algumas vantagens teóricas (melhor aderência dos pacientes ao tratamento, redução da massa tumoral, controle precoce de doença micro-metastática), além de ter se confirmado como factível e segura, relacionada com aumento marginal na taxa de complicações cirúrgicas. Apesar destes dados, o papel real da quimioterapia de indução ainda é considerado controverso e seu emprego restrito a estudos

clínicos. Um estudo realizado pelo grupo cooperativo francês demonstrou um impacto significativo somente nos pacientes com estádios precoces (N0 ou N1).

Estudos recentemente em andamento como o NATCH na Espanha está sorteando os pacientes para três grupos: cirurgia somente, versus cirurgia seguida de quatro ciclos de carboplatina e paclitaxel, versus três ciclos de carboplatina e paclitaxel seguidos de cirurgia. Este estudo pretende avaliar a quimioterapia neo-adjuvante comparada com a quimioterapia pós-operatória. Esses resultados importantes são aguardados próximos anos. No futuro, os resultados de estudos incluindo agentes contra alvos moleculares no tratamento adjuvante de pacientes completamente ressecados por câncer de pulmão devem ser conhecidos e publicados. Drogas como gefitinib e erlotinib estão sendo avaliadas nesse contexto.

Por outro lado, a melhor seleção dos pacientes que potencialmente se beneficiariam do tratamento sistêmico adjuvante será avaliada nos estudos incluindo fatores prognósticos clínicos e moleculares que ajudam a definir os subgrupos mais adequadamente submetidos a quimioterapia adjuvante. O IALT-bio está avaliando fatores prognósticos histológicos nos pacientes sorteados pelo estudo IALT, e os resultados previstos para os próximos meses.

Conclusão

Tendo em vista os resultados recentemente publicados, a quimioterapia adjuvante (baseada em esquemas contendo platinos) pode ser considerada uma recomendação com forte suporte para pacientes completamente ressecados nos estádios clínicos Ib a IIIa. Existem ainda dúvidas sobre a indicação desta terapia em pacientes com estágio cirúrgico Ia. O papel de agentes com alvos moleculares na adjuvância não está claro, e seu uso é considerado ainda experimental. Por outro lado, a quimioterapia adjuvante utilizando Tegafur, apesar que sua eficiência comprovada tanto em estudos isolados quanto em meta-análises, tem sua aplicação ainda restrita a pacientes japoneses. Mais estudos estão sendo aguardados para definir o impacto da quimioterapia neoadjuvante tratamento de pacientes com câncer de pulmão ressecável.

Referências bibliográficas

1. 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
2. Endo C, Saito Y, Iwanami H, et al. A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer: North-east Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *J Lung Cancer* 2003; 40:181-186
3. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247-253
4. Douillard J et al: ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. Proceedings ASCO. #7013, 2005
5. Feld R, Rubinstein L, Weisenberger T. Sites of recurrence in resected stage I non-small-cell lung cancer: a guide for future studies. *J Clin Oncol* 1984; 2:1352-1358
6. Feld R, Rubinstein L, Thomas P. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer: the Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:299-306
7. Figlin R, Piantodosi S. A phase 3 randomized trial of immediate combination chemotherapy vs delayed combination chemotherapy in patients with completely

- resected stage II and III non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1994; 106(suppl):310S-312S
8. Hamada C, Tanaka F, Ohta M et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 ;23:4999-5006.
 9. Holmes E, Gail M. Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4:710-715
 10. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860-3867
 11. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350:1713-1721
 12. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1217-1222
 13. Lad T, Rubenstein L, Ahmad S. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer: the Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1988; 6:9-17
 14. Mineo TC, Ambrogi V, Corsaro V, et al. Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:378-384
 15. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1927-1932
 16. 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; 311:899-909
 17. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352:257-263

18. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453-1461

19. Sedrakyan A, van Der Meulen J, O'Byrne K, et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:414-419
20. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, 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 [abstract]. *J Clin Oncol* 2004; 22:621
21. Tsuboi M, Kato H, Nagai K, et al. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2005 16:1123-1128.
22. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer: West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *J Clin Oncol* 1996; 14:1048-1054

23. Wada H, Miyahara R, Tanaka F, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM (cisplatin+vindesine+mitomycin C) and UFT (uracil+tegafur) in resected stage I-II NSCLC (non-small cell lung cancer): a randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:438-443
24. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:173-182
25. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 23:4999-5006.