

## Tratamento adjuvante em câncer de pulmão de células não pequenas\*

Adjuvant therapy for non-small cell lung cancer

Letícia Barbosa França, Márcia Aparecida Oliveira, Isabelle Ávila Small,  
Mauro Zukin, Luiz Henrique de Lima Araújo

### Resumo

**Objetivo:** A quimioterapia adjuvante é recomendada na maioria dos casos de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) ressecados em pacientes nos estádios II ou IIIA. No entanto, diferentes esquemas quimioterápicos contendo cisplatina foram utilizados em estudos de fase III, e a melhor escolha permanece obscura. O objetivo deste estudo foi descrever a experiência do Instituto Nacional de Câncer (INCA), localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ), com o uso da combinação de cisplatina e etoposídeo nessa situação, com especial foco para os dados de sobrevida. **Métodos:** Foram avaliados retrospectivamente os prontuários dos pacientes com diagnóstico de CPCNP que receberam terapia adjuvante no INCA entre 2004 e 2008. **Resultados:** Foram incluídos 51 pacientes, e todos foram tratados com a combinação de cisplatina e etoposídeo. A mediana de tempo de seguimento foi de 31 meses de seguimento, e a mediana de sobrevida global foi de 57 meses. Na análise univariada, a sobrevida foi inferior nos pacientes submetidos a radioterapia + quimioterapia do que aqueles somente submetidos a quimioterapia (mediana de 19 vs. 57 meses;  $p < 0,001$ ), e houve uma tendência a menor sobrevida nos pacientes em estágio III em relação àqueles em estádios I-II (mediana de 34 vs. 57 meses, respectivamente;  $p = 0,22$ ). Não houve associações significativas entre a sobrevida global e gênero ( $p = 0,70$ ), padrão histológico ( $p = 0,33$ ) ou dose de cisplatina ( $p = 0,13$ ). **Conclusões:** Nossos resultados corroboram a utilização da quimioterapia adjuvante, e os resultados de sobrevida se aproximam daqueles descritos nos principais ensaios clínicos randomizados. Contudo, é importante o acompanhamento a longo prazo nessa população.

**Descritores:** Neoplasias pulmonares; Quimioterapia adjuvante; Análise de sobrevida.

### Abstract

**Objective:** Adjuvant chemotherapy is recommended for most patients submitted to resection due to non-small cell lung cancer (NSCLC) staged as II or IIIA. However, although various chemotherapy regimens that include cisplatin have been used in phase III trials, the best choice remains unclear. The objective of this study was to describe the experience of the *Instituto Nacional do Câncer* (INCA, Brazilian National Cancer Institute), located in the city of Rio de Janeiro, Brazil, with the use of the cisplatin-etoposide combination in such patients, with a special focus on survival data. **Methods:** We retrospectively evaluated the medical charts of the patients receiving adjuvant therapy for NSCLC at the INCA between 2004 and 2008. **Results:** We included 51 patients, all of whom were treated with the cisplatin-etoposide combination. The median follow-up period was 31 months, and the median overall survival was 57 months. In the univariate analysis, median survival was lower in the patients submitted to chemotherapy plus radiotherapy than in those submitted to chemotherapy alone (19 vs. 57 months;  $p < 0.001$ ), and there was a trend toward lower median survival in stage III patients than in stage I-II patients (34 vs. 57 months;  $p = 0.22$ ). Overall survival was not significantly associated with gender ( $p = 0.70$ ), histological pattern ( $p = 0.33$ ), or cisplatin dose ( $p = 0.13$ ). **Conclusions:** Our results support the use of adjuvant chemotherapy, and our survival data are similar to those reported in major randomized clinical trials. However, long-term follow-up is warranted in this population.

**Keywords:** Lung neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Survival analysis.

\* Trabalho realizado no Instituto Nacional do Câncer – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Letícia Barbosa França. Rua Marechal Floriano Peixoto, 1600, Edifício Világio Piemonte, apto. 1202, Duque de Caxias, CEP 78043-395, Cuiabá, MT, Brasil.

Tel. 55 21 8348-6315. E-mail: lb-franca@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 16/12/2010. Aprovado, após revisão, em 28/3/2011.

## Introdução

O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer entre homens e mulheres no mundo, sendo responsável por cerca de 1,2 milhão de mortes por ano.<sup>(1)</sup> Apesar do declínio da mortalidade entre os homens, a taxa de mortalidade entre as mulheres continua a aumentar, representando cerca de metade das mortes por câncer de pulmão no mundo.<sup>(2)</sup> O número estimado de casos novos para o Brasil no ano de 2010 é de 17.800 nos homens e de 9.830 nas mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e de 10 para cada 100 mil mulheres.<sup>(3)</sup>

O câncer de pulmão compreende vários tipos histológicos, incluindo o carcinoma pulmonar de células pequenas e os diferentes tipos de carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP). Esse subtipo representa cerca de 80% dos casos e compreende o carcinoma de células escamosas, o adenocarcinoma (incluindo o carcinoma bronquiolo-alveolar não invasivo) e o carcinoma de grandes células.<sup>(4,5)</sup> O principal fator de risco é o tabagismo, envolvido em aproximadamente 85% dos casos.

O tratamento do CPCNP depende do tipo histológico e do estadiamento inicial da doença, assim como da condição clínica do paciente. Os estádios clínicos de I a IIIA têm terapêutica predominantemente cirúrgica. Entretanto, mesmo pacientes submetidos à ressecção cirúrgica completa, com intuito curativo, apresentam uma taxa de recidiva da ordem de 50%, sendo a maioria à distância.<sup>(6,7)</sup> Nesse contexto, o tratamento adjuvante tem demonstrado um importante papel, com ganho na sobrevida, confirmado em estudos de fase III.

A incorporação do tratamento adjuvante em escala mundial traz implicações diretas nas rotinas dos serviços, assim como os custos relacionados. Assim, o melhor conhecimento dos desfechos encontrados em nosso meio é fundamental para mapear as características locais, permitindo estabelecer prioridades na alocação de recursos em oncologia. No Instituto Nacional do Câncer (INCA), a quimioterapia adjuvante tem sido o tratamento padrão para pacientes com tumores ressecados cirurgicamente, sendo a combinação de cisplatina e etoposídeo utilizada nessa situação desde 2004, após os resultados iniciais de um estudo.<sup>(8)</sup> O presente estudo teve

por objetivo descrever a sobrevida global desses pacientes, comparando-a com os resultados dos estudos publicados até o momento.

## Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo. A lista de pacientes foi obtida através dos registros do Sistema de Informações Hospitalares da Unidade I do INCA. Os prontuários desses pacientes foram revisados para a coleta de informações, que foram arquivadas através de um formulário padronizado. A coleta de dados foi realizada na Unidade I do INCA. Entre as características de base, foram avaliados idade, status de performance, hábito tabágico, presença de comorbidades, estágio inicial da doença, data do diagnóstico e situação atual da doença. Em relação ao tratamento adjuvante, foram pesquisados o número de ciclos utilizados, a data dos ciclos, a data da recidiva após o tratamento e a data do óbito ou da última consulta na instituição. As fichas foram inseridas em uma planilha eletrônica (Microsoft Excel 97) para sua posterior análise. O presente protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de CPCNP submetidos a ressecção cirúrgica primária, com intuito curativo, e que receberam quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina no INCA, no período entre janeiro de 2004 e dezembro de 2008. Os critérios de exclusão foram os seguintes: presença de neoplasias malignas concomitantes, uso de quimioterapia prévia e presença de doença residual macroscópica após o tratamento operatório.

A quimioterapia adjuvante foi iniciada até 60 dias após a cirurgia e consistiu da combinação de cisplatina (80 mg/m<sup>2</sup> em infusão i.v. de 2 h no dia 1) e etoposídeo (300 mg/m<sup>2</sup> em infusão i.v. de 1 h, dividida entre os dias 1 e 3). Os pacientes receberam a combinação até 4 ciclos no máximo, exceto se houvesse toxicidade ou intercorrências limitantes. Alguns pacientes receberam radioterapia adjuvante após o término da quimioterapia, principalmente quando foi detectado o acometimento neoplásico dos linfonodos mediastinais durante a cirurgia. A dose utilizada foi de 60 Gy sobre o leito tumoral e o mediastino, com fracionamento convencional de aplicações diárias em dias úteis.

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A sobrevida global e a sobrevida livre de doença foram determinadas através da construção de curvas pelo método de Kaplan-Meier, enquanto o teste de log-rank foi utilizado para a análise das variáveis. A sobrevida global foi definida como o intervalo de tempo entre o primeiro dia do primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante até a data do óbito ou até a data da última visita ao hospital (serviço de emergência ou visita ambulatorial). A sobrevida livre de doença foi definida como o intervalo de tempo entre o início do tratamento quimioterápico adjuvante e a documentação de recidiva da doença, de morte ou de interrupção do seguimento.

## Resultados

Foram incluídos 51 pacientes, com mediana de idade de 61 anos (variação: 40-76 anos). Desses, 27 (53%) eram do sexo feminino, e 24 (47%) eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes era tabagista ou ex-tabagista ( $n = 46$ ; 90%). O tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma (em 57% dos casos), seguido do carcinoma de células escamosas (em 33%). Em relação ao estadiamento, 40%, 32% e 27% dos pacientes apresentavam estágio I, II e III, respectivamente. A lobectomia foi o principal procedimento cirúrgico, em 40 pacientes (80%). Apenas 7 pacientes (14%) foram submetidos a pneumectomia, ao passo que 4 (6%) foram submetidos a bilobectomia. A quimioterapia adjuvante consistiu em cisplatina mais etoposídeo em todos os casos, com mediana de 4 ciclos (variação: 1-4). A dose inicial de cisplatina foi de 80 mg/m<sup>2</sup> em 30 pacientes (59%), mas 41 (80%) receberam pelo menos 75 mg/m<sup>2</sup> como dose inicial. Do total da amostra, 39 pacientes (76%) receberam dose inicial de etoposídeo de 300 mg/m<sup>2</sup>, e 11 pacientes (22%) também receberam radioterapia adjuvante após a quimioterapia, sendo 5 pacientes nos estádios I ou II e 6 pacientes no estágio III. As características de base estão resumidas na Tabela 1.

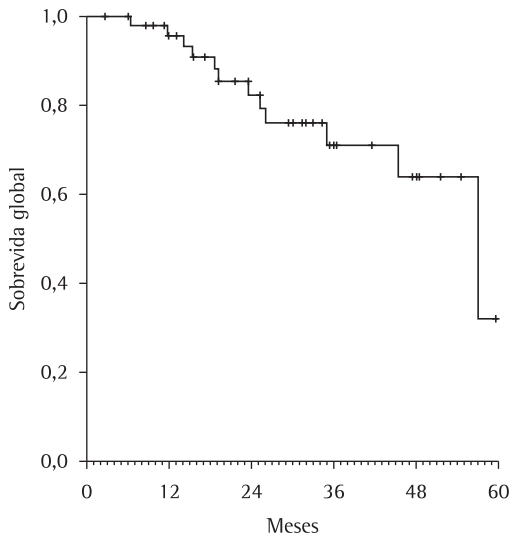
A mediana do tempo de seguimento foi de 31 meses (IC95%: 28,4-34,1), e a mediana de sobrevida global foi de 57 meses (IC95%: 40,4-73,5; Figura 1). O percentual de pacientes vivos em 12, 36 e 60 meses, respectivamente, foi de

**Tabela 1** - Características de base dos 51 pacientes incluídos no estudo.<sup>a</sup>

Características	Valores
Idade, anos <sup>b</sup>	61
Sexo	
Masculino	47
Feminino	53
Status de performance	
0	26
1	74
2	0
Padrão histológico	
Adenocarcinoma	57
CCE	33
Outros	10
Estádios	
I	40
II	33
III	27
Tratamento	
C+E	100
C+VR	0
C+VB	0
Tipo de ressecção	
Lobectomia	80
Bilobectomia	6
Pneumectomia	14
Radioterapia adjuvante	22

CCE: carcinoma de células escamosas; C: cisplatina; E: etoposídeo; VR: vinorelbina; e VB: vimblastina. <sup>a</sup>Valores em %, exceto onde indicado. <sup>b</sup>Valor em mediana.

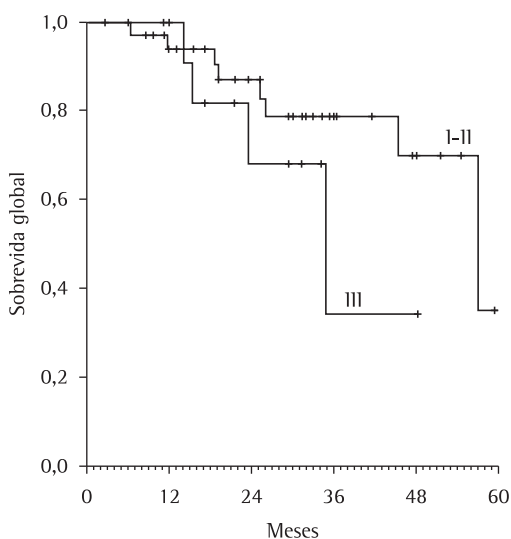
95%, 70% e 31%. Na análise das variáveis, houve uma tendência a menor sobrevida entre os pacientes em estágio avançado (Figura 2), sendo a mediana de sobrevida de 34 meses (IC95%: 18,2-51,4) para os pacientes no estágio III, em contraste à mediana de sobrevida de 57 meses (IC95%: 40,4-73,5) para aqueles nos estádios I ou II ( $p = 0,22$ ). Após o uso de radioterapia adjuvante, a mediana da sobrevida foi de 19 meses, enquanto os pacientes não tratados com radioterapia tiveram uma mediana de sobrevida de 57 meses ( $p < 0,001$ ). Não houve diferenças na sobrevida global em relação ao gênero ( $p = 0,70$ ), padrão histológico ( $p = 0,33$ ) ou dose de cisplatina ( $p = 0,13$ ).



**Figura 1** - Curva de sobrevida global dos pacientes (Kaplan-Meier).

## Discussão

Os resultados do presente estudo estão de acordo com as primeiras publicações de ensaios clínicos randomizados envolvendo quimioterapia adjuvante em CPCNP. Em especial, a mediana de sobrevida global de 57 meses, encontrada no presente estudo, se aproxima daquela descrita em outro estudo,<sup>(8)</sup> que foi de 54 meses. De fato, algumas características de base dos pacientes tratados no INCA se assemelham à coorte de



**Figura 2** - Curvas de sobrevida global dos pacientes no estágio I ou II (mediana = 34 meses) e aqueles no estágio III (mediana = 57 meses;  $p = 0,22$ ).

pacientes naquele estudo, tais como idade, tipos histológicos e distribuição por estádios.

Uma característica marcante do presente estudo foi a utilização da combinação de cisplatina com etoposídeo em todos os pacientes. O etoposídeo é um agente citotóxico da classe das epipodofilotoxinas.<sup>(9)</sup> Sua atividade antitumoral advém da sua capacidade de interagir e inibir a atividade da enzima topoisomerase II, o que leva a um acúmulo de complexos de clivagem de DNA e subsequente morte celular. Esse agente faz parte da primeira geração de combinações de platina em CPCNP avançado, as quais foram amplamente superadas por novos agentes, particularmente em países desenvolvidos.<sup>(10)</sup>

Em CPCNP inicial, a combinação de cisplatina e etoposídeo foi utilizada em 57% dos pacientes incluídos no estudo acima citado.<sup>(8)</sup> Os resultados precoces daquele estudo corroboram sua utilização,<sup>(8)</sup> em razão da maior sobrevida dos pacientes em comparação com pacientes randomizados para observação. Entretanto, resultados mais recentes de um estudo do mesmo grupo de autores<sup>(11)</sup> demonstraram uma maior taxa de óbitos a partir do quinto ano de seguimento mediano. Dessa forma, o ganho inicial em sobrevida perdeu poder estatístico, com um benefício de 3,9% ( $p = 0,10$ ). Em contrapartida, em outros dois estudos, utilizou-se a combinação de cisplatina com o alcaloide de vinca (vinorelbina).<sup>(12,13)</sup> Diferentemente dos resultados do primeiro estudo,<sup>(11)</sup> esses dois estudos demonstraram resultados promissores, com ganho na sobrevida confirmado após um longo tempo de seguimento. Em um estudo,<sup>(14)</sup> esse ganho foi de 11% após mais de nove anos de seguimento, contrariando os dados do primeiro.<sup>(11)</sup> Ademais, em uma recente meta-análise,<sup>(15)</sup> foram demonstrados resultados extremamente positivos com a combinação de cisplatina e vinorelbina, com uma redução absoluta de óbitos da ordem de 8,9% em comparação à observação (*hazard ratio* [HR] = 0,80; IC95%: 0,70-0,91;  $p < 0,001$ ). Nessa análise, foram utilizados dados de quatro ensaios clínicos, com 1.888 pacientes. De fato, esses resultados são mais consistentes do que aqueles de outras meta-análises comparadas no mesmo estudo,<sup>(15)</sup> que permitiu a utilização de outros esquemas de quimioterapia (HR = 0,95; IC95%: 0,86-1,05; teste de interação = 0,04). Realmente, o resultado de sobrevida descrito no presente

estudo, assim como naquele previamente mencionado,<sup>(8)</sup> é nitidamente inferior à mediana de sobrevida de 94 meses descrita.<sup>(12)</sup> Entretanto, é preciso cautela ao se comparar esses resultados, visto que diferenças de seleção de pacientes provavelmente interferiram nessa avaliação. De nota, aquele estudo<sup>(12)</sup> incluiu apenas pacientes em estádios I ou II, que sabidamente têm melhores prognósticos, independentemente do tratamento.

Uma taxa significativa de pacientes em estágio I recebeu tratamento adjuvante no presente estudo (40%). Conforme mencionado anteriormente, a utilização de quimioterapia adjuvante nessa situação é bastante controversa. A análise de subgrupos dos principais ensaios clínicos e das meta-análises falhou em demonstrar o benefício do tratamento. Em uma meta-análise,<sup>(15)</sup> o ganho absoluto foi de 1,8% nesse subgrupo (HR = 1,0; IC95%: 0,78-1,30), sem significância estatística. Aparentemente, pacientes com tumores maiores que 4 cm podem se beneficiar, o que foi observado em análises de subgrupos de dois estudos.<sup>(12,16)</sup> No presente levantamento, os pacientes em estágio I tiveram melhor sobrevida, o que reflete seu melhor prognóstico. Entretanto, não é possível tirar conclusões sobre o efeito da quimioterapia nesse subgrupo tendo por base o estudo em questão, dado a ausência de um braço controle.

Na coorte aqui descrita, os pacientes tratados com radioterapia adjuvante tiveram pior sobrevida, com mediana de 19 meses ( $p < 0,001$ ). Esses dados estão de acordo com os resultados de uma meta-análise<sup>(17)</sup> com 2.232 pacientes, na qual foi demonstrado o efeito deletério da radioterapia pós-operatória na sobrevida de pacientes em estágio N0 ou N1, mas um possível benefício para aqueles com doença N2 (estádio III). De fato, cerca de metade dos pacientes aqui tratados com radioterapia apresentava estádios I ou II. Todavia, este estudo não permite inferir sobre o potencial efeito negativo da radioterapia nesse grupo de pacientes. Portanto, essa questão merece maiores esclarecimentos em estudos apropriadamente delineados para essa finalidade.

Em suma, o presente estudo corrobora a utilização da quimioterapia adjuvante, e os resultados de sobrevida se aproximam daqueles descritos nos principais ensaios clínicos randomizados. Entretanto, é necessário um

maior tempo de seguimento desses pacientes, já que os resultados com combinações de drogas de nova geração, principalmente cisplatina e vinorelbina, se mostraram mais consistentes após os primeiros cinco anos de acompanhamento.

## Referências

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96.
3. Instituto Nacional de Câncer – INCA [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2010 Sep 25]. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. [Adobe Acrobat document, 100p.]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>
4. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18(6):1059-68.
5. Gazdar AF. Should we continue to use the term non-small-cell lung cancer? *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii225-vii229.
6. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage I non-small-cell lung cancer: a guide for future studies. *J Clin Oncol.* 1984;2(12):1352-8.
7. Immerman SC, Vanecko RM, Fry WA, Head LR, Shields TW. Site of recurrence in patients with stages I and II carcinoma of the lung resected for cure. *Ann Thorac Surg.* 1981;32(1):23-7.
8. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351-60.
9. Takimoto CH. Topoisomerase interactive agents. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 381-4.
10. Bonomi P, Kim K, Chang A, Johnson D. Phase III Trial comparing etoposide (E), cisplatin (C), versus taxol (T) with cisplatin-G-CSF (G), versus taxol-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1996;15:382a.
11. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):35-42.
12. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2589-97.
13. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, 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.

14. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):29-34.
15. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):220-8.
16. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26(31):5043-51.
17. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet.* 1998;352(9124):257-63.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Letícia Barbosa França***

Médica. Departamento de Oncologia Clínica, Instituto Nacional do Câncer – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Márcia Aparecida Oliveira***

Médica. Departamento de Oncologia Clínica, Instituto Nacional do Câncer – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Isabele Ávila Small***

Coordenadora de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica. Instituto Nacional do Câncer – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Mauro Zukin***

Médico. Departamento de Oncologia Clínica, Instituto Nacional do Câncer – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Luiz Henrique de Lima Araújo***

Coordenador de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica. Instituto Nacional do Câncer – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.